

## 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・神経因性膀胱治療剤 薬価基準収載

**トビエース<sup>®</sup>**錠 4mg  
8mg

**Toviaz<sup>®</sup> Tablets** 徐放性フェソテロジンフマル酸塩錠

処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	徐放錠
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	トビエース錠4 mg:1錠中フェソテロジンフマル酸塩4.0 mg含有 トビエース錠8 mg:1錠中フェソテロジンフマル酸塩8.0 mg含有
一般名	和名：フェソテロジンフマル酸塩（JAN） 洋名：Fesoterodine Fumarate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年12月25日 薬価基準収載年月日：2013年2月22日 販売開始年月日：2013年3月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 <a href="https://www.pfizermedicalinformation.jp">https://www.pfizermedicalinformation.jp</a>

本IFは2022年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 2. IFとは

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

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
6. RMP の概要 .....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名 .....	4
2. 一般名 .....	4
3. 構造式又は示性式 .....	4
4. 分子式及び分子量 .....	5
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 物理化学的性質 .....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>
1. 剤形 .....	8
2. 製剤の組成 .....	9
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	9
4. 力価 .....	9
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	10
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	13
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	13
9. 溶出性 .....	13
10. 容器・包装 .....	13
11. 別途提供される資材類 .....	14
12. その他 .....	14
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>15</b>
1. 効能又は効果 .....	15
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	15
3. 用法及び用量 .....	16
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	17
5. 臨床成績 .....	19
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>15</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	54
2. 薬理作用 .....	54
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>63</b>
1. 血中濃度の推移 .....	63
2. 薬物速度論的パラメータ .....	68
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	69
4. 吸収 .....	70
5. 分布 .....	71
6. 代謝 .....	72
7. 排泄 .....	73
8. トランスポーターに関する情報（ <i>in vitro</i> ） .....	73
9. 透析等による除去率 .....	73
10. 特定の背景を有する患者 .....	74
11. その他 .....	76

<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>77</b>
1. 警告内容とその理由	77
2. 禁忌内容とその理由	77
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	79
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	79
5. 重要な基本的注意とその理由	79
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	80
7. 相互作用	84
8. 副作用	87
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	99
10. 過量投与	99
11. 適用上の注意	100
12. その他の注意	100
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>101</b>
1. 薬理試験	101
2. 毒性試験	102
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>106</b>
1. 規制区分	106
2. 有効期間	106
3. 包装状態での貯法	106
4. 取扱い上の注意	106
5. 患者向け資材	106
6. 同一成分・同効薬	106
7. 国際誕生年月日	106
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	107
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	107
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	107
11. 再審査期間	107
12. 投薬期間制限に関する情報	107
13. 各種コード	107
14. 保険給付上の注意	108
<b>XI. 文献</b>	<b>109</b>
1. 引用文献	109
2. その他の参考文献	110
<b>XII. 参考資料</b>	<b>111</b>
1. 主な外国での発売状況	111
2. 海外における臨床支援情報	113
<b>XIII. 備考</b>	<b>116</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床薬理を行うにあたっての参考情報	116
2. その他の関連資料	116

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

トビエース（一般名：フェソテロジンフマル酸塩）は、ファイザー社により過活動膀胱治療剤として開発された膀胱に対する選択性の高いムスカリン受容体拮抗薬である。

欧米では第1相から第3相並びに長期試験成績等をもとに2006年3月に申請し、2007年4月に欧州で、2008年10月に米国で承認され、2021年4月現在48ヵ国で承認されている。

日本では2005年9月から第1相試験を開始し、単回投与試験・反復投与試験の結果より、日本人におけるトビエース錠4、8 mg1日1回投与の安全性及び忍容性が確認され、かつ日本人と欧米人の薬物動態の類似性が確認された。国内と外国における外的・内的要因（過活動膀胱の診断、治療及び薬物動態）が類似していること、本薬の有効成分が既承認薬である徐放性酒石酸トルテロジンカプセルの活性代謝物と同一であることを踏まえ、ブリッジング試験としてアジア共同第2相試験を実施し、アジア共同第2相試験と米国第3相試験の成績を評価した結果、外国試験データを外挿可能であることが確認された。これら国内、外国の臨床試験成績に基づき、2012年12月に承認された。

また、小児の神経因性排尿筋過活動の治療薬として、米国では第1相から第3相試験等をもとに2021年6月に承認されている。

日本では、2012年5月から国際共同第3相試験に参加し、2015年5月からは日本人小児神経因性排尿筋過活動患者における長期安全性データを収集することを目的とした国内長期投与試験を開始した。これらの臨床試験に加え、母集団薬物動態解析等の成績に基づき、「神経因性膀胱における排尿管理」の効能又は効果で2022年9月に承認された。

### 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。

（「V-1. 効能又は効果」及び「V-3. 用法及び用量」の項参照）

(2) 小児の神経因性排尿筋過活動における最大膀胱容量を改善する。

（「V-1. 効能又は効果」及び「V-3. 用法及び用量」の項参照）

(3) デトルシトールの活性代謝物のプロドラックであり、唾液腺に比べて膀胱に対する選択性の高い抗ムスカリン薬である（ネコ）。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(4) 投与方法は1日1回である。

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

(5) 1日1回4 mgで投与を開始し、症状に応じて8 mgまで増量が可能である。

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

- (6) 重大な副作用として尿閉（2.0%）、血管浮腫（頻度不明\*）、QT 延長（頻度不明）、心室性頻拍（頻度不明）、房室ブロック（頻度不明）、徐脈（頻度不明）が報告されている。  
また、主な副作用は口内乾燥、眼乾燥、頭痛、めまい、咽喉乾燥、便秘、消化不良、腹痛、悪心、下痢、排尿困難、尿路感染等であった。

\*外国での市販後報告のため頻度不明  
（「VIII-8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

徐放性の製剤である。（「VII-2. (3) 消失速度定数」の項参照）

### 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料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（ I -6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・尿閉 ・血管浮腫	・認知機能障害	なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査（神経因性膀胱における排尿管理）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供（神経因性膀胱における排尿管理）

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。



---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

トビエース錠 4 mg

トビエース錠 8 mg

(2) 洋名

Toviaz Tablets 4 mg

Toviaz Tablets 8 mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フェソテロジンフマル酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

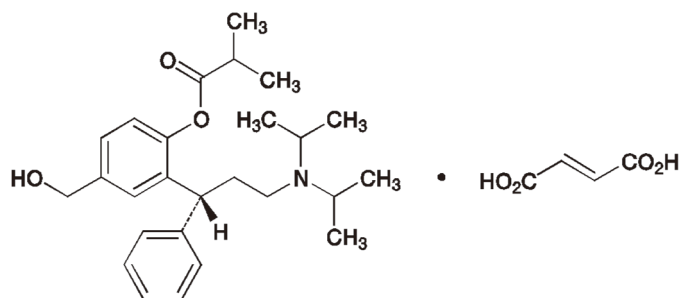
Fesoterodine Fumarate（JAN）

fesoterodine（INN）

(3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{26}H_{37}NO_3 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：527.65

5. 化学名（命名法）又は本質

2-{(1*R*)-3-[Bis(1-methylethyl)amino]-1-phenylpropyl}-4-(hydroxymethyl)phenyl  
2-methylpropanoate monofumarate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号、記号番号：特になし

研究所コード番号：SPM 8272、PF-00695838-42

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

水、アセトニトリル、*N, N*-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール（99.5）に溶解しやすい。

##### (3) 吸湿性

フェソテロジンフマル酸塩の 25℃における水蒸気吸着等温線において、フェソテロジンフマル酸塩は、相対湿度が 0～80%RH で吸湿性を示さず、80%RH を越えると吸湿性を示した。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 105℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=10.31±0.01（電位差滴定法）

##### (6) 分配係数

分配係数（log D）：1.42（pH7.4、1-オクタノール／水）

##### (7) その他の主な示性値

1) pH：3.6 水溶液（0.025 mol/L）

##### 2) 旋光度

フェソテロジンフマル酸塩のエタノール溶液の比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  は +4.7° であった。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

フェソテロジンフマル酸塩は、安定性試験〔長期保存試験（2～8℃、36 ヶ月）及び加速試験（25℃/60%RH、6 ヶ月）〕を通して、すべての測定項目で明確な品質の変化が認められなかった。

### 原薬の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	2～8℃	ポリエチレン袋／ポリエチレン製ドラム <sup>a)</sup>	36 ヶ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験(光)	白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯	シャーレ開放	120 万 lx・hr 及び 200 W・hr/m <sup>2</sup>	規格内

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、含量

a) ポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレン製ドラムに入れる。

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

### 定量法

液体クロマトグラフィー

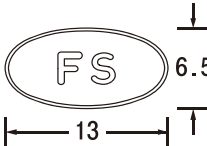
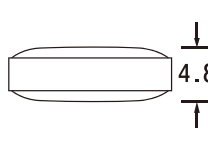
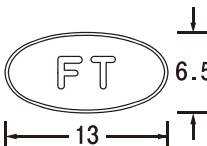
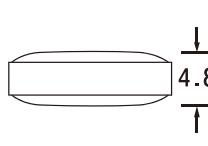
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（徐放錠、フィルムコート錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形（mm）		剤形・色調等
	上面	側面	
トビエース錠 4 mg			淡青色 徐放錠
トビエース錠 8 mg			青色 徐放錠

#### (3) 識別コード

トビエース錠 4 mg

表示部位：錠剤、PTP シート／表示内容：FS

トビエース錠 8 mg

表示部位：錠剤、PTP シート／表示内容：FT

#### (4) 製剤の物性

本品は徐放性の製剤である。

#### (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

販売名	トビエース錠 4 mg	トビエース錠 8 mg
有効成分	1 錠中 フェソテロジンフマル酸塩 4.0 mg	1 錠中 フェソテロジンフマル酸塩 8.0 mg
添加剤	キシリトール、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、ポリビニルアルコール、酸化チタン、マクロゴール 4000、大豆レシチン、青色 2 号アルミニウムレーキ	

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当資料なし

## 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

製剤に混入する可能性のある夾雑物は有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

トビエース錠 4 mg 及び 8 mg は、加速試験（40℃/75%RH、6 ヶ月）において類縁物質及び含量に規格からの逸脱が認められたが、長期保存試験（25℃/60%RH、36 ヶ月）及び中間的試験（30℃/65%RH、12 ヶ月以上）を通してすべての測定項目で規格に適合した。

トビエース錠 4 mg 及び 8 mg の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃/60%RH	両面アルミ PTP 包装	36 ヶ月	規格内
中間的試験	30℃/65%RH	両面アルミ PTP 包装	36 ヶ月	18 ヶ月まで規格内であった。
加速試験	40℃/75%RH	両面アルミ PTP 包装	6 ヶ月	3 ヶ月では規格内であったが、6 ヶ月では類縁物質及び含量が規格を逸脱した。
苛酷試験 (光) <sup>a)</sup>	白色蛍光灯 及び近紫外 蛍光ランプ	無包装	120 万 lx・hr 及 び 200 W・hr/m <sup>2</sup>	規格内
		両面アルミ PTP 包装		規格内

測定項目：性状（外観）、類縁物質、水分、溶出性、含量

a) 苛酷試験については、4 mg 錠及び 8 mg 錠各 1 ロットを用いて実施した。

無包装状態の安定性の試験条件にてトビエース錠 4mg、8mg の無包装状態での安定性を検討した。本試験結果のうち、湿度に対する安定性試験においては、1 ヶ月後より錠剤表面がわずかに粘着性を呈し、また 3 ヶ月後に著しい含量の低下が観察された。

弊社では、トビエース錠 4mg、8mg を無包装状態で保存した場合の安全性及び有効性の検討は行っていないことから、本剤を無包装状態で保存した場合の品質を保証していない。従い、弊社としては、本剤の無包装状態での保存を推奨するものではない。（社内資料）

### 【試験項目及び試験方法】

#### (1) 温度に対する安定性試験

保存条件：40±2℃

保存期間：試験開始時，1，2，3 ヶ月

保存形態：気密容器（褐色ガラス瓶）

試験項目：性状、定量（液体クロマトグラフィー）、溶出試験（パドル法）

試験回数：性状 1 回、含量 3 回（結果は 3 回の平均値を示した）、溶出試験 1 回

(2) 湿度に対する安定性試験

保存条件：25±2℃，75%RH±5%

保存期間：試験開始時，1，2，3 ヶ月

保存形態：無色透明プラスチックシャーレ開放

試験項目：性状、定量(液体クロマトグラフィー)、溶出試験 (パドル法)

試験回数：性状 1 回、含量 3 回 (結果は 3 回の平均値を示した)、溶出試験 1 回

(3) 光に対する安定性試験

保存条件：2000Lx/hr

保存期間：開始時，積算 30 万，60 万，120 万 Lx・hr

保存形態：気密容器 (無色透明ガラス瓶)

試験項目：性状、定量(液体クロマトグラフィー)、溶出試験 (パドル法)

試験回数：性状 1 回、含量 3 回 (結果は 3 回の平均値を示した)、溶出試験 1 回

【試験結果】

(1) 温度に対する安定性試験結果 (保存条件：温度 40±2℃)

トビエース錠 4mg

保存期間	試験項目		
	性状	含量	溶出試験結果 <sup>※1</sup>
		フェソテロジン含量 (%)	溶出性
試験開始時	淡青色のフィルムコーティング錠	97.4%	—
1 ヶ月	淡青色のフィルムコーティング錠	98.3%	規格内
2 ヶ月	淡青色のフィルムコーティング錠	95.1%	規格内
3 ヶ月	淡青色のフィルムコーティング錠	94.5%	規格内

トビエース錠 8mg

保存期間	試験項目		
	性状	含量	溶出試験結果 <sup>※1</sup>
		フェソテロジン含量 (%)	溶出性
試験開始時	青色のフィルムコーティング錠	96.9%	—
1 ヶ月	青色のフィルムコーティング錠	96.2%	規格内
2 ヶ月	青色のフィルムコーティング錠	95.4%	規格内
3 ヶ月	青色のフィルムコーティング錠	93.7%	規格内

(ファイザー社内資料)

本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

※1 溶出性試験結果は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験情報改訂 6 版」<sup>※1)</sup> の評価基準による。



(2) 湿度に対する安定性試験結果（温湿度：25±2℃，75%±5%RH）

トビエース錠 4mg

保存期間	試験項目		
	外観	含量試験結果	溶出試験結果 <sup>※1</sup>
		フェソテロジン含量(%)	溶出性
試験開始時	淡青色のフィルムコーティング錠	97.4%	—
1ヵ月	淡青色のフィルムコーティング錠	92.8%	規格内
2ヵ月	淡青色のフィルムコーティング錠	91.7%	規格内
3ヵ月	淡青色のフィルムコーティング錠	89.2%	規格内

トビエース錠 8mg

保存期間	試験項目		
	外観	含量試験結果	溶出試験結果 <sup>※1</sup>
		フェソテロジン含量(%)	溶出性
試験開始時	青色のフィルムコーティング錠	96.9%	—
1ヵ月	青色のフィルムコーティング錠	93.7%	規格内
2ヵ月	青色のフィルムコーティング錠	91.3%	規格内
3ヵ月	青色のフィルムコーティング錠	89.4%	規格内

（ファイザー社内資料）

本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

※1 溶出性試験結果は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験情報改訂6版」<sup>※1)</sup>の評価基準による。

(3) 光に対する安定性試験結果（光：2000Lx/hr）

トビエース錠 4mg

保存期間	試験項目		
	外観	含量試験結果	溶出試験結果 <sup>※1</sup>
		フェソテロジン含量(%)	溶出性
試験開始時	淡青色のフィルムコーティング錠	97.4%	—
30万Lx・hr	淡青色のフィルムコーティング錠	96.9%	規格内
60万Lx・hr	淡青色のフィルムコーティング錠	98.2%	規格内
120万Lx・hr	淡青色のフィルムコーティング錠	97.5%	規格内

トビエース錠 8mg

保存期間	試験項目		
	外観	含量試験結果	溶出試験結果 <sup>※1</sup>
		フェソテロジン含量(%)	溶出性
試験開始時	青色のフィルムコーティング錠	96.9%	—
30 万 Lx・hr	青色のフィルムコーティング錠	96.7%	規格内
60 万 Lx・hr	青色のフィルムコーティング錠	97.8%	規格内
120 万 Lx・hr	青色のフィルムコーティング錠	96.9%	規格内

(ファイザー社内資料)

本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

※1 溶出性試験結果は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験情報改訂 6 版」<sup>※1)</sup> の評価基準による。

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

試験法：日局 一般試験法の溶出試験法（パドル法）

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

該当しない

(2) 包装

〈トビエース錠 4mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]、500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

〈トビエース錠 8mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：プラスチックフィルム及びアルミ箔のラミネートフィルム、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 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
- 神経因性膀胱における排尿管理

##### <解説>

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

過活動膀胱 (Overactive bladder ; OAB) は、2002年に発表された国際禁制学会 (International Continence Society) 用語標準化報告により、「尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿や夜間頻尿を、時には切迫性尿失禁を伴う症状症候群である」と定義された<sup>1)、2)</sup>。

ムスカリン受容体拮抗薬は、膀胱平滑筋や膀胱知覚神経の神経終末に存在するムスカリン受容体に結合することにより、膀胱収縮のみならず、排尿反射の亢進を抑制し、過活動膀胱症状に対して有効性を示すと考えられた。

本剤は、国内外で実施された臨床試験成績<sup>3)、4)、5)、6)、7)</sup>より、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁の改善に有効であり、安全性及び忍容性においても問題がないことが確認され、また、長期投与においても安全性及び忍容性に問題はなく、効果の持続が認められたことから、上記の効能・効果が承認された。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

小児の神経因性排尿筋過活動 (NDO) の治療薬としての本剤の有効性は、6～17歳の小児 NDO 患者を対象とした国際共同第3相試験 (A0221047 試験)<sup>8)</sup>で検証され、安全性についても本剤の忍容性は問題なかった。また、A0221047 試験を完了した日本人小児 NDO 患者を対象に実施した第3相長期投与継続試験 (A0221109 試験)<sup>9)</sup>では本剤の長期投与時の安全性と有効性が示唆された。本剤は排尿筋の過活動を抑制することにより、過活動膀胱 (OAB) の尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。本剤と同様の抗コリン作用を示す薬剤が神経因性膀胱に係る効能・効果で承認され、その薬理作用から、実臨床においては適切に NDO 患者に投与されている状況を踏まえ、本剤の効能又は効果を「神経因性膀胱における排尿管理」と設定した。

### 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

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

- 5.1 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、それに対する治療を優先させること。
- 5.3 認知症、認知機能障害患者で過活動膀胱の自覚症状の把握が困難な場合は、本剤の投与対象とならない。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

5.4 本剤の薬理作用（排尿筋の収縮の抑制）を踏まえて、本剤投与の適否を判断すること。

〈解説〉

- 5.1 過活動膀胱の診断においては、症状の確認とともに過活動膀胱と類似した症状を呈する疾患（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）を鑑別し、除外する必要があることから設定した<sup>10)</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）を合併している患者が存在するが、このような患者に本剤を投与した場合、その薬理作用から尿閉及び排尿困難等の下部尿路閉塞症状を発現させる可能性が否定できない。そこで、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対する初期治療をより安全に行うために設定した。（「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）」の項参照）
- 5.3 過活動膀胱は症状を主体に診断される症候群であり、自覚症状を明確に認識できないこれらの患者は本剤の適応とはならないことから、同種同効薬の添付文書を参考に、本剤の適正使用のために設定した。
- 5.4 本剤は排尿筋の収縮を抑制する作用を有しているため、本剤を神経因性膀胱における排尿管理に対して使用する際、本剤投与の適否を判断するよう設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

###### 〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日1回8 mgまで増量できる。

###### 〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重25kg超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩4mgを開始用量として1日1回経口投与する。投与開始から1週間後以降に、患者の状態に応じて1日1回8mgまで増量できる。

〈解説〉

###### 〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

過活動膀胱の主要な有効性評価項目である24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量について、アジア共同第2相試験<sup>3)、4)</sup>及び外国第3相試験（SP583、SP584試験<sup>5)、11)</sup>の結果に基づいて本邦での臨床推奨用量を設定した。また、以下の国内外の第2/3相試験（アジア共同第2相試験、国内長期投与試験、SP582、SP583、SP584、SP668試験<sup>3)、4)、5)、11)、12)、13)</sup>の結果から総合的に検討し、本剤の用法・用量を設定した。

###### 〈神経因性膀胱における排尿管理〉

8～17歳の過活動膀胱（OAB）又はNDOの小児患者を対象とした第2相用量漸増試験（A0221066試験）の母集団薬物動態解析の結果に基づき、小児患者における本剤の活性代謝物5-HMTのクリアランスは、患者の体重で補正することで成人のクリアランスに類似した値が得られると考えられた。1066試験、母集団薬物動態解析及びシミュレーションの結果より、6～16歳で体重

25kg 超の小児患者にフェソテロジン 4 mg 及び 8 mg を 1 日 1 回投与、並びに体重 25kg 以下の小児患者にフェソテロジン 2mg 及び 4 mg を 1 日 1 回投与したときに得られる定常状態での 5-HMT の曝露量が、成人にフェソテロジン 4 mg 及び 8 mg を 1 日 1 回投与したときに得られる 5-HMT の曝露量と同程度であると考えられたことに基づき、6~17 歳の小児神経因性排尿筋過活動患者を対象とした第 3 相試験 (A0221047 試験) での用法・用量は、体重 25kg 超の被験者にはフェソテロジン徐放錠 4 mg 又は 8 mg を 1 日 1 回、体重 25kg 以下の被験者にはフェソテロジン徐放性顆粒充填カプセル 2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回投与と設定した。体重 25 kg 超の被験者を対象とした A0221047 試験のコホート 1 において本剤 4 mg 群及び本剤 8 mg 群で示された有効性はいずれも臨床的に意義のあるものの、本剤 4 mg 群と比較して本剤 8 mg 群でより有効性が高く、さらに本剤 8 mg 群の安全性は臨床的に許容可能であった。本剤の用法・用量については、患者の状態に応じて、本剤 4 mg 又は 8 mg の 1 日 1 回投与のいずれかを選択可能とすることが妥当であるものの、A0221047 試験の本剤 8 mg 群では、本剤の投与開始から 1 週間は本剤 4 mg を 1 日 1 回投与していたことを考慮し、体重 25 kg 超の小児に対する本剤の用法・用量については「フェソテロジンフマル酸塩 4 mg を開始用量として 1 日 1 回経口投与する。投与開始から 1 週間後以降に、患者の状態に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。」と設定した。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

## 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

重度の腎障害 (クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満) のある患者、中等度の肝障害のある患者 (Child-Pugh 分類 B)、又は強力なチトクロム P450 (CYP) 3A4 阻害薬を投与中の患者では、1 日投与量はフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg とし、8 mg への増量を行わないものとする。[9.2.1、9.3.2、10.2 参照]

#### <解説>

成人を対象とした薬物動態試験の結果、本剤の活性代謝物 5-HMT の  $C_{max}$  及び AUC は、健康成人に比べて重度の腎障害患者では 2.0 及び 2.3 倍、中等度の肝障害のある患者では 1.4 及び 2.1 倍、強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール併用時にはそれぞれ約 2 倍の増加が認められた。したがって、これらの患者では用量の上限を 4 mg とし、慎重に投与することが望ましいと考えられた。小児を対象としたデータはないものの、成人を対象とした薬物動態試験の結果を考慮して、小児においても成人と同様に設定した。

#### 腎機能障害者 (外国人データ) <sup>14)</sup>

軽度又は中等度の腎機能障害を有する人 (クレアチニンクリアランス : 30~80 mL/min) に、本剤 4 mg を単回経口投与した時、活性代謝物 5-HMT の  $C_{max}$  及び AUC は健康成人と比べてそれぞれ 1.5 倍及び 1.8 倍まで増加した。重度の腎機能障害を有する人 (クレアチニンクリアランス : 30 mL/min 未満) では、 $C_{max}$  及び AUC がそれぞれ 2.0 倍及び 2.3 倍に増加した。

#### 肝機能障害者（外国人データ）<sup>15)</sup>

中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する人に本剤 8 mg を単回経口投与した時、活性代謝物 5-HMT の  $C_{max}$  及び AUC は健康成人と比べてそれぞれ 1.4 倍及び 2.1 倍に増加した。

#### ケトコナゾール（CYP3A4 阻害薬）（外国人データ）<sup>16)</sup>

ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回投与と本剤 8 mg を併用投与した時、CYP2D6 の EM\*では活性代謝物 5-HMT の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 2.0 倍及び 2.3 倍に増加した。CYP2D6 の PM\*\*では  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 2.1 倍及び 2.5 倍に増加した。

\*EM：代謝酵素活性が正常なヒト

\*\*PM：代謝酵素活性が欠損しているヒト

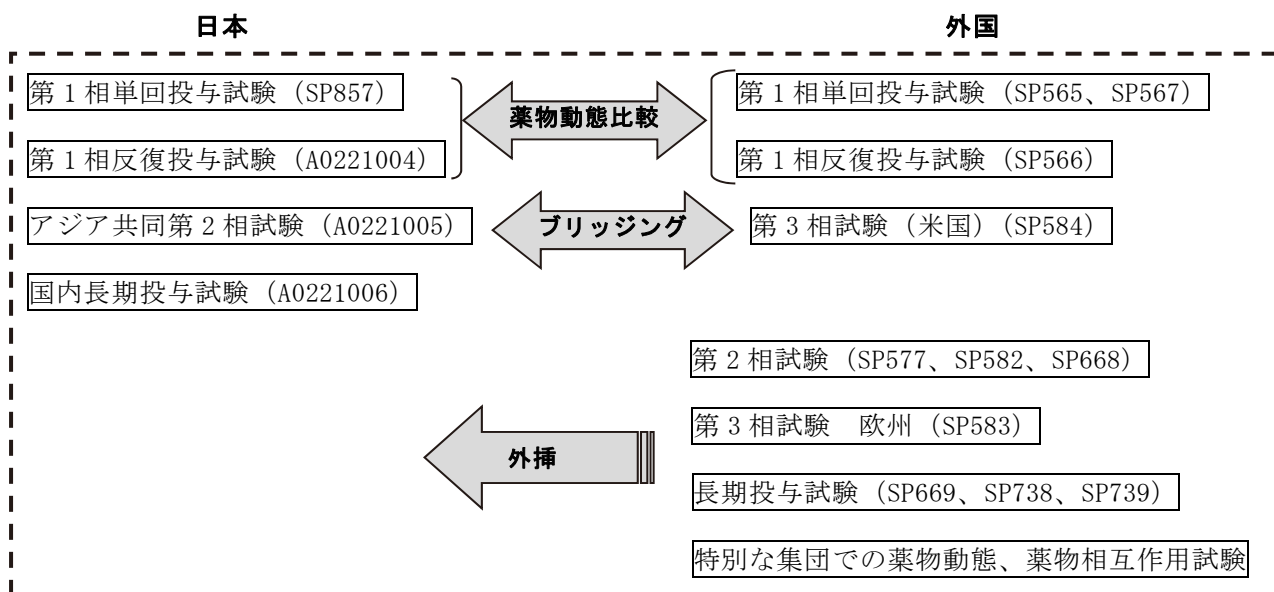
## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

ブリッジング戦略に基づき、国内で実施した臨床試験に加え、外国第 2/3 相試験、長期投与試験、臨床薬理試験（特別な集団における薬物動態、薬物相互作用等）のデータを日本人に外挿し、日本での承認申請用の臨床データパッケージを構築し、以下に示す欧米と同様の効能効果及び用法用量で、本剤 4 mg 錠及び 8 mg 錠の申請を行った。

#### 臨床データパッケージ概略



承認申請における臨床データパッケージを表 1（第 1 相及び臨床薬理試験）及び表 2（第 2 相及び第 3 相試験）に示した。

国内での臨床データパッケージには、外国の承認申請に含まれた臨床試験（第 1 相：19 試験、第 2 相及び第 3 相：5 試験）、海外において承認申請後に実施された臨床試験のうち国内の承認申請に必要と判断した試験（第 1 相：6 試験 第 2 相及び第 3 相：3 試験）及び国内での承認申請のために行った試験（第 1 相：4 試験 第 2 相及び第 3 相：2 試験）を含めた。

また、欧米の承認申請後に実施された第 3b 相試験のうち、2009 年 6 月までに総括報告書が完成した 3 試験、認知機能を検討した第 1 相試験 1 試験及び高齢 OAB 患者に対する有効性・安全性を検討した第 4 相試験 1 試験について参考資料として本邦での臨床データパッケージに含めた。



表 1 国内での承認申請に用いた第 1 相及び臨床薬理試験

日本人 ／ 外国人	試験 No. (実施国)	対象	試験の種類	試験 方法	用法	1 日投与量(mg)	投与 期間	被験者数
日本人	SP857 (日本)	健康 男性	単回	二重 盲検	各ステップで 単回	P、4、8、16	1 回	12
日本人	A022100 4 <sup>a)</sup> (米国)	健康 男性	反復	二重 盲検	1 日 1 回	P、4、8	5 日間	20
日本人	A022105 2 (日本)	健康 男性	生物学的同等性・食 事の影響(処方 E1、 処方 F)	二重 盲検	単回、2 群、 3 期クロスオ ーバー	8(処方 E1 8 mg、処方 F 8 mg、4 mg×2)	1 回	118
外国人	SP560 (ドイツ)	健康 男性	即放カプセルでの 単回、食事の影響、 EMとPMの比較	二重 盲検	単回	P、0.5、1、2、4 <sup>b)</sup> 、8、 12、16(即放カプセル)	1 回	65
外国人	SP561 (フランス)	健康 男性	即放カプセルでの 反復	二重 盲検	1 日 2 回	P、1、2、4 (即放カプセル)	7 日間	36
外国人	SP565 (ドイツ)	健康 男性	単回、食事の影響 (処方 B)、EMとPM の比較	非盲 検	単回、4 期ク ロスオーバ ー	4、8 <sup>b)</sup> 、12	1 回	24
外国人	SP566 (ドイツ)	健康 男性	反復、最大耐用量	二重 盲検	1 日 1 回	P、4、8、12、20、28	3 日間	40
外国人	SP567 (ドイツ)	健康 男性	絶対バイオアベイラ ビリティ、マスバラン ス	非盲 検	単回、3 期ク ロスオーバ ー	Part1: 4、1 <sup>c)</sup> 、5-HMT 0.65 <sup>c)</sup> Part2 及び再実施: 8、4 <sup>c)</sup> 、5-HMT 2.6 <sup>c)</sup>	1 回	Part1:4 Part2:13 再実施: 15
外国人	A022106 2 (米国)	健康 男女	日内変動	非盲 検	単回、2 期ク ロスオーバ ー	8	1 回	14
外国人	SP570 (ドイツ)	健康 男女	年齢・性別の検討	二重 盲検	単回	P、8	1 回	48
外国人	SP649 (英国、 南アフリ カ)	健康 白人、 健康 黒人	人種(白人・黒人)の 検討	二重 盲検	単回	P、8	1 回	32
外国人	A022101 5 (韓国)	健康 韓国人 男性	韓国人の薬物動態	二重 盲検	1 日 1 回	P、4、8	5 日間	21
外国人	SP568 (ドイツ)	健康 男女、 腎機能 低下者	腎機能低下の影響	非盲 検	単回	4	1 回	32
外国人	SP569 (ブルガ リア)	健康 男性、 肝機能 低下者	肝機能低下の影響	非盲 検	単回	8	1 回	17
外国人	SP677 (フランス)	健康 女性	相互 作用 試験 経口避妊薬	二重 盲検	1 日 1 回、2 期クロスオ ーバー	8、経口ホルモン避妊 薬(0.03 mg エチニル エストラジオール及び 0.15 mg レボノルゲス トレル、1 日 1 回、21 日間)	14 日間	30

日本人 ／ 外国人	試験 No. (実施国)	対象	試験の種類		試験 方法	用法	1日投与量(mg)	投与 期間	被験者数
外国人	SP564 (ドイツ)	健康 男性	相互 作用 試験	ケトコナゾール (1日1回)	非盲 検	単回、2期ク ロスオーバ ー	8、ケトコナゾール (200 mg、1日1回 200 mg、6日間)	1回	19
外国人	SP684 (ドイツ)	健康 男性	相互 作用 試験	ケトコナゾール (1日2回)	非盲 検	単回、2期ク ロスオーバ ー	8、ケトコナゾール(1 回200 mg、1日2回 400 mg、6日間)	1回	18
外国人	SP683 (英国)	健康 男性	相互 作用 試験	リファンピシン	非盲 検	単回	8、リファンピシン (600 mg、1日1回 600 mg、8日間)	1回	12
外国人	A022107 9 (米国)	健康 男性	相互 作用 試験	ワルファリン	非盲 検	1日1回、2 期クロスオー バー	8、ワルファリン (25 mg)	9日間	14
外国人	A022108 0 (米国)	健康 男女	相互 作用 試験	フルコナゾール	非盲 検	単回、2期ク ロスオーバ ー	8、フルコナゾール (200 mg、1日2回、 2日間)	1回	28
外国人	SP686 (米国)	健康 男女	綿密な QT 試験		二重 盲検	1日1回	P、4、28、モキシプロ キサシン(400 mg)	3日間	261
外国人	SP687 (ドイツ)	健康 男性	食事の影響(処方 D)		非盲 検	単回、2期ク ロスオーバ ー	8	1回	16
外国人	SP562 (ドイツ)	健康 男性	異なる製剤での相 対的バイオアベイラ ビリティ(処方 A)		非盲 検	単回、2期ク ロスオーバ ー	6(処方 A 製剤 A 及び 処方 A 製剤 B)	1回	12
外国人	SP685 (ドイツ)	健康 男性	異なる製剤での相 対的バイオアベイラ ビリティ(処方 B と処 方 C)		非盲 検	単回、3期ク ロスオーバ ー	8(処方 C の 8 mg×1 錠及び処方 B の 4 mg ×2 錠)	1回	12
外国人	SP681 (ドイツ)	健康 男性	生物学的同等性(処 方 B と処方 D)		非盲 検	単回、2期ク ロスオーバ ー	8(処方 D 8 mg×1 錠 及び処方 B 4 mg×2 錠)	1回	16
外国人	SP842 (ドイツ)	健康 男性	生物学的同等性(処 方 E と処方 F)		非盲 検	単回、2期ク ロスオーバ ー	8(処方 E 及び処方 F)	1回	32
外国人	SP877 (ドイツ)	健康 男性	用量比例性(処方 F)		非盲 検	単回、2期ク ロスオーバ ー	4、8(いずれも処方 F)	1回	24
外国人	A022104 4 (ベルギ ー)	健康 男女	用量比例性及び生 物学的同等性(処方 E1 と処方 F)		非盲 検	単回、3期ク ロスオーバ ー	4(処方 E1)、8(処方 E1)、8(処方 F)	1回	36
外国人	A022106 3 (シンガ ポール)	健康 アジア人 男性	生物学的同等性(処 方 D と処方 E1)		非盲 検	単回、2期ク ロスオーバ ー	4(処方 D 及び処方 E1)	1回	37
外国人 (参考資 料)	A022108 6 (米国)	健康 男女	認知機能に及ぼす 影響		二重 盲検	1日1回、4期 クロスオーバ ー	P、4、8、アルプラゾ ラム(1 mg、単回)	6日間	20

- a) 日本人を対象に外国で実施した治験  
b) 食事の影響を検討した用量  
c) 単回定速静脈内投与

P: プラセボ

表2 国内での承認申請に用いた第2相及び第3相試験

試験の相	日本人 ／ 外国人	試験 No. (実施国)	対象	試験の目的	試験方法	用法	1日投与量 (mg)	投与期間	投与例数
第2相	日本人 <sup>a)</sup>	A0221005 (日本、韓国、台湾、香港)	過活動膀胱患者	有／安	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	1日1回経口投与	P、4、8	12週間	全体:951例 (日本人:747例) P:318例 4:320例 8:313例
第3相	日本人	A0221006 (日本)		長期安／有	非盲検	1日1回経口投与	4、8(4で開始し、8に増量可能とした)	52週間	152例
第2相	外国人	SP577 (フランス)	排尿筋不安定性が確認された過活動膀胱患者	薬力学／安	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行クロスオーバー	1日2回経口投与	P、4、8(即放カプセル)	4週間	全体:12例 A群(2/P):6例 B群(4/P):6例
第2相	外国人	SP582 (欧州、イスラエル、南アフリカ)	過活動膀胱患者	有／安／用量反応	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	1日1回経口投与	P、4、8、12	12週間	全体:728例 P:183例 4:186例 8:173例 12:186例
第2相	外国人	SP668 (米国)		有／安／用量反応	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	1日1回経口投与	P、4、8、12	8週間	全体:171例 P:43例 4:43例 8:47例 12:38例
第3相	外国人	SP583 (欧州、オーストラリア、ニュージーランド、南アフリカ)		有／安	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	1日1回経口投与	P、4、8、トルテロジン4	12週間	全体:1132例 P:283例 4:272例 8:287例 トルテロジン4:290例
第3相	外国人	SP584 (米国)		有／安	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	1日1回経口投与	P、4、8	12週間	全体:832例 P:271例 4:282例 8:279例
第2相	外国人	SP669 (米国)		長期安	二重盲検期の後に非盲検、SP668試験の2期継続投与	1日1回経口投与	二重盲検期:4、8、12 非盲検期:4、8(8で開始し、4に減量可能とした)	最長4年間	186例
第3相	外国人	SP738 (欧州、オーストラリア、ニュージーランド、南アフリカ)		長期安／有	SP583試験の非盲検継続投与	1日1回経口投与	4、8(8で開始し、4に減量可能とした)	最長3年間	417例
第3相	外国人	SP739 (米国)		長期安／有	SP584試験の非盲検継続投与	1日1回経口投与	4、8(8で開始し、4に減量可能とした)	最長3年3ヵ月間	473例

試験の相	日本人 ／ 外国人	試験 No. (実施国)	対象	試験の目的	試験方法	用法	1日投与量 (mg)	投与期間	投与例数
第3b相 (参考資料)	外国人	A0221008 (欧州、北米、中南米、アジア、南アメリカ)	過活動膀胱患者	有／安	無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	1日1回経口投与	P、トルテロジン4、フェソテロジン:最初の1週間4、その後11週間8	12週間	全体:1697例 P:334例 8:679例 トルテロジン4:684例
第3b相 (参考資料)	外国人	A0221014 (米国)		有／安／忍	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	1日1回経口投与	P、4、8	12週間	全体:883例 P:445例 フェソテロジン:438例
第3b相 (参考資料)	外国人	A0221007 (欧州、米国、韓国)	トルテロジン治療に不満足 の過活動膀胱患者	有／安	非盲検	1日1回経口投与	4、8(4で開始し、8に増量可能とした)	12週間	516例
第4相 (参考資料)	外国人	A0221045 (欧州)	高齢過活動膀胱患者	有／安／忍	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	1日1回経口投与	二重盲検期:P、4(4で開始し、8に増量可能とした) 非盲検期:二重盲検期と同用量、又は4で開始し、8に増量可能	24週間 (二重盲検期:12週間、非盲検期:12週間)	全体:785例 P:393例 フェソテロジン:392例

a)他のアジア人(韓国、台湾、香港)も含む

P:プラセボ、有:有効性、安:安全性、忍:忍容性

承認用量：〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として4mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日1回8mgまで増量できる。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重25kg超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩4mgを開始用量として1日1回経口投与する。投与開始から1週間後以降に、患者の状態に応じて1日1回8mgまで増量できる。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

承認申請における臨床データパッケージを表に示した。

表 3 国内での承認申請に用いた第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験

試験の相	日本人 ／ 外国人	試験 No. (実施国)	対象	試験の目的	試験方法	用法	1 日投与量 (mg)	投与期間	投与例数
第 1 相	外国人	A0221099 (ベルギー)	健康男女	相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響	非盲検	単回、クロスオーバー	4	1 回	24 例
第 2 相	外国人	A0221066 (米国)	小児過活動膀胱	薬物動態 ／安／忍	非盲検、用量漸増	1 日 1 回経口投与	4、8(4 で開始し、8 に増量可能とした)	8 週間	21 例
第 3 相	日本人 外国人	A0221047 (日本、米国、欧州等)	小児神経因性排尿筋過活動	有／安	無作為化、非盲検、並行群間	1 日 1 回経口投与	2、4、8、オキシブチニン 10	24 週間	コホート 1:124 例 コホート 2:57 例
第 3 相	日本人	A0221109 (日本)	小児神経因性排尿筋過活動	有／安	非盲検、長期継続投与	1 日 1 回経口投与	2、4、8	28 週間	コホート 1:2 例 コホート 2:10 例

有:有効性、安:安全性、忍:忍容性

承認用量：〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重 25kg 超の小児にはフェソテロジンマル酸塩 4mg を開始用量として 1 日 1 回経口投与する。投与開始から 1 週間後以降に、患者の状態に応じて 1 日 1 回 8mg まで増量できる。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 単回投与 (SP857 試験)<sup>17)</sup>

日本人健康男性に、フェソテロジン錠 4、8 及び 16 mg (各 8 例) を単回経口投与したとき、安全性に特に問題は認められず忍容性も良好であった。

### 2) 単回投与 (A0221099 試験、外国人データ)<sup>18)</sup>

外国人健康成人に、フェソテロジン錠 4 mg (24 例) を単回経口投与したとき、予期しない有害事象は認められず、安全性及び忍容性が確認された。

### 3) 反復投与 (A0221004 試験)<sup>19)</sup>

日本人健康男性に、フェソテロジン錠 4 及び 8 mg (各 8 例) を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの安全性に問題は認められなかった。フェソテロジン 4 mg 錠及び 8 mg 錠の反復投与時の忍容性は、健康日本人男性に対して良好であった。

### 4) QT/QTc 評価試験 (SP686 試験、外国人データ)<sup>20)</sup>

外国人健康男女に、二重盲検下で本剤 4 mg/日又は 28 mg/日、モキシフロキサシン 400 mg/日又はプラセボを 3 日間投与した。モキシフロキサシン 400 mg/日投与後には QTc 間隔の延長 (3 日目の時間平均 QTcF の延長 : 8.6 msec) が認められたが、本剤 4 mg/日及び 28 mg/日又はプラセボの投与後には QTc 間隔がわずかに短縮し、フェソテロジン群とプラセボ群間で有意差は認められなかった。

承認用量 : 〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重 25kg 超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩 4mg を開始用量として 1 日 1 回経口投与する。投与開始から 1 週間後以降に、患者の状態に応じて 1 日 1 回 8mg まで増量できる。

(3) 用量反応探索試験 (SP582 試験、外国人データ) <sup>13)</sup>

非神経因性過活動膀胱患者を対象にフェソテロジン投与したときの有効性、忍容性及び安全性に基づき至適用量を検討した。

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、用量設定試験
対象	非神経因性過活動膀胱患者 実施国：チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、ポーランド、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、ウクライナ、英国
主な登録基準	・登録前6ヵ月以上にわたり尿意切迫感を伴う過活動膀胱の症状又は徴候を有し（切迫性尿失禁の有無は問わない）かつ排尿回数の増加を認めた18歳～78歳の男女（女性は確実な方法で避妊するか又は出産の可能性がない女性とした） ・登録前12ヵ月以内に実施した尿流動態検査で蓄尿相に排尿筋の不随意収縮が1回以上認められ、最近の所見で、24時間あたりの排尿回数が8回以上の被験者
試験方法	1週間のプラセボ観察期の後、プラセボ又はフェソテロジン4 mg、8 mg、12 mg（1日1回朝経口投与）のいずれかに無作為化され、二重盲検下にて12週間投与をした。 A群：プラセボ錠3錠 B群：プラセボ錠2錠とフェソテロジン4 mg錠1錠 C群：プラセボ錠1錠とフェソテロジン4 mg錠2錠 D群：フェソテロジン4 mg錠3錠
主要評価項目	24時間あたりの平均排尿回数の変化量 1週間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

結果：

有効性（主要評価項目）

- 24時間あたりの平均排尿回数の変化量  
ベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、フェソテロジン全用量群（4、8及び12 mg/日）で、用量に比例した有意な改善が認められた（分散分析）。
- 1週間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量  
ベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して、フェソテロジン12 mg群では、統計的に有意な改善が認められた（分散分析）。  
フェソテロジン8 mg群ではプラセボ群との差が統計的に有意ではなかった。フェソテロジン8 mg/日及び4 mg/日では、ベースライン及びプラセボと比較して数値的に1週間あたりの平均切迫性尿失禁回数が改善した。

承認用量：〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日1回8 mgまで増量できる。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重25kg超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩4mgを開始用量として1日1回経口投与する。投与開始から1週間後以降に、患者の状態に応じて1日1回8mgまで増量できる。

### 24 時間あたりの平均排尿回数におけるベースラインからの変化量

投与群	ベースラインからの平均変化量 EOT (SD)	プラセボ群との差 ANCOVA 調整済み推定値 (95%CI)	p 値
プラセボ (N=178)	-1.42 (2.88)		
フェソテロジン 4 mg (N=182)	-2.20 (2.98)	-0.72 (-1.23, -0.21)	0.0030*
フェソテロジン 8 mg (N=164)	-2.37 (2.30)	-0.82 (-1.35, -0.29)	0.0012*
フェソテロジン 12 mg (N=174)	-2.41 (2.69)	-0.94 (-1.46, -0.42)	0.0002*

\*閉手順で統計的に有意 EOT：最終投与時 SD：標準偏差 CI：信頼区間

### 安全性

有害事象はプラセボ群の 55%、フェソテロジン群 4 mg の 66%、8 mg 群の 58%及び 12 mg 群の 70%の被験者に認められた。多く認められた有害事象は、口内乾燥、頭痛、インフルエンザ様症候群、腹痛、嘔気、便秘及び消化不良であった。ほとんどの有害事象の発現率は、4 群間で同程度であった。しかし、口内乾燥はプラセボ群の 11%と比較して、フェソテロジン群でより発現率が高かった（フェソテロジン 4 mg 群：27%、8 mg 群：31%、12 mg 群：51%）。また、有害事象による中止率は、フェソテロジン 12 mg で 12%と他の群に比べて高く（プラセボ群：4%、フェソテロジン 4 mg 群：6%、8 mg 群：2%）、本試験の安全性の結果より、フェソテロジン 4 mg 及び 8 mg が本試験以降、第 3 相試験で用いる用量として適切であると考えられた。

承認用量：〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重 25kg 超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩 4mg を開始用量として 1 日 1 回経口投与する。投与開始から 1 週間後以降に、患者の状態に応じて 1 日 1 回 8mg まで増量できる。



(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

①アジア共同第2相試験 (A0221005 試験)<sup>3)、4)</sup>

過活動膀胱患者に対するフェソテロジン 4 mg 及び 8 mg の投与 12 週間後の有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量設定試験
対象	日本人及びアジア人（韓国、台湾、香港）の過活動膀胱患者 951 例 （フェソテロジン 4 mg 群 320 例、フェソテロジン 8 mg 群 313 例、プラセボ 318 例）
主な登録基準	下記の条件を満たす病歴から 24 時間あたりの排尿回数が 8 回以上認められる 20 歳以上の OAB 患者男女 <ul style="list-style-type: none"> <li>尿意切迫感及び頻尿（来院 1 の 6 ヶ月以上前より症状が認められること）</li> <li>切迫性尿失禁（来院 1 の 1 ヶ月以上前より症状が認められること）</li> <li>来院 2 の前に記入した 3 日間の排尿日誌記入期間中に、合計 3 回以上の切迫性尿失禁が認められ、かつ排尿日誌記入期間の毎日の 24 時間あたりの排尿回数が 8 回以上</li> </ul>
試験方法	2 週間のプラセボ観察期間の後、フェソテロジン 4 mg、8 mg 又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、毎朝（食前もしくは食後）1 日 1 回 12 週間経口投与した。 <p>The diagram illustrates the study design. It starts with a box labeled 'プラセボ導入 n=1,232'. An arrow labeled '無作為化' (randomization) points down to three treatment arms: 'プラセボ (n=318)', 'フェソテロジン4mg 1日1回 (n=320)', and 'フェソテロジン8mg 1日1回 (n=313)'. Below this, a timeline shows the study phases: '観察期 (単盲検)' (Observation period, single-blind) and '治療期 (二重盲検)' (Treatment period, double-blind). Key events on the timeline include 'スクリーニング/組み入れ' (Screening/Inclusion), '無作為化/ベースライン' (Randomization/Baseline), and treatment points at '投与2週後', '投与4週後', '投与8週後', and '投与12週後・中止時' (Treatment at 2, 4, 8, and 12 weeks/End of study).</p>
投与期間	12 週間
主要評価項目	12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数、平均尿失禁回数、平均尿意切迫感回数及び夜間の平均排尿回数</li> <li>排尿日誌（各来院前 7 日間のうち、連続する 3 日間に記入される記載内容）</li> <li>キング健康調査票（KHQ）、Overactive Bladder Questionnaire（OAB-q）、Patient Perception of Bladder Condition（PPBC）</li> </ul>

<b>解析方法</b>	<p>主要評価項目に関する主解析は、ベースライン値を共変量、投与群及び地域を要因とする共分散分析（Analysis of Covariance：ANCOVA）モデルを用いて解析した。</p> <p>副次評価項目</p> <p>24時間あたりの平均排尿回数・平均尿失禁回数・尿意切迫間回数及び夜間の平均排尿回数は、12週後のベースラインからの変化量について、フェソテロジン 4 mg 群とプラセボ群及びフェソテロジン 8 mg 群とプラセボ群の対比較を ANCOVA モデルを用いて解析した。</p> <p>投与前後の KHQ、QAB-q 及び PPBC スコアの変化を投与群別に要約統計量を用いて要約した。</p>
-------------	---

**結果：**

**被験者の内訳**

OAB 患者 1232 例を登録し、このうち 951 例（日本人 747 例）に二重盲検期の治験薬の投与を行った（プラセボ群：318 例、フェソテロジン 4 mg 群：320 例、フェソテロジン 8 mg 群：313 例）。

**有効性**

**【主要評価項目】**

フェソテロジン 4 mg 群と 8 mg 群における 12 週時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数は、プラセボ群と比較して統計的に有意に減少し、用量に依存した減少が認められた（表）。

**最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量**

投与群	症例数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）			
		平均値 （標準偏差）	最小二乗 平均値	最小二乗平均の プラセボ群との差	両側 95% 信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	309	2.24 (1.872)	-1.01	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	314	2.23 (1.814)	-1.35	-0.34	-0.56	-0.13
フェソテロジン 8 mg/日	306	2.26 (1.788)	-1.40	-0.39	-0.60	-0.17

**【副次評価項目】**

フェソテロジン 4 mg 群と 8 mg 群における 12 週時の 24 時間あたりの平均排尿回数は、プラセボ群と比較して統計的に有意に減少し、用量に依存した減少が認められた（表）。また、排尿日誌を用いた他の副次評価項目でも、夜間の平均排尿回数を除き、プラセボ群と比較してフェソテロジン 4 mg 群及び 8 mg 群は統計的に有意に優れていた。フェソテロジン 4 mg 群と 8 mg 群の平均排尿量は、用量に依存して増加（改善）した。

最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量

投与群	症 例 数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）			
		平均値 (標準偏差)	最小二乗 平均値	最小二乗平均の プラセボ群との差	両側 95%信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	309	11.13 (2.494)	-0.59	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	314	11.32 (2.576)	-1.15	-0.56	-0.91	-0.22
フェソテロジン 8 mg/日	306	11.36 (2.560)	-1.25	-0.66	-1.01	-0.32

最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

投与群	症 例 数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）			
		平均値 (標準偏差)	最小二乗 平均値	最小二乗平均の プラセボ群との差	両側 95%信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	309	5.05 (3.406)	-1.00	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	314	4.81 (3.123)	-1.65	-0.65	-1.07	-0.22
フェソテロジン 8 mg/日	306	5.01 (3.538)	-1.66	-0.66	-1.09	-0.23

最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均尿失禁回数の変化量

投与群	症 例 数	12 週後（投与前からの変化量）			
		最小二乗 平均値	最小二乗平均の プラセボ群との差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	309	-0.88	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	314	-1.27	-0.39	-0.63	-0.14
フェソテロジン 8 mg/日	306	-1.15	-0.27	-0.52	-0.03

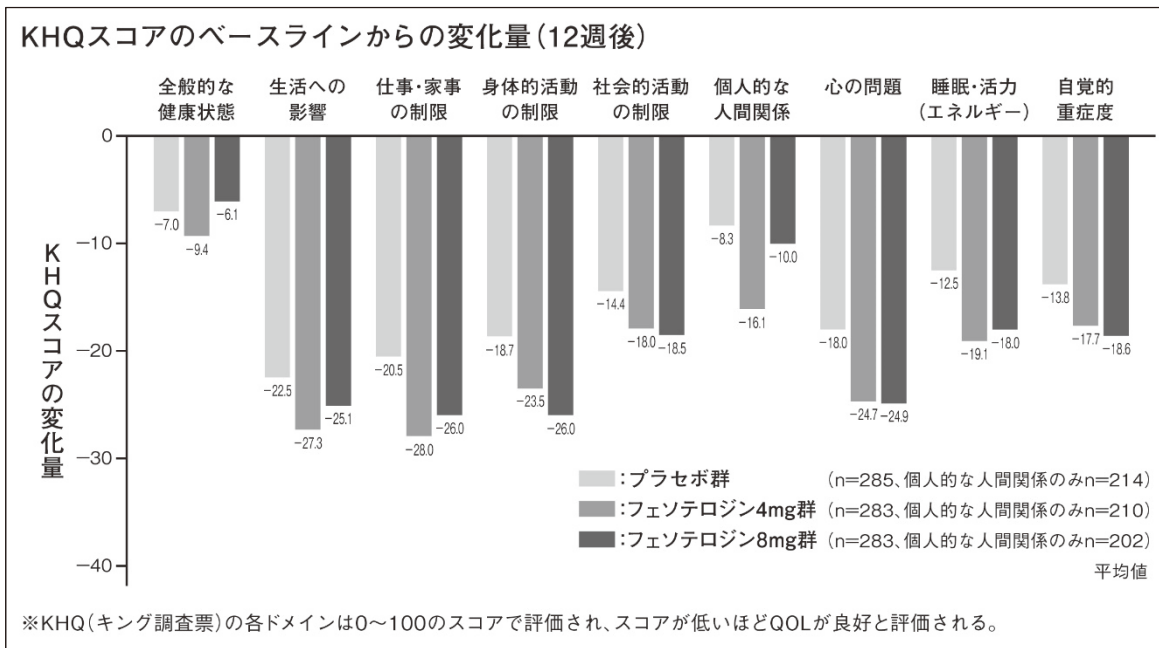
最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの夜間の平均排尿回数の変化量

投与群	症 例 数	12 週後（投与前からの変化量）			
		最小二乗 平均値	最小二乗平均の プラセボ群との差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	243	-0.18	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	256	-0.21	-0.04	-0.18	0.11
フェソテロジン 8 mg/日	257	-0.29	-0.11	-0.26	0.03

【QOL への影響】

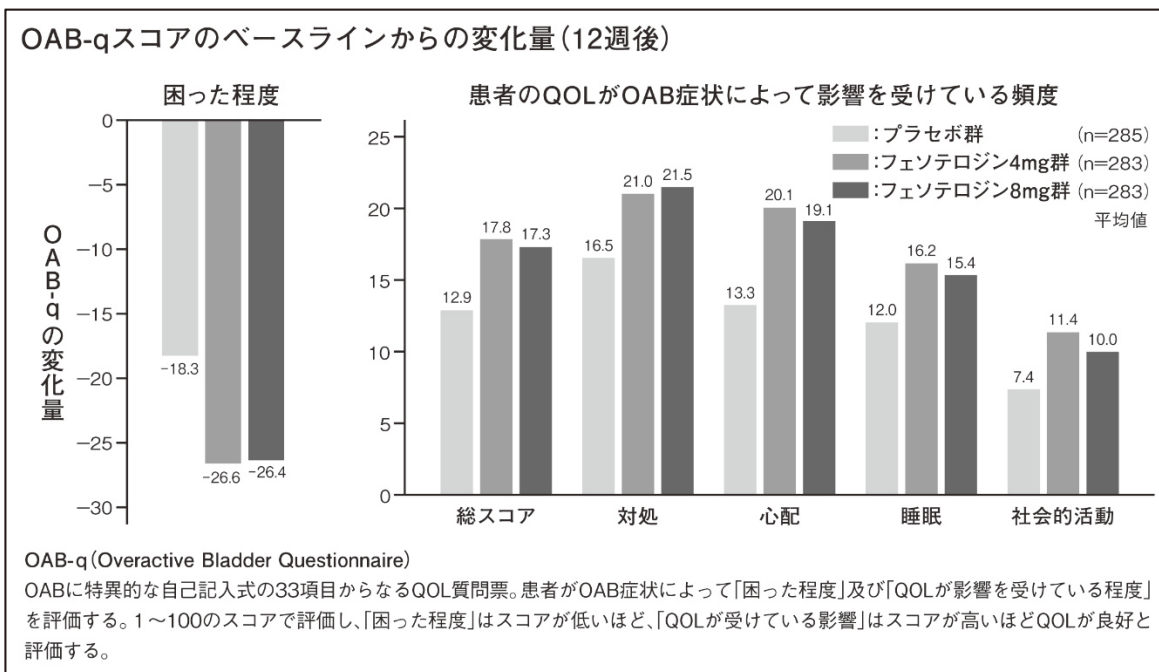
i) 投与前後における KHQ スコアの変化

患者全体の各ドメインのスコアは、「全体的な健康状態」の平均変化が小さかったものの、それ以外のすべてのドメインにおいてベースラインから投与 12 週後では大きく減少し、QOL の改善が認められた。



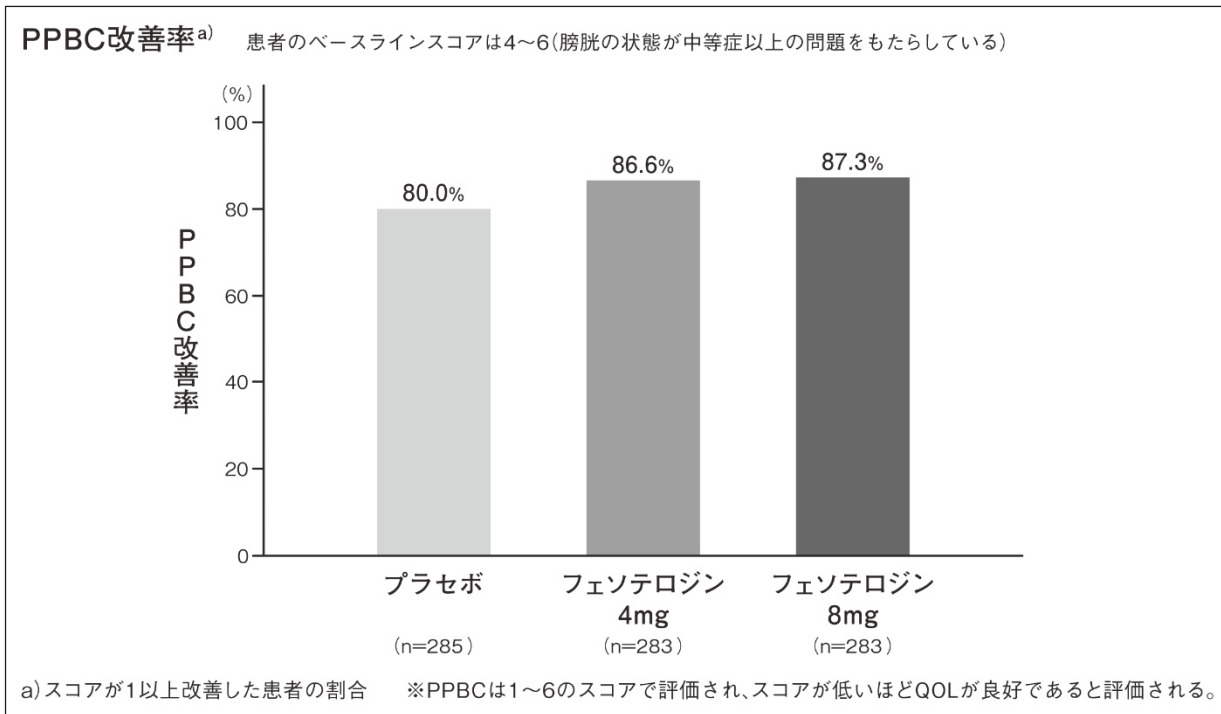
ii) 投与前後における OAB-q スコア変化量

OAB に特異的な QOL 質問票である OAB-q において、投与 12 週後の総スコア及び各ドメインスコアの改善が認められた。



iii) 投与前後におけるPPBCスコアの変化（12週後）

膀胱状態を示すPPBCスコアにおいて、スコア1以上の改善が認められた患者の割合は、プラセボ群80.0%、4 mg群86.6%、8 mg群87.3%であった。



**安全性**

因果関係を否定できない有害事象発現率は、プラセボ群(25.5%)と比較して、フェソテロジン4 mg群(46.9%)及び8 mg群(61.3%)であった。

いずれかの投与群で2%以上の被験者に認められた因果関係を否定できない有害事象を表に示した。

プラセボ群に比べフェソテロジン群で多く発現した因果関係を否定できない主な有害事象は、口内乾燥、便秘、膀胱炎、排尿困難、残尿であった。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重度の有害事象は投与群間を通じて少なかった(プラセボ群:0.6%、フェソテロジン4 mg群:1.3%、8 mg群:1.0%)。

**因果関係を否定できない有害事象\***

	プラセボ群	フェソテロジン 4 mg/日	フェソテロジン 8 mg/日
評価例数	318	320	313
有害事象発現例数 (%)			
因果関係を否定できない有害事象	81 (25.5)	150 (46.9)	192 (61.3)
口内乾燥	29 (9.1)	89 (27.8)	155 (49.5)
便秘	14 (4.4)	16 (5.0)	33 (10.5)
排尿困難	0	2 (0.6)	13 (4.2)
膀胱炎	3 (0.9)	11 (3.4)	3 (1.0)
残尿	5 (1.6)	7 (2.2)	2 (0.6)

例数 (%)

\*: いずれかの投与群で2%以上の被験者に認められた事象

また、本試験で死亡例は認められず、有害事象による投与中止例も投与群間を通じて少なかった（プラセボ群：3.5%、フェソテロジン4 mg群：4.7%、8 mg群：4.5%）。投与中止に至った主な有害事象は、口内乾燥であり、その中止率はプラセボ群(0.6%)及びフェソテロジン4 mg群(0.3%)と比較してフェソテロジン8 mg群 (2.2%) で高かった。

### 臨床検査

投与群を通じて臨床検査値異常発現率は同程度であった（プラセボ群：50.5%、フェソテロジン4 mg群：53.5%、8 mg群：51.6%）。また、各臨床検査項目の異常発現率（ベースラインを問わない）も低く、投与群間で差は認められなかった。臨床検査値に関連する有害事象のうち、投与一時中止に至ったもの及び重篤なものは認められなかった。

### バイタルサイン及び心電図所見

収縮期及び拡張期血圧の平均変化量において、臨床問題となる変化は認められなかった。他のムスカリン受容体拮抗薬の作用として知られているように、フェソテロジン群では12週時に脈拍数及び心拍数のベースラインからのわずかな増加が認められた。心電図パラメータに対しフェソテロジンの投与により明らかなリスクの増加は認められなかった。

### 残尿量

投与群を通じて残尿量の増加は、プラセボ群3.54 mL、フェソテロジン4 mg群8.62 mL、8 mg群10.47 mLであり、投与期間を通じて小さかった。

残尿量が200 mLを超えたのは4例のみであり、内訳はプラセボ群及びフェソテロジン4 mg群各1例及びフェソテロジン8 mg群2例であった。

### 結論：

フェソテロジン4 mg/日と8 mg/日の投与はともに、12週時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁の回数（主要有効性評価項目）及び平均排尿回数はプラセボと比較して統計的に有意に減少し、用量に依存した減少が認められた。また、他の副次有効性評価項目においてもフェソテロジン4 mg/日及び8 mg/日はプラセボと比較して効果が認められた。

フェソテロジン4 mg/日及び8 mg/日の安全性に問題は認められず、忍容性は良好であった。各投与群における有害事象による投与中止率は同程度であり、いずれも5%未満であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。主な有害事象は、他のムスカリン受容体拮抗薬で知られている口内乾燥及び便秘であった。これらの有害事象は、プラセボ群と比較してフェソテロジン群で多く認められ、8 mg/日でより多く認められた。

本試験結果から、フェソテロジン4 mg/日及び8 mg/日の投与はプラセボと比較してより有効であり、概して、忍容性に問題は認められなかった。したがって、本試験で得られた有効性及び安全性の結果から、OAB患者に対する臨床推奨用量は、フェソテロジン4 mg/日及び8 mg/日であると考えられた。

## ②外国試験

a) 過活動膀胱患者に対するフェソテロジンの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較する（SP584、外国人データ、米国第3相臨床試験）<sup>5)、21)</sup>

試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	過活動膀胱患者 実施国：米国
主な登録基準	尿失禁の有無にかかわらず、少なくとも登録前6ヵ月間に、尿意切迫感と頻尿を伴うOABの症状又は徴候があることが病歴から確認された成人男女（女性は確実な方法で避妊するか又は出産の可能性がない女性とした）
試験方法	2週間の導入観察期の後に、フェソテロジン4mg、フェソテロジン8mg又はプラセボのいずれかに無作為に割り付けられ、12週間、二重盲検下で1日1回、毎朝経口投与された。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12週間の投与後の、24時間あたりの平均排尿回数の変化量</li> <li>・12週間の投与後の、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量 欧州規制当局から求められた主要評価項目を以下に示す。</li> <li>・12週間の投与後の、24時間あたりの平均排尿回数の変化量</li> <li>・12週間の投与後の、治療反応性 [4段階の治療効果のスケール (4-Category Treatment Benefit Scale) から得られる反応の有無の評価]</li> </ul>
副次評価項目	<p>有効性の副次評価項目は、以下の評価項目におけるベースラインから投与終了時までの変化量とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数（FDAの主要評価項目、欧州規制当局の副次評価項目）</li> <li>・1回あたりの平均排尿量（mL）</li> <li>・24時間あたりの平均昼間排尿回数</li> <li>・24時間あたりの平均夜間排尿回数</li> <li>・夜間多尿（1日の総排尿量の33%を超える量を夜間に排尿）の被験者を対象とした平均夜間排尿回数</li> <li>・24時間あたりの平均総排尿（排尿＋尿失禁）回数</li> <li>・24時間あたりの平均尿意切迫感回数</li> <li>・24時間あたりの尿失禁を伴わない平均尿意切迫感回数</li> <li>・24時間あたりの尿失禁を伴う平均尿意切迫感回数</li> <li>・4段階スケールを用いた尿意切迫感の重症度及び切迫性尿失禁がベースラインで認められた被験者を対象とした尿失禁が認められなかった日数</li> </ul> <p>QOL：QOLの評価項目を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療反応性（欧州規制当局では主要評価項目、FDAでは副次評価項目）</li> <li>・2種類の質問票 [キング健康調査票 (King's Health Questionnaire: KHQ) 及び国際尿失禁会議質問票 (The International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form: ICIQ-SF)] を用いた被験者によるQOLの評価の変化量</li> <li>・4段階のスケールを用いた被験者による治療満足度の評価の変化量</li> <li>・6段階のLikert Scaleを用いた被験者による膀胱の状態の評価の変化量</li> </ul>
解析方法	主要評価項目及び主な副次評価項目に対して、投与群及び地域を固定効果とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。

結果：

被験者の内訳

登録した過活動膀胱患者 1587 例のうち 836 例を無作為化し、832 例に治験薬の投与を行った（プラセボ群：273 例、フェソテロジン 4 mg 群：281 例、フェソテロジン 8 mg 群：278 例）。

有効性

フェソテロジン投与により、3 つの主要評価項目すべてでプラセボと比べて統計的に有意な改善が認められた。フェソテロジンのいずれの用量（4 mg/日及び 8 mg/日）も、投与終了時に、排尿回数及び切迫性尿失禁回数の評価項目でプラセボと比べて統計的に有意な改善が認められた。フェソテロジンのいずれの用量（4 mg/日及び 8 mg/日）も、投与終了時に、排尿回数及び治療反応性の評価項目でプラセボと比べて統計的に有意な改善を示した。

排尿回数及び切迫性尿失禁回数の ANCOVA の結果及び投与終了時の治療反応性の結果の要約を表に示した。

最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

投与群	症例数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）			
		平均値 （標準偏差）	最小二乗 平均値	最小二乗平均の プラセボ群との差	両側 95%信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	205	3.7 (3.33)	-0.96	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	228	3.9 (3.51)	-1.65	-0.69	-1.14	-0.24
フェソテロジン 8 mg/日	218	3.9 (3.32)	-2.28	-1.32	-1.78	-0.87

最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量

投与群	症例数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）			
		平均値 （標準偏差）	最小二乗 平均値	最小二乗平均の プラセボ群との差	両側 95%信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	266	12.2 (3.66)	-1.08	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	267	12.9 (3.86)	-1.61	-0.53	-1.02	-0.04
フェソテロジン 8 mg/日	267	12.0 (3.31)	-2.09	-1.01	-1.50	-0.52

投与終了時の治療反応性（LOCF）

投与群	症例数	反応例（%）	プラセボ群との差	差の 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	266	120 (45.1)	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	267	170 (63.7)	18.6	10.2	26.9
フェソテロジン 8 mg/日	267	198 (74.2)	29.0	21.1	37.0

LOCF: Last observation carried forward 法

投与終了時の治療反応性（欠測を反応なしとする）

投与群	症例数	反応例（%）	プラセボ群との差	差の 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	266	114 (42.9)	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	267	165 (61.8)	18.9	10.6	27.3
フェソテロジン 8 mg/日	267	191 (71.5)	28.7	20.6	36.7



最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

投与群	症 例 数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）			
		平均値 （標準偏差）	最小 二乗 平均値	最小二乗 平均の プラセボ群との 差	両側 95% 信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	266	11.4 (3.77)	-0.79	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	267	12.5 (4.05)	-1.91	-1.13	-1.67	-0.59
フェソテロジン 8 mg/日	267	11.6 (3.72)	-2.30	-1.52	-2.05	-0.98

安全性

本試験における副作用として、フェソテロジン 4 mg 群で 282 例中 83 例（29.4%）、8 mg で 279 例中 130 例（46.6%）、プラセボ群で 271 例中 52 例（19.2%）に認められた。フェソテロジン 4 mg 群の主な副作用は口内乾燥 45 例（16%）、便秘 14 例（5%）、頭痛 7 例（3%）などであり、8 mg 群では口内乾燥 97 例（35%）、便秘 18 例（7%）、乾性角結膜炎（眼乾燥）9 例（3%）などが認められた。また、プラセボ群では、口内乾燥 19 例（7%）、便秘 7 例（3%）、頭痛 7 例（3%）などが認められた。

プラセボ群に比べフェソテロジン群で多く発現した因果関係を否定できない主な有害事象は、口内乾燥、便秘、眼乾燥であり、その多くは軽度あるいは中等度であった。<sup>5)</sup>

因果関係を否定できない主な有害事象\*

	プラセボ群	フェソテロジン 4 mg/日	フェソテロジン 8 mg/日
評価例数	271	282	279
有害事象発現例数 (%)			
因果関係を否定できない有害事象	52 (19.2)	83 (29.4)	130 (46.6)
口内乾燥	19 (7)	45 (16)	97 (35)
便秘	7 (3)	14 (5)	18 (7)
眼乾燥	0	2 (1)	9 (3)
頭痛	7 (3)	7 (3)	6 (2)

\*：いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた事象 例数 (%)

因果関係を否定できない重篤な有害事象は、プラセボ群で痙攣、心房細動各 1 例、フェソテロジン 4 mg 群で足関節部骨折 1 例、フェソテロジン 8 mg 群で脳新生物 1 例であった。

残尿量：残尿量の平均増加量は小さく、臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

b) 過活動膀胱患者に対するフェソテロジンの有効性、安全性及び忍容性をプラセボ及び実薬と比較する（SP583、外国人データ、欧州第3相臨床試験）<sup>11）、12）</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ及びトルテロジン対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験
対象	過活動膀胱患者 実施国：欧州、南アフリカ、オーストラリア、ニュージーランド
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿失禁の有無にかかわらず、少なくとも登録前6ヵ月間に、尿意切迫感と頻尿を伴うOABの症状又は徴候があることが病歴から確認された成人男女（女性は避妊するか又は出産の可能性がない女性とした）</li> <li>病歴から24時間あたり少なくとも8回の排尿が認められ、3日間の排尿日誌記録期間中に、少なくとも6回の尿意切迫感あるいは少なくとも3回の切迫性尿失禁が認められた被験者を対象とした（切迫性尿失禁を有する被験者の数を確保するため、治験期間中、治験実施計画書を変更し、“少なくとも6回の尿意切迫感が認められていること”という基準を削除し、以降、切迫性尿失禁を有する患者のみを登録可能とした。）</li> <li>3日間の排尿日誌記録期間の毎日、24時間あたり少なくとも8回の排尿があることが確認され、Likert Scaleに基づき、被験者の膀胱の状態が中等度以上の問題となっていることが確認されていること。</li> </ul>
試験方法	2週間の導入観察期の後に、フェソテロジン4mg、フェソテロジン8mg、トルテロジン4mg又はプラセボのいずれかに無作為に割り付けられ、二重盲検下で1日1回12週間、毎朝経口投与された。投与終了2週間後に、追跡調査のために来院することとした。
主要評価項目	12週間の投与後の24時間あたりの平均排尿回数の変化量 24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量 治療反応性 [4段階の治療効果のスケール（4-Category Treatment Benefit Scale）から得られる反応の有無の評価]
副次評価項目	<p>有効性の副次評価項目は、以下の評価項目におけるベースラインから投与終了時までの変化量とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数（FDAの主要評価項目、欧州規制当局の副次評価項目）</li> <li>1回あたりの平均排尿量（mL）</li> <li>24時間あたりの平均昼間排尿回数</li> <li>24時間あたりの平均夜間排尿回数</li> <li>夜間多尿（1日の総排尿量の33%を超える量を夜間に排尿）の被験者を対象とした平均夜間排尿回数</li> <li>24時間あたりの平均総排尿（排尿＋尿失禁）回数</li> <li>24時間あたりの平均尿意切迫感回数</li> <li>24時間あたりの尿失禁を伴わない平均尿意切迫感回数</li> <li>24時間あたりの尿失禁を伴う平均尿意切迫感回数</li> <li>4段階スケールを用いた尿意切迫感の重症度及び切迫性尿失禁がベースラインで認められた被験者を対象とした尿失禁が認められなかった日数</li> </ul> <p>QOL：QOLの評価項目を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治療反応性（欧州規制当局では主要評価項目、FDAでは副次評価項目）</li> <li>2種類の質問票 [キング健康調査票（King’s Health Questionnaire：KHQ）及び国際尿失禁会議質問票（The International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form：ICIQ-SF）] を用いた被験者によるQOLの評価の変化量</li> <li>4段階のスケールを用いた被験者による治療満足度の評価の変化量</li> <li>6段階のLikert Scaleを用いた被験者による膀胱の状態の評価の変化量</li> </ul>

解析方法	主要評価項目及び主な副次評価項目に対して、投与群及び地域を固定効果とし、ベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。
------	--

結果：

#### 被験者の内訳

1409 例の OAB 患者のうち 1135 例を無作為化し、1132 例に治験薬の投与を行った（プラセボ群：284 例、フェソテロジン 4 mg 群：271 例、フェソテロジン 8 mg 群：287 例、トルテロジン 4 mg 群：290 例）。

#### 有効性

フェソテロジン投与により、3 つの主要評価項目すべてでプラセボと比べて統計的に有意な改善が認められた。フェソテロジンのいずれの用量（4 mg/日及び 8 mg/日）も、投与終了時に、排尿回数及び治療反応性の評価項目でプラセボと比べて統計的に有意な改善を示した。

切迫性尿失禁回数、排尿回数、尿意切迫感の変化量の結果を表に示した。

#### 最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

投与群	症例数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）			
		平均値 (標準偏差)	最小二乗 平均値	最小二乗 平均の プラセボ群との 差	両側 95% 信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	211	3.7(3.13)	-1.14	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	199	3.8(3.38)	-1.95	-0.81	-1.26	-0.35
フェソテロジン 8 mg/日	223	3.7(2.97)	-2.22	-1.08	-1.52	-0.64
トルテロジン 4 mg/日	223	3.8(3.07)	-1.74	-0.60	-1.04	-0.16

#### 最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量

投与群	症例数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）			
		平均値 (標準偏差)	最小二乗 平均値	最小二乗 平均の プラセボ群との 差	両側 95% 信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	279	12.0(3.69)	-0.95	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	265	11.6(3.22)	-1.76	-0.81	-1.26	-0.36
フェソテロジン 8 mg/日	276	11.9(3.81)	-1.88	-0.93	-1.38	-0.49
トルテロジン 4 mg/日	283	11.5(2.92)	-1.73	-0.78	-1.23	-0.34

#### 治療反応性（LOCF）

投与群	症例数	反応例（%）	プラセボ群との差	差の 95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	279	149 (53.4)	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	265	198 (74.7)	21.3	13.5	29.2
フェソテロジン 8 mg/日	276	218 (79.0)	25.6	18.0	33.2
トルテロジン 4 mg/日	283	205 (72.4)	19.0	11.2	26.9

LOCF: Last observation carried forward 法

治療反応性（欠測を反応なしとする）

投与群	症例数	反応例（％）	プラセボ群との差	差の95％信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	279	145（52.0）	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	265	194（73.2）	21.2	13.3	29.2
フェソテロジン 8 mg/日	276	214（77.5）	25.6	17.9	33.2
トルテロジン 4 mg/日	283	201（71.0）	19.1	11.2	26.9

最終評価時（12 週後）の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

投与群	症例数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）			
		平均値 （標準偏差）	最小 二乗 平均値	最小二乗 平均の プラセボ群との 差	両側 95％ 信頼区間	
					下限	上限
プラセボ	279	11.4(4.03)	-1.07	-	-	-
フェソテロジン 4 mg/日	265	11.0(4.21)	-1.88	-0.81	-1.35	-0.27
フェソテロジン 8 mg/日	276	11.5(4.22)	-2.36	-1.29	-1.83	-0.75
トルテロジン 4 mg/日	283	11.0(3.36)	-2.03	-0.96	-1.49	-0.43

安全性

欧州第 3 相試験における副作用として、フェソテロジン 4 mg 群で 272 例中 79 例（29.0％）、8 mg で 287 例中 128 例（44.6％）、トルテロジン 4 mg 群で 290 例中 87 例（30.0％）、プラセボ群で 283 例中 53 例（18.7％）に認められた。

フェソテロジン 4 mg 群の主な副作用は口内乾燥 59 例（22％）、便秘 8 例（3％）、頭痛並びに乾性角結膜炎（眼乾燥）各 6 例（2％）などであり、8 mg 群では口内乾燥 97 例（34％）、便秘並びに乾性角結膜炎（眼乾燥）各 12 例（4％）など、トルテロジン 4 mg では口内乾燥 48 例（17％）、頭痛 10 例（3％）、便秘並びに疲労各 7 例（2％）などであった。その多くは軽度あるいは中等度であった。

また、プラセボ群では、口内乾燥 20 例（7％）、頭痛 9 例（3％）、便秘 3 例（1％）などが認められた。

因果関係を否定できない主な有害事象\*

	プラセボ群	フェソテロジン 4 mg 群	フェソテロジン 8 mg 群	トルテロジン 4 mg 群
評価例数	283	272	287	290
有害事象発現例数（％）				
因果関係を否定できない有害事象	53（18.7）	79（29.0）	128（44.6）	87（30.0）
口内乾燥	20（7）	59（22）	97（34）	48（17）
便秘	3（1）	8（3）	12（4）	7（2）
乾性角結膜炎（眼乾燥）	0	6（2）	12（4）	1（<1）
咽喉乾燥	0	1（<1）	8（3）	3（1）
消化不良	2（1）	5（2）	7（2）	5（2）
頭痛	9（3）	6（2）	3（1）	10（3）
疲労	0	1（<1）	1（<1）	7（2）

例数（％）

\*：いずれかの投与群で 2％以上の被験者に認められた事象

因果関係を否定できない重篤な有害事象は、プラセボ群で貧血、心電図異常、急性肝炎及び頭痛各 1 例、フェソテロジン 4 mg 群で胸痛、胃腸炎、上腹部痛及び消化不良各 1 例、フェソテロジン 8 mg 群で坐骨神経痛、胆石症、不安定狭心症、狭心症、肺炎各 1 例、心電図 QT 延長 2 例、トルテロジン 4 mg 群で膀胱癌、恥骨上痛、脂肪腫各 1 例であった。

残尿量：残尿量の平均増加量は小さく、臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

小児神経因性排尿筋過活動患者に対するフェソテロジンの有効性、安全性を評価する  
(A0221047 試験、外国人を含む日本人データ、国際共同第3相臨床試験)<sup>8)</sup>

試験デザイン	無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対象	小児神経因性排尿筋過活動 実施国：日本、米国、欧州等
主な登録基準	年齢6歳から17歳で安定した神経学的疾患及び臨床的に又は尿流動態検査により確認された神経因性排尿筋過活動 (neurogenic detrusor overactivity : NDO) を有する患者
試験方法	<p>&lt;コホート1&gt;本剤4mg、8mg、又はオキシブチニンのいずれかに無作為に割り付け、12週間経口投与した。本剤は1日1回投与し、12週以降も同用量で12週間投与を継続した。本剤8mg群は4mgを1週間投与した後、8mgに増量した。オキシブチニン徐放錠<sup>a)</sup>は海外で承認済みの小児用添付文書や一般的な臨床使用経験に基づく用量で投与開始し、4週間までに1日最小用量が10mgになるよう用量を最適化した。12週後に治験担当医師の判断で本剤4mg又は8mgを割り当て、2日間以上のウォッシュアウト期間を経て、本剤を1日1回12週間経口投与した。本剤8mgに割り当てた場合は4mgを1週間投与した後、8mgに増量した。</p> <p>&lt;コホート2&gt;本剤の顆粒充填カプセル剤2mg、又は4mg<sup>b)</sup>に無作為に割り付け、1日1回12週間経口投与し、その後の12週間も同用量で投与を継続した。4mg群は2mgを1週間投与した後、4mgに増量した。</p> <p>a) 効能又は効果、剤形ともに国内未承認 b) 国内承認の用法及び用量外、並びに国内未承認の剤形</p> <p><b>試験デザイン図&lt;コホート1&gt;</b></p> <p>スクリーニング 3~30日    ベースライン 1週    12週    24週</p>
主要評価項目	最大膀胱容量（膀胱内圧検査における最大耐容膀胱容量又は排尿／尿失禁開始時もしくは40 cmH <sub>2</sub> O時の容量と定義）
副次評価項目	<p>有効性の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・最大膀胱容量時の排尿筋圧</li> <li>・排尿筋の不随意収縮（IDC）の有無</li> <li>・IDC初回発現時（発現した場合）の膀胱容量</li> <li>・膀胱コンプライアンス</li> <li>・24時間あたりの平均排尿回数</li> <li>・24時間あたりの平均導尿回数</li> <li>・24時間あたりの排尿及び導尿の平均合計回数</li> <li>・24時間あたりの平均尿失禁回数</li> <li>・24時間あたりの平均尿意切迫感回数（知覚のある患者のみ、該当する場合）</li> <li>・排尿1回あたりの平均排尿量</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・導尿 1 回あたりの平均導尿量</li> <li>・排尿又は導尿 1 回あたりの平均尿量</li> </ul> 安全性の評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象（口内乾燥、眼乾燥及び便秘など）</li> <li>・視力検査及び調節検査</li> <li>・認知機能検査（Child Behavior Checklist 及び Grooved Pegboard Test）</li> <li>・バイタルサイン（心拍数など）</li> <li>・UTI（尿検査、尿顕微鏡検査、尿培養及び感受性検査より評価する）</li> <li>・臨床検査値（特に肝機能検査及び腎機能検査。年齢に応じた基準により評価する）</li> <li>・清潔間欠導尿を実施していない被験者又は治験期間中に UTI を 2 回以上発現した被験者の排尿後残尿量</li> <li>・身体的検査（診察）及び体重</li> </ul>
解析方法	主要評価項目に対して、投与群、解析する評価項目のベースライン値及び体重のベースライン値を要因とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。

**結果：**

コホート 2 は承認外の患者から構成されていること、また、用法及び用量外並びに国内未承認の剤形が使用されていることから、以降はコホート 1 のみを紹介する。

**被験者の内訳<コホート 1>**

登録された神経因性排尿筋過活動患者 166 例のうち 124 例を無作為化し、120 例に治験薬の投与を行った（オキシブチニン群：38 例、フェソテロジン 4 mg 群：41 例、フェソテロジン 8 mg 群：41 例）。

**有効性<コホート 1>**

**【主要評価項目】**

主要評価項目である投与 12 週目の最大膀胱容量(膀胱内圧検査における最大耐容膀胱容量又は排尿/尿失禁開始時、あるいは 40cmH<sub>2</sub>O 時と定義)のベースラインからの変化量を以下に示す。本剤 4mg 群 (n=41)、8mg 群 (n=41) 及びオキシブチニン群 (n=38) でベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた。改善の程度は本剤 8mg 群の方が 4mg 群に比べて数値的に高かった。また、本剤 8mg 群における最大膀胱容量の改善の程度は、オキシブチニン群 (n=38) と同様であった。

**投与 12 週目の最大膀胱容量のベースラインからの変化量**

投与群	症例数	12 週後（投与前からの変化量）			
		投与前 最大膀胱容量の平均値 (標準誤差) (mL)	最小二乗平均値 <sup>注1,2)</sup> (標準誤差) (mL)	95%信頼区間	P 値 <sup>注3)</sup>
フェソテロジン 4 mg/日	41	195.1(100.75)	58.12 (14.78)	28.84, 87.39	0.0001
フェソテロジン 8 mg/日	41	173.3(104.45)	83.36 (14.71)	54.22, 112.49	<0.0001
オキシブチニン	38	164.1(81.64)	87.17 (15.33)	56.82, 117.53	<0.0001

注 1：投与群を因子とし、最大膀胱容量のベースライン値及び体重のベースライン値を共変量とした共分散分析

注 2：LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した

注 3：有意水準両側 0.05、投与群毎の検定の多重性は調整されていない

【副次評価項目】

・最大膀胱容量時の排尿筋圧

投与 12 週目の最大膀胱容量時の排尿筋圧について、本剤 4 mg 群、8 mg 群及びオキシブチニン群でベースラインからの平均変化量の数値的な減少が認められたが、統計的に有意な変化は示さなかった。

投与 12 週目の最大膀胱容量時の排尿筋圧のベースラインからの変化量

投与群	症例数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）	
		最大膀胱容量時の排尿筋圧の平均値 (cmH <sub>2</sub> O)	最小二乗平均値 <sup>注 1, 2)</sup> (標準誤差) (cmH <sub>2</sub> O)	P 値 <sup>注 3)</sup>
フェソテロジン 4 mg/日	40	26.53	-2.86 (2.39)	0.2334
フェソテロジン 8 mg/日	41	27.20	-1.57 (2.37)	0.5087
オキシブチニン	38	23.55	-2.39 (2.46)	0.3333

注 1：投与群を因子とし、最大膀胱容量のベースライン値及び体重のベースライン値を共変量とした共分散分析

注 2：LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した

注 3：有意水準両側 0.05、投与群毎の検定の多重性は調整されていない

・排尿筋の不随意収縮 (IDC) の有無

投与 12 週目の IDC の有無についてベースラインからの改善が認められた被験者の割合は、本剤 8 mg 群 [18 例 (43.9%) ] で 4 mg 群 [9 例 (22.0%) ] に比べて数値的に高かった。投与 12 週目にベースラインからの悪化が認められた被験者の割合は、いずれの投与群も 5%未満であった。

・IDC 初回発現時の膀胱容量

投与 12 週目の IDC 初回発現時の膀胱容量について、本剤 4 mg 群及び 8 mg 群並びにオキシブチニン群でベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた [LS 平均値 (SE) : それぞれ、30.53 (14.15) mL (p = 0.0336)、26.06 (12.01) mL (p = 0.0327)、及び 41.31 (12.78) mL (p = 0.0017) ]。オキシブチニン群に対する本剤 4 mg 群及び 8 mg 群の差の平均値の 95%CI には 0 が含まれた。

・膀胱コンプライアンス

投与 12 週目の膀胱コンプライアンスについて、本剤 4 mg 群及び 8 mg 群でベースラインからの数値的な改善が認められた [LS 平均値 (SE) : それぞれ、6.40 (3.47) mL/cm H<sub>2</sub>O (p = 0.0679) 及び 5.41 (3.48) mL/cm H<sub>2</sub>O (p = 0.1233) ]。オキシブチニン群ではベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた [LS 平均値 (SE) : 11.36 (3.56) mL/cm H<sub>2</sub>O (p = 0.0019) ]。オキシブチニン群に対する本剤 4 mg 群及び 8 mg 群の差の平均値の 95%CI には 0 が含まれた。

・24 時間あたりの平均尿失禁回数

投与 12 週目の 24 時間あたりの平均尿失禁回数について、本剤 4 mg 群及び 8 mg 群並びにオキシブチニン群でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた [LS 平均値 (SE) : それぞれ、-0.46 (0.23) 回 (p = 0.0496)、-0.89 (0.23) 回 (p = 0.0002)、及び -1.01 (0.23) 回 (p < 0.0001) ]。オキシブチニン群に対する本剤 4 mg 群及び 8 mg 群の差の平均値の 95% CI には 0 が含まれた。



- ・排尿 1 回あたりの平均尿量  
投与 12 週目の排尿 1 回あたりの平均尿量について、本剤 4 mg 群及び 8 mg 群並びにオキシブチニン群でベースラインからの数値的な増加が認められた [LS 平均値 (SE) : それぞれ、4.10 (15.96) mL ( $p = 0.7986$ )、19.21 (15.83) mL ( $p = 0.2313$ )、及び 4.15 (13.32) mL ( $p = 0.7571$ ) ]。オキシブチニン群に対するフェソテロジン 4 mg 群及び 8 mg 群の差の平均値の 95%CI には 0 が含まれた。
- ・導尿 1 回あたりの平均尿量  
投与 12 週目の導尿 1 回あたりの平均尿量について、本剤 8 mg 群及びオキシブチニン群でベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた [LS 平均値 (SE) : それぞれ、47.18 (16.33) mL ( $p = 0.0048$ ) 及び 45.90 (17.45) mL ( $p = 0.0100$ ) ]。本剤 4 mg 群ではベースラインからの数値的な増加が認められた [LS 平均値 (SE) : 29.47 (15.53) mL ( $p = 0.0610$ ) ]。オキシブチニン群に対する本剤 4 mg 群及び 8 mg 群の差の平均値の 95%CI には 0 が含まれた。

### 安全性<コホート 1>

- ・実薬比較期間  
国際共同第 3 相試験の実薬比較期間における副作用は、本剤 4mg 群で 42 例中 12 例 (28.6%)、8mg 群で 42 例中 10 例 (23.8%)、オキシブチニン群で 40 例中 15 例 (37.5%) に認められた。本剤 4mg 群の主な副作用は、口内乾燥 3 例 (7.1%)、便秘、下痢、体重増加各 2 例 (4.8%) などであった。本剤 8mg 群の副作用は、口内乾燥 4 例 (9.5%)、便秘 3 例 (7.1%)、腹痛、悪心、心拍数増加、認知障害、遺糞、失禁各 1 例 (2.4%) であり、オキシブチニン群では口内乾燥 11 例 (27.5%)、便秘 5 例 (12.5%)、眼そう痒症、近視、腹部不快感、腹痛、口唇紅斑、悪心、嘔吐、疲労、食欲減退、多飲症、浮動性めまい、呼吸障害、そう痒症、蕁麻疹各 1 例 (2.5%) であった。本期間において死亡を含む重篤な副作用は認められなかった。副作用による中止は本剤 4mg 群の 2 例に認められ、その内訳は尿失禁、疲労であった。
  - ・治験期間全体  
国際共同第 3 相試験の治験期間全体における副作用は、本剤 4mg 群で 30 例中 10 例 (33.3%)、8mg 群で 37 例中 11 例 (29.7%) に認められた。本剤 4mg 群の副作用は、口内乾燥 3 例 (10.0%)、調節障害、近視、便秘、下痢、悪心、口内炎、疲労、口渇、爪囲炎、尿量増加、体重増加、四肢痛、頭痛、頻尿、尿流量減少、不規則月経、潮紅各 1 例 (3.3%) であり、8mg 群では、口内乾燥 4 例 (10.8%)、便秘 3 例 (8.1%)、視力障害、腹痛、悪心、心拍数増加、認知障害、遺糞、失禁各 1 例 (2.7%) であった。本期間・本集計において死亡を含む重篤な副作用、並びに副作用による中止は認められなかった。
- ※実薬比較期間及び安全性評価延長期間ともに本剤投与を 1 回以上受けた患者における結果

因果関係を否定できない主な有害事象<コホート1>\*

	フェソテロジン 4 mg 群	フェソテロジン 8 mg 群
評価例数	30	37
有害事象発現例数 (%)		
因果関係を否定できない有害事象	10 (33.3)	11 (29.7)
眼障害	2 (6.7)	1 (2.7)
調節障害	1 (3.3)	0
近視	1 (3.3)	0
視力障害	0	1 (2.7)
胃腸障害	6 (20.0)	7 (18.9)
腹痛	0	1 (2.7)
便秘	1 (3.3)	3 (8.1)
下痢	1 (3.3)	0
口内乾燥	3 (10.0)	4 (10.8)
悪心	1 (3.3)	1 (2.7)
口内炎	1 (3.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)	0
疲労	1 (3.3)	0
口渇	1 (3.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (3.3)	0
爪囲炎	1 (3.3)	0
臨床検査	2 (6.7)	1 (2.7)
心拍数増加	0	1 (2.7)
尿量増加	1 (3.3)	0
体重増加	1 (3.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	0
四肢痛	1 (3.3)	0
神経系障害	1 (3.3)	1 (2.7)
認知障害	0	1 (2.7)
頭痛	1 (3.3)	0
精神障害	0	1 (2.7)
遺糞	0	1 (2.7)
腎および尿路障害	1 (3.3)	1 (2.7)
失禁	0	1 (2.7)
頻尿	1 (3.3)	0
尿流量減少	1 (3.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (3.3)	0
不規則月経	1 (3.3)	0
血管障害	1 (3.3)	0
潮紅	1 (3.3)	0

\*：治療期間全体

例数 (%)

## 2) 安全性試験

(過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁)

過活動膀胱患者に対するフェソテロジンの長期投与における安全性及び忍容性を評価する  
(A0221006 試験、国内試験)<sup>6)、7)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	過活動膀胱患者
主な登録基準	<p>20歳以上の外来患者（性別は問わない）で、尿意切迫感、頻尿（来院1の6ヵ月以上前より症状が認められること）を伴う過活動膀胱患者とした。</p> <p>具体的には、来院2（ベースライン）の前3日間の排尿日誌記入期間において、切迫性尿失禁の有無にかかわらず、合計3回以上の尿意切迫感を有し、毎日24時間あたりの排尿回数が8回以上であり、いずれか1日間と翌朝の第1尿までの排尿量を記録した患者で、かつPatient Perception of Bladder Condition (PPBC) において膀胱の状態が中程度以上の問題をもたらしていることを示した患者とした。</p> <p>なお、膀胱機能に影響を及ぼす神経疾患を有する患者、尿意切迫感、尿失禁に関与している可能性のある下部尿路病変や臨床的に問題となる下部尿路閉塞又は骨盤臓器脱を合併する患者、治験責任（分担）医師により、主に腹圧性尿失禁の症状を有すると診断された患者は除外した。</p>
試験方法	<p>本試験は、被験者は52週間にわたりフェソテロジン4mgを1日1回服用し[来院3（投与4週後）に8mgに増量可能]、その間に15回の来院を行うこととした。</p> <p><b>治験デザイン</b></p> <p>来院1：スクリーニング/組み入れ時          来院2：ベースライン          来院3：投与4週後          来院4～14：来院3以降、4週毎に来院          来院15：最終来院（投与52週後/中止時）</p>
投与期間	52週間
主要評価項目	安全性
副次評価項目	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・排尿日誌の評価項目（24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数、24時間あたりの平均排尿回数、24時間あたりの平均尿失禁回数、24時間あたりの平均尿意切迫感回数、24時間あたりの夜間の平均排尿回数及び1回あたりの平均排尿量）における投与4、8、28及び52週後のベースラインからの変化量</li> <li>・キング健康調査票（KHQ）の各ドメインスコアにおける投与28及び52週後のベースラインからの変化量</li> <li>・Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q) において、OABの症状で患者の困った程度に関する質問のスコア、患者のQOLが症状によって影響を受けている頻度に関する質問の総スコア及び各ドメインスコアの投与28及び52週後のベースラインからの変化量</li> <li>・PPBCにおける投与28及び52週後のベースラインからの変化量及びベースラインから投与28及び52週後で評価が変化した被験者数とその割合</li> </ul>

**結果：**

**被験者の内訳**

本治験には 153 例が組み入れられたが、このうち 1 例では治験薬の投与が確認できなかったことから、152 例が治験薬投与例となった。

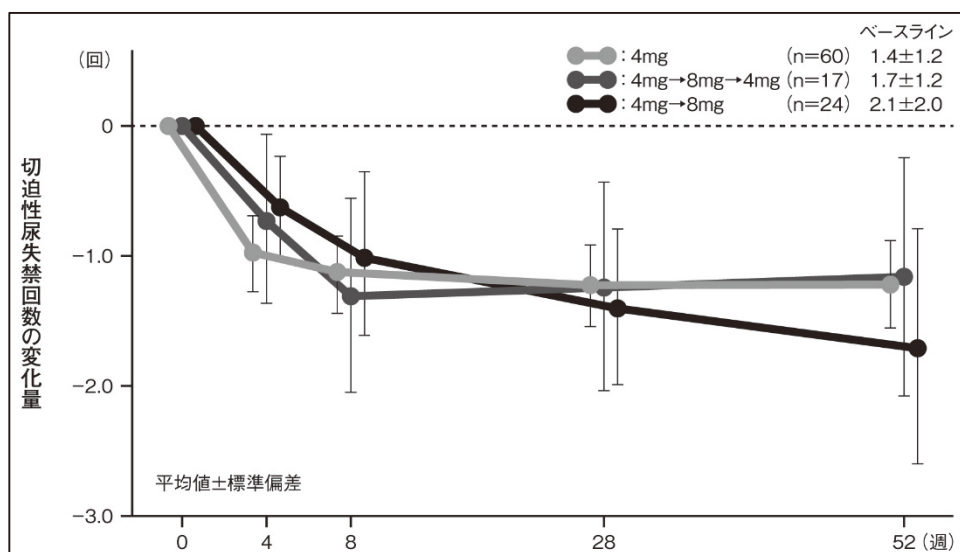
152 例のうち 99 例 (65.1%) が治験期間を通して 4 mg を維持し (4 mg 維持例)、53 例 (34.9%) が投与 4 週後に 8 mg に増量した。増量例 53 例のうち、28 例 (全体の 18.4%) が投与 4 週後以降 8 mg を維持し (8 mg 増量維持例：4 mg→8 mg)、25 例 (全体の 16.4%) が投与 8 週後に 4 mg に減量した (8 mg 増量 4 mg 減量例：4 mg→8 mg→4 mg)。

**有効性**

24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数、24時間あたりの平均排尿回数及び24時間あたりの平均尿意切迫感回数の改善の大部分は投与8週後までに認められ、その後、投与52週後まで効果は持続した。

4 mg維持例ではいずれの評価項目の改善も大部分が投与8週後までに認められ、その後、投与52週後まで効果は持続した。4 mgでは十分な効果が得られず投与4週後に 8 mgへ増量した被験者では、増量により改善が認められた。主に忍容性の問題を理由に投与8週後に 4 mgに減量した被験者 (8 mg増量4 mg 減量例) では、減量後も投与8週後の効果が持続した。投与8週後以降も 8 mgを維持した被験者 (8 mg増量維持例) では、増量後に経時的な改善がみられ、他の用量変更経緯例と比較して大きな改善効果が認められた。

**切迫性尿失禁回数の推移**

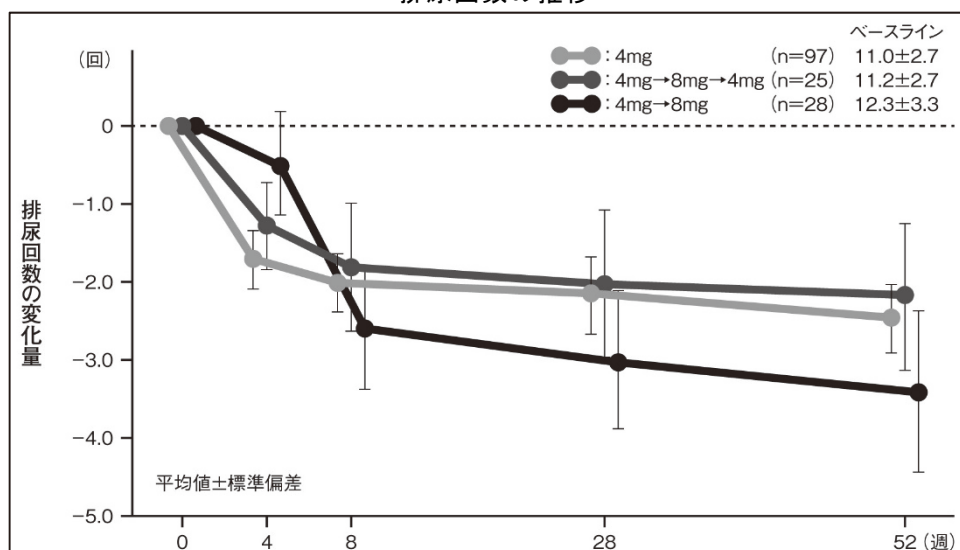


**24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量**

投与時期		症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	
					下限	上限
実測値	投与前	101	1.6	1.48	-	-
投与前からの変化量	投与 8 週後	100	-1.15	1.293	-1.40	-0.89
	投与 52 週後 (LOCF)	101	-1.35	1.521	-1.65	-1.05

LOCF: Last observation carried forward 法

排尿回数の推移

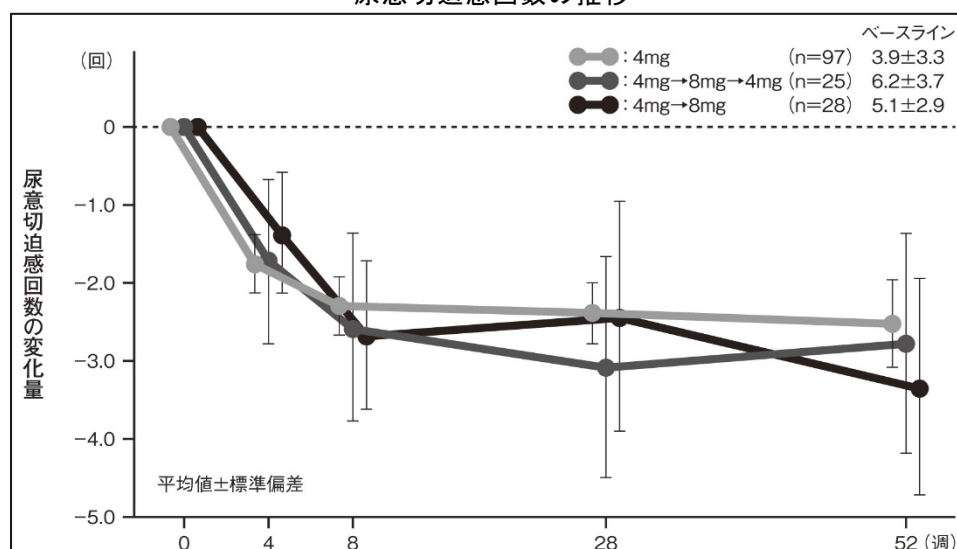


24時間あたりの平均排尿回数の変化量

投与時期		症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	
実測値	投与前				下限	上限
投与前からの変化量	投与8週後	148	-2.11	1.946	-2.42	-1.79
	投与52週後 (LOCF)	150	-2.49	2.172	-2.84	-2.14

LOCF: Last observation carried forward 法

尿意切迫感回数の推移



24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

投与時期		症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	
実測値	投与前				下限	上限
投与前からの変化量	投与8週後	148	-2.44	2.194	-2.80	-2.08
	投与52週後 (LOCF)	150	-2.61	2.885	-3.08	-2.15

LOCF: Last observation carried forward 法

## 安全性

被験者152例中、因果関係を否定できない有害事象は102例（67.1%）に170件認められた。用量変更経緯別にみると、因果関係を否定できない有害事象の発現率は4 mg維持例で61.6%（99例中61例）、投与4週後に8 mgに増量した被験者（8 mg増量4 mg減量例及び8 mg増量維持例）で77.4%（53例中41例）であった。有害事象の多くは軽度であり、重度な有害事象は認められなかった。治験期間中に認められた因果関係を否定できない重症度別の有害事象のうち、全体で発現率が1%以上の有害事象を用量変更経緯別に表に要約した。因果関係を否定できない主な有害事象（発現率3%以上）は、口内乾燥（77例、50.7%）、便秘（16例、10.5%）、排尿困難（6例、3.9%）、及び胃炎（5例、3.3%）であった。因果関係を否定できない有害事象の多くは、口内乾燥、便秘及び排尿困難などの抗ムスカリン作用に関連する有害事象であった。

因果関係を否定できない有害事象（全体で1%以上）：全体及び用量変更経緯別

器官別大分類および基本語 MedDRA (11.1 版)	全体 (N=152)		用量変更経緯													
			4 mg (N=99)		4 mg > 8 mg > 4 mg (N=25)		4 mg > 8 mg (N=28)									
有害事象発現例数	102 (67.1)		61 (61.6)		25 (100)		16 (57.1)									
有害事象発現件数	170		94		48		28									
重症度	合計	軽 度	中 等 度	重 度	合計	軽 度	中 等 度	重 度								
胃腸障害																
便秘	16 (10.5)	15	1	0	8 (8.1)	8	0	0	6 (24.0)	6	0	0	2 (7.1)	1	1	0
下痢	4 (2.6)	4	0	0	3 (3.0)	3	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0
口内乾燥	77 (50.7)	68	9	0	43 (43.4)	42	1	0	21 (84.0)	13	8	0	13 (46.4)	13	0	0
胃炎	5 (3.3)	4	1	0	5 (5.1)	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	2 (1.3)	1	1	0	1 (1.0)	0	1	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査																
ALT 増加	3 (2.0)	2	1	0	2 (2.0)	1	1	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0
AST 増加	3 (2.0)	3	0	0	2 (2.0)	2	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	2 (1.3)	2	0	0	1 (1.0)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0
心電図QT延長	2 (1.3)	2	0	0	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0
g-GTP 増加	2 (1.3)	2	0	0	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.3)	2	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)	2	0	0	0	0	0	0
神経系障害																
浮動性めまい	4 (2.6)	3	1	0	1 (1.0)	1	0	0	2 (8.0)	1	1	0	1 (3.6)	1	0	0
傾眠	2 (1.3)	2	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)	2	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害																
排尿困難	6 (3.9)	5	1	0	2 (2.0)	2	0	0	3 (12.0)	2	1	0	1 (3.6)	1	0	0
膿尿	2 (1.3)	2	0	0	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1	0	0
残尿	2 (1.3)	2	0	0	1 (1.0)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0
尿流量減少	4 (2.6)	4	0	0	1 (1.0)	1	0	0	2 (8.0)	2	0	0	1 (3.6)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
アレルギー性鼻炎	2 (1.3)	2	0	0	2 (2.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

4 mg：投与期間をとおして4 mg（4 mg維持例）

4 mg > 8 mg > 4 mg：投与4週後に8 mgへ増量し、投与8週後に4 mgへ減量（8 mg増量4 mg減量例）

4 mg > 8 mg：投与4週後に8 mgへ増量し、投与4週後以降は8 mgで維持（8 mg増量維持例）

N：安全性解析対象例数

重篤な有害事象として椎間板障害が1例（57歳女性、4 mg維持例）に報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。また、本試験で死亡例は報告されていない。

因果関係を問わない有害事象による投与中止例は全体で10例（6.6%）認められ、そのうち7例（4.6%）では因果関係を否定できないと判断された。複数例で投与中止の理由となった有害事象は、ALT増加（3例）及び口内乾燥（2例）であった。有害事象発現時の投与量は、軽度の排尿困難（1例）を除き、いずれも4 mgであった。

ベースライン値の基準範囲を問わない臨床検査値異常は、被験者全体152例中75例（49%）で認められた。被験者全体152例で認められた主な臨床検査値異常は、尿潜血陽性（51例、34%）及び尿蛋白陽性（14例、9%）であった。臨床検査値異常が認められた個々の検査項目及び発現頻度については、用量変更経緯及びOAB分類別にみても全体と同様の傾向であり、これらの影響は認められなかった。

臨床検査値において臨床上問題となる所見は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図所見については、血圧、脈拍数及び12誘導心電図において臨床上問題となる所見は概して認められなかった。

#### 残尿量

残尿量において臨床上問題となる変化は概して認められなかった。

#### 結論：

- ・報告された有害事象の多くは軽度であり、口内乾燥などの抗ムスカリン作用に関連する有害事象であった。
- ・OAB患者を対象としたフェソテロジンの52週間投与において安全性に問題は認められず、忍容性も良好であった。
- ・OAB患者を対象としたフェソテロジンの52週間投与において効果の持続が認められた。
- ・4 mgでは十分な効果が得られなかった被験者は、8 mgへの増量によりOAB症状の大きな改善が認められた。
- ・8 mgへの増量後に忍容性の問題を呈した被験者は、4 mgに減量して投与を継続することにより、OAB症状の改善効果が持続した。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

小児神経因性排尿筋過活動患者に対するフェソテロジンの長期投与における安全性及び忍容性を評価する (A0221109 試験、国内試験) <sup>9)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	小児神経因性排尿筋過活動
主な登録基準	<p>A0221047 試験で来院 7 (投与 24 週目) までの 24 週間の治験薬投与及び来院時の手順をすべて完了した者のうち、以下の基準を満たす者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ A0221047 試験のベースライン時と比較して NDO の悪化を示唆する所見が認められない者</li> <li>・ フェソテロジンに対する忍容性に問題がない者</li> </ul> <p>フェソテロジン高用量 [8 mg/日 (体重 25 kg を超える被験者) 又は 4 mg/日 (体重 25 kg 以下の被験者)] に対する忍容性が良好ではないが投与中止に至らなかった者は組み入れ可能とし、本治験で同じ剤型の低用量 [4 mg/日 (体重 25 kg を超える被験者) 又は 2 mg/日 (体重 25 kg 以下の被験者)] に減量できることとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重 25 kg を超える場合は、錠剤を嚙んだり、砕いたりせず、そのまま飲み込むことができる者。治験実施医療機関で初回投与の様子を確認し、錠剤を飲み込むことができなければ本治験から除外した。体重 25 kg 以下の場合は、カプセル剤をそのまま、又は食物に散布して服用できることとした。</li> </ul>
試験方法	<p>国際共同第 3 相試験で本剤の顆粒充填カプセル剤 <sup>a)</sup> を投与された患者には、無作為割り付けされた用量で 28 週間投与を継続した。ただし、オキシブチニン徐放錠 <sup>b)</sup> から本剤に移行した患者は本試験の 40 週後まで投与を継続することとした。</p> <p>a) 国内承認の用法及び用量外、並びに国内未承認の剤形 b) 効能又は効果、剤形ともに国内未承認</p> <p><b>試験デザイン図&lt;コホート1&gt;</b> ( )内の週は国際共同第3相試験のベースラインからの週数</p> <p>試験デザイン図&lt;コホート1&gt;は、国際共同第3相試験と国内長期投与試験の両方を示している。国際共同第3相試験は0週から24週まで行われ、国内長期投与試験は24週から40週まで行われる。試験は3つの用量レベルに分かれている: トビエース4mg、トビエース8mg、オキシブチニン徐放錠。0週(24週)には、トビエース4mg、トビエース8mg、オキシブチニン徐放錠が投与される。12週(24週)には、トビエース4mg、トビエース8mgが投与される。24週(52週)には、トビエース4mg、トビエース8mgが投与される。40週(64週)には、トビエース4mg、トビエース8mgが投与される。トビエース8mgは4mgを1週間投与後に増量し、オキシブチニン徐放錠はオキシブチニン-トビエース8mgは4mgを1週間投与後に増量し、オキシブチニン-トビエースは40週(64週)後まで投与を継続する。</p>
投与期間	28週間
主要評価項目	安全性： 有害事象（重篤な有害事象、口内乾燥など）等
副次評価項目	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 最大膀胱容量（膀胱内圧検査における最大耐容膀胱容量又は排尿／尿失禁開始時もしくは40 cm H<sub>2</sub>O時の容量と定義）</li> <li>・ 最大膀胱容量時の排尿筋圧</li> <li>・ IDCの有無</li> <li>・ IDC初回発現時の膀胱容量</li> <li>・ 膀胱コンプライアンス</li> <li>・ 24時間あたりの平均排尿及び／又は導尿回数</li> <li>・ 24時間あたりの平均尿失禁回数</li> <li>・ 24時間あたりの平均尿意切迫感回数（知覚のある被験者のみ、該当する場合）</li> <li>・ 排尿及び／又は導尿1回あたりの平均尿量</li> </ul>



## 結果：

コホート 2 は承認外の患者から構成されていること、また、用法及び用量外並びに国内未承認の剤形が使用されていることから、被験者内訳、有効性の結果はコホート 1 のみ紹介する。

### 被験者の内訳<コホート 1>

フェソテロジン 8 mg 群 2 例はいずれも 13~17 歳の女性であった。

### 有効性<コホート 1>

投与52週後（本試験では28週後）の最大膀胱容量、最大膀胱容量時の排尿筋圧、膀胱コンプライアンスの変化量は、それぞれ121.5mL、-7.0cmH<sub>2</sub>O、8.65mL/cmH<sub>2</sub>Oであった。

### 安全性<コホート1>

国内長期投与試験のコホート 1 では、副作用は認められなかった。

## (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

使用成績調査（終了）

対象：過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に本剤を使用した患者のうち、過去に本剤の使用経験がない患者

目的：本剤の日常診療下における以下の事項を把握するとともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討すること。（未知の副作用・使用実態下における副作用の発生状況・安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因）

調査方法：中央登録方式

実施期間：平成 25 年 10 月～平成 27 年 9 月

収集症例数：2,492 例

安全性の結果：

安全性解析対象 2,303 例のうち 415 例に 476 件の副作用が認められた。副作用発現割合は 18.0%（415/2,303 例）であり、承認時までの臨床試験（国内外の 7 試験の併合解析）における副作用発現割合 53.7%（1,651/3,073 例）より高くなく、副作用の種類にも明確な違いは認められなかった。なお、安全性解析対象症例のうち本剤投与開始 12 週後の直前 4 週間（本剤投与開始 8~12 週後）の 1 日投与量が 8 mg の症例（以下、「8 mg 継続例」）は 140 例で、そのうち 1 日投与量 8 mg の期間が 44 週間以上の症例（以下、「8 mg 長期投与例」）は 86 例であった。これらの症例について、副作用発現までの日数を検討した結果、8 mg 継続例及び 8 mg 長期投与例のいずれも 4 週以下の副作用発現割合が最も高く、投与日数が長くなるにつれて副作用発現割合は低下する傾向が認められており、8 mg を長期間投与した場合における安全性について特段の問題は認められなかった。

有効性の結果：

有効性解析対象 2,300 例のうち、観察期間終了時（又は投与中止時）の臨床効果が調査担当医師による有効性評価で「判定不能」とされた 96 例を除く 2,204 例における「有効」と判定された症例の割合（以下、「有効率」）は 78.0%（1,720/2,204 例）であった。有効

性解析対象症例のうち 8 mg 継続例は 140 例で、そのうち 8 mg 長期投与例は 86 例であった。8 mg 継続例及び 8 mg 長期投与例の追跡期間終了時（又は追跡期間中止時）の有効率はそれぞれ 87.6%（120/137 例）及び 94.2%（81/86 例）であり、8 mg を長期間投与した場合における有効性についても特段の問題は認められなかった。また、有効性解析対象症例のうち本剤投与開始時と観察期間終了時の両方の過活動膀胱症状質問票（Overactive Bladder Symptom Score、以下、「OABSS」）の合計スコアが得られている 1,394 例における OABSS 合計スコア及び変化量（平均値±標準偏差）は、投与開始時 8.3±2.91、観察期間終了時 4.9±3.20、変化量-3.4±3.04 であり、臨床的に意義のある変化量と報告された 3 以上の低下が認められた。

公開資料（医薬品医療機器総合機構 HP）：再審査報告書

[https://www.pmda.go.jp/drugs\\_reexam/2022/P20220614003/672212000\\_22400AMX01484\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2022/P20220614003/672212000_22400AMX01484_A100_1.pdf)

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  
該当しない

(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

酒石酸トルテロジン、コハク酸ソリフェナシン、イミダフェナシン、オキシブチニン塩酸塩、プロピペリン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・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<sup>22)</sup>

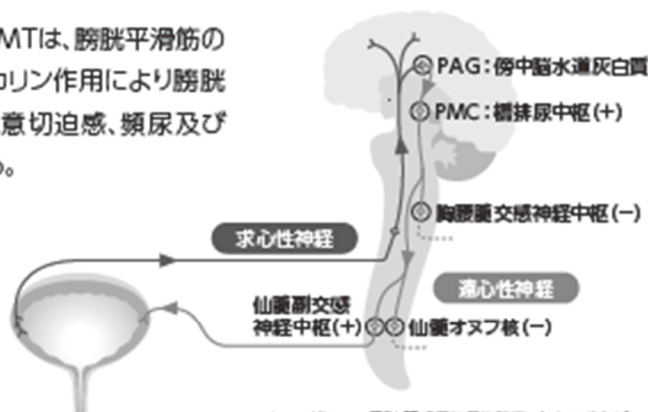
フェソテロジンは経口投与後、速やかに活性代謝物である 5-HMT に加水分解される。フェソテロジン及び 5-HMT はいずれもムスカリン受容体に選択的な結合親和性を有するが、5-HMT のムスカリン受容体に対する親和性はフェソテロジンと比べ 100 倍以上強く、また、ヒトにおいてフェソテロジンは経口投与後に血漿中で検出されない。したがってフェソテロジン投与による膀胱収縮抑制作用は、5-HMT が膀胱平滑筋のムスカリン受容体を阻害することにより発現すると考えられる。

なお、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に発現させた 5 種のヒトムスカリン受容体サブタイプ ( $M_1$ ~ $M_5$ ) に対する 5-HMT の  $K_i$  値は 1.0~6.3 nM であり、すべてのムスカリン受容体サブタイプに対しほぼ同程度の高い親和性を示した。

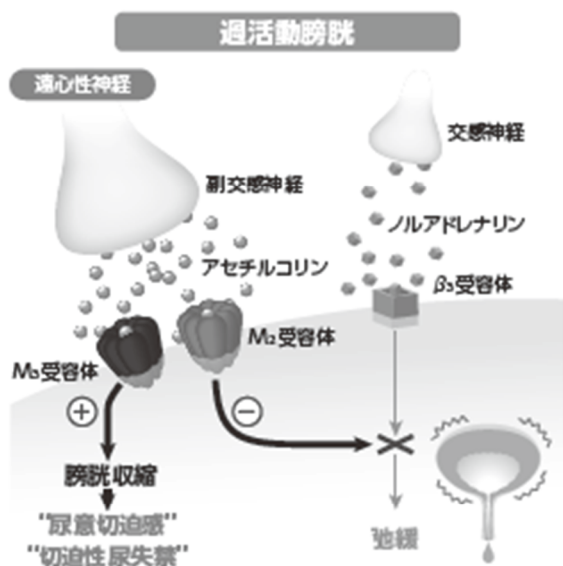
## フェソテロジンの作用機序

〈過活動膀胱（OAB）〉

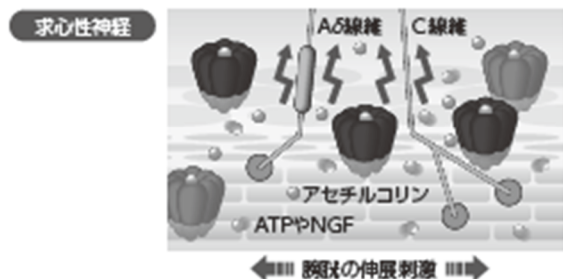
トピエースの活性代謝物である5-HMTは、膀胱平滑筋のムスカリン受容体に結合し、抗ムスカリン作用により膀胱の収縮を抑制し、過活動膀胱の尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を抑えらる。と考えられる。



山口 精ほか：図説 下部尿路機能障害 メディカルレビュー社：8,2004より改定



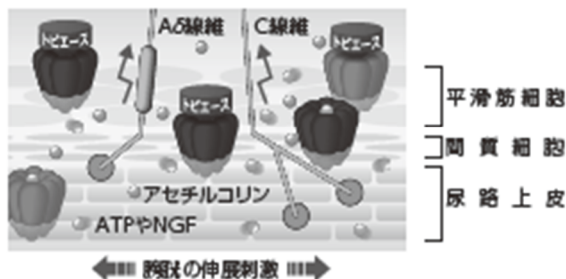
過活動膀胱は、アセチルコリンが放出されやすくなることで、膀胱に分布するムスカリン受容体M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>に過剰な刺激が伝達され、尿意切迫感や切迫性尿失禁が起こると考えられています。



膀胱の伸展刺激により尿路上皮から非神経性アセチルコリンが放出されると、ATPやNGFなどを介する求心性神経の刺激により尿意が伝達されます。過活動膀胱では膀胱のM<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>受容体数が増加しており、ATPやNGFの放出も増加することから、求心性神経が活性化しやすくなると考えられています。



トピエースの活性代謝物である5-HMTは、膀胱平滑筋のムスカリン受容体に結合し、抗ムスカリン作用により膀胱の収縮を抑制します。

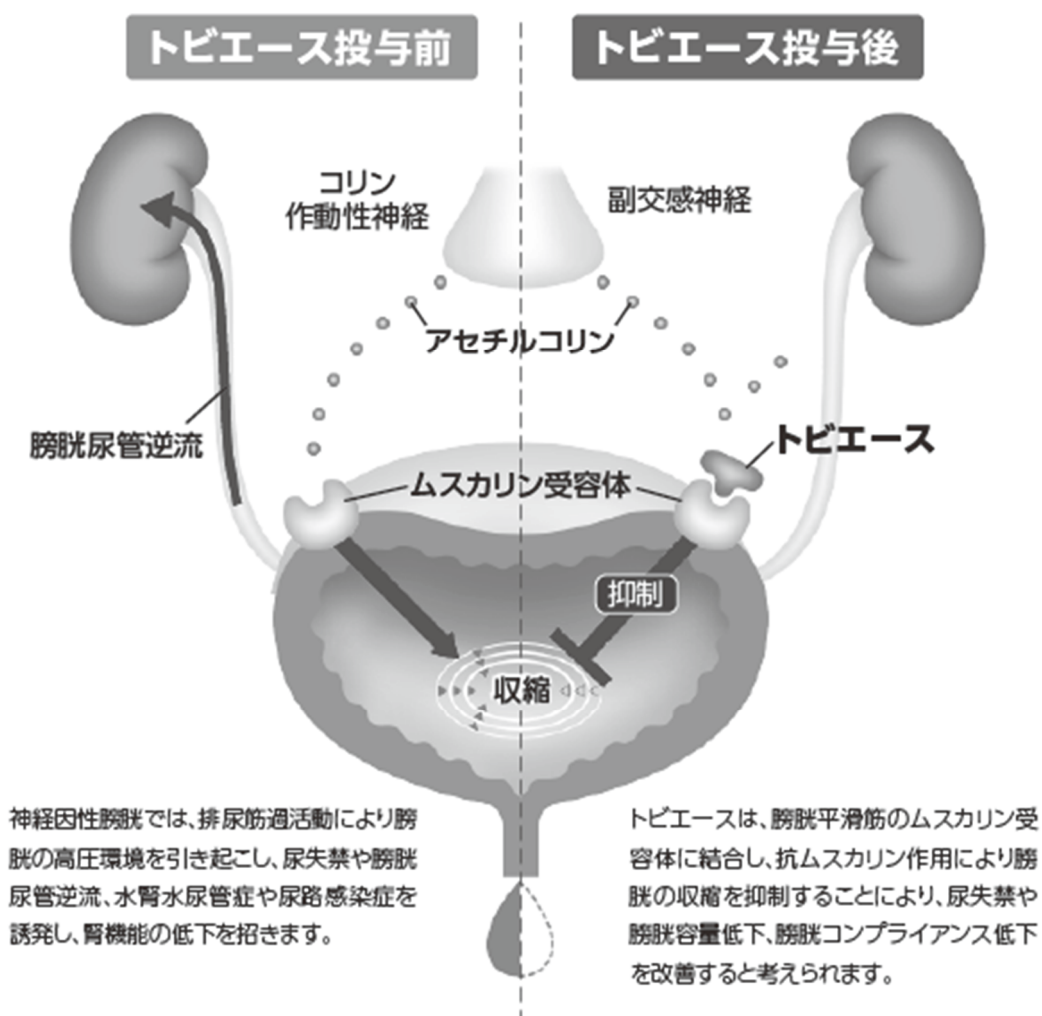


5-HMTがムスカリン受容体に結合することで、求心性神経の活性化による尿意切迫感が抑えらる。と考えられます。

吉田 正貴ほか：「Ⅱ-2.1」膀胱平滑筋の収縮機序」過活動膀胱のマネジメント改訂版 西沢 理 医療ジャーナル社：51, 2007より改定

〈小児神経因性膀胱〉

監修：旭川医科大学 腎泌尿器外科学講座 橘田 岳也 先生



関戸 哲利：“第9章 下部尿路機能障害” 標準泌尿器科学 並木 幹夫監修 第10版 医学書院：143, 2021より作成

## 1) ムスカリン受容体に対する親和性及び選択性<sup>22)</sup>

### ①5-HMTのムスカリン受容体に対する親和性

ヒトムスカリン受容体 (M<sub>1</sub>~M<sub>5</sub>) を発現させた CHO 細胞を用い、競合結合法によってフェソテロジンの *in vivo*での一次代謝産物である5-HMTのムスカリン受容体各サブタイプへの結合親和性を検討した。また、フェソテロジン、陽性対照としてトルテロジンの結合親和性をあわせて検討した。

5-HMT は、ムスカリン受容体に対する結合親和性においてサブタイプ間での選択性を示さず、いずれのサブタイプに対しても高い親和性を有した (K<sub>i</sub> 値: 1.0~6.3 nmol/L)。5-HMT の各ムスカリン受容体サブタイプに対する親和性はトルテロジンとほぼ同等であった。一方、フェソテロジンの結合親和性は5-HMTと比較して1/100未満であった。

5-HMT、フェソテロジン及びトルテロジンの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>) に対する結合親和性

ムスカリン受容体	K <sub>i</sub> 値 (nmol/L)		
	5-HMT	フェソテロジン	トルテロジン
M <sub>1</sub>	1.8	624	3.0
M <sub>2</sub>	1.7	562	6.4
M <sub>3</sub>	6.3	nd	12
M <sub>4</sub>	1.0	177	1.9
M <sub>5</sub>	5.2	nd	4.6

nd: 1 μmol/Lでのリガンド結合阻害作用が50%未満であり、K<sub>i</sub>値は求めず。M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>及びM<sub>3</sub>~M<sub>5</sub>受容体サブタイプに対するリガンドとして、それぞれムスカリン受容体アンタゴニストであるピレンゼピン (2 nmol/L)、AF-DX 384 (2 nmol/L) 及び4-DAMP (0.2 nmol/L) の [<sup>3</sup>H]標識体を用いた。K<sub>i</sub>値は、2例の平均値を用いて IC<sub>50</sub>値を求め、Cheng Prusoff式 (K<sub>i</sub> = IC<sub>50</sub>/(1+L/K<sub>D</sub>), L: 放射リガンド濃度) により算出した。

### ②5-HMTのムスカリン受容体からの解離半減期

ムスカリン受容体各サブタイプとの解離速度の違いによるサブタイプ選択性を検討するため、ヒトムスカリン受容体を発現させたCHO細胞を用いたリガンド結合試験で5-HMTがムスカリン受容体から解離する半減期を測定した。各ヒトムスカリン受容体サブタイプにおける解離半減期は0.15~0.44時間でほぼ同等の半減期を示し、サブタイプ間における顕著な違いは認められなかった。

### ③各種受容体及びイオンチャネルに対する結合親和性

5-HMTのムスカリン受容体に対する結合選択性を、ムスカリン受容体を含む40種類の受容体及びイオンチャネルを用いた広範なスクリーニング試験で検討し、またフェソテロジン及び比較対照薬としてトルテロジンの作用についても評価した。

5-HMTは、ムスカリンM<sub>1</sub>~M<sub>5</sub>受容体以外の35種類の受容体 (ドパミン、セロトニン、アドレナリン、神経ペプチド、シグマ受容体等) 及びイオンチャネル (ナトリウム、カルシウム、クロライドチャネル等) に対し1 μmol/Lで50%以上のリガンド結合阻害作用を示さなかったことから、ムスカリン受容体に対する選択性が高いことが示された。また、フェソテロジンも同様にムスカリン受容体以外の受容体及びイオンチャネルに対し、1 μmol/Lで50%以上のリガンド結合阻害作用を示さなかった。一方、トルテロジンは、ムスカリン受容体に加えて、シグマ受容体に対する親和性がみられた (1 μmol/Lでの結合阻害率: 81%)。

#### ④組織中ムスカリン受容体への親和性

各組織におけるムスカリン受容体と 5-HMT との結合親和性をモルモットの膀胱、耳下腺、心臓及び大脳皮質の組織ホモジネートを用いて検討し、トルテロジンの親和性と比較した。

5-HMT の親和性は、検討したすべての組織で同等であり、トルテロジンとの差はみられなかった。また、両化合物はいずれの組織においても単一のムスカリン受容体と結合することが示唆された。両化合物の大脳皮質ホモジネートでの親和性は膀胱よりごくわずか高かったが、5-HMT 及びフェソテロジンの中枢移行性は低いことから、*in vivo* において中枢性の作用を示す可能性は低いと考えられた。

モルモット組織ホモジネートにおける 5-HMT 及びトルテロジンの阻害定数 ( $K_i$ ) 及び Hill 係数 ( $n_H$ )

組織	5-HMT			トルテロジン		
	n	$K_i$ (nmol/L)	$n_H$	n	$K_i$ (nmol/L)	$n_H$
膀胱	8	2.9 ± 0.3	0.98 ± 0.07	6	2.7 ± 0.2	1.02 ± 0.03
耳下腺	7	5.2 ± 0.3	1.06 ± 0.07	5	4.8 ± 0.3	1.04 ± 0.03
心臓	6	1.1 ± 0.1	1.04 ± 0.04	5	1.6 ± 0.04	1.04 ± 0.06
大脳皮質	7	0.60 ± 0.04	0.93 ± 0.04	5	0.75 ± 0.01	1.05 ± 0.03

データは 5~8 例の平均値±標準誤差を表す。

[<sup>3</sup>H]標識した quinuclidinylbenzilate (<sup>3</sup>H-QNB) をリガンドとして用いた

#### 2) ムスカリン受容体拮抗作用<sup>22)</sup>

ヒトムスカリン受容体 ( $M_1 \sim M_5$ ) を発現させた CHO 細胞を用い、レポーター遺伝子試験法によって 5-HMT の作用を検討した。また、フェソテロジン及び陽性対照薬としてトルテロジンの作用をあわせて検討した。

5-HMT は、すべてのサブタイプにおいてアセチルコリンで惹起した反応に対して拮抗作用を示し、抗ムスカリン作用を有することが確認された。フェソテロジン、トルテロジンもムスカリン受容体の各サブタイプに対していずれも拮抗作用を示した。5-HMT の拮抗作用は最も強く、 $IC_{50}$  値は 3.8 nmol/L ( $M_2$ ) ~ 35.8 nmol/L ( $M_4$ ) であった。フェソテロジンの拮抗活性は、5-HMT の約 1/10 ~ 1/20 及び約 1/30 ~ 1/80 であった。なお、5-HMT、フェソテロジンは、これら自身ではアゴニスト活性を示さなかった。

#### ムスカリン受容体サブタイプにおける 5-HMT、フェソテロジン及びトルテロジンの拮抗活性

ムスカリン受容体	$IC_{50}$ (nmol/L)		
	5-HMT	フェソテロジン	トルテロジン
$M_1$	7.6	144.3	12.0
$M_2$	3.8	59.3	8.6
$M_3$	15.1	147.1	20.2
$M_4$	35.8	269.8	36.7
$M_5$	34.9	391.3	48.0

データは 2 回の実験の平均値を表す。

拮抗作用は、ムスカリン受容体の各サブタイプにおける  $EC_{80}$  でのアセチルコリン ( $M_1$ : 10  $\mu$ mol/L、 $M_2$ : 500 nmol/L、 $M_3$ : 500 nmol/L、 $M_4$ : 10  $\mu$ mol/L、 $M_5$ : 50  $\mu$ mol/L) で惹起した反応に対する作用を評価した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績<sup>23)、24)、25)</sup>

1) 膀胱収縮に対する作用

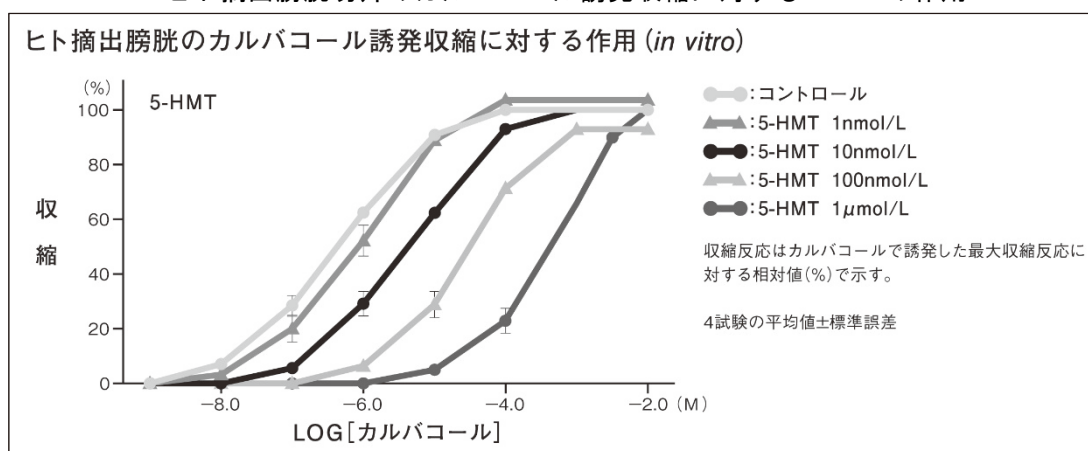
① *In vitro* 試験

(a) カルバコール誘発膀胱収縮に対する作用

ヒト膀胱組織を用いて、カルバコール誘発収縮、塩化カリウム誘発収縮及び塩化カルシウム誘発収縮に対する 5-HMT の作用を検討した。

5-HMT はカルバコール誘発収縮に対して拮抗作用を示し、 $pA_2$  値は 9.04 であった。一方、塩化カルシウム及び塩化カリウム誘発収縮に対して、5-HMT は影響を及ぼさなかったことから、ヒト膀胱における作用は抗ムスカリン作用によるものであることが示された。

ヒト摘出膀胱切片のカルバコール誘発収縮に対する 5-HMT の作用



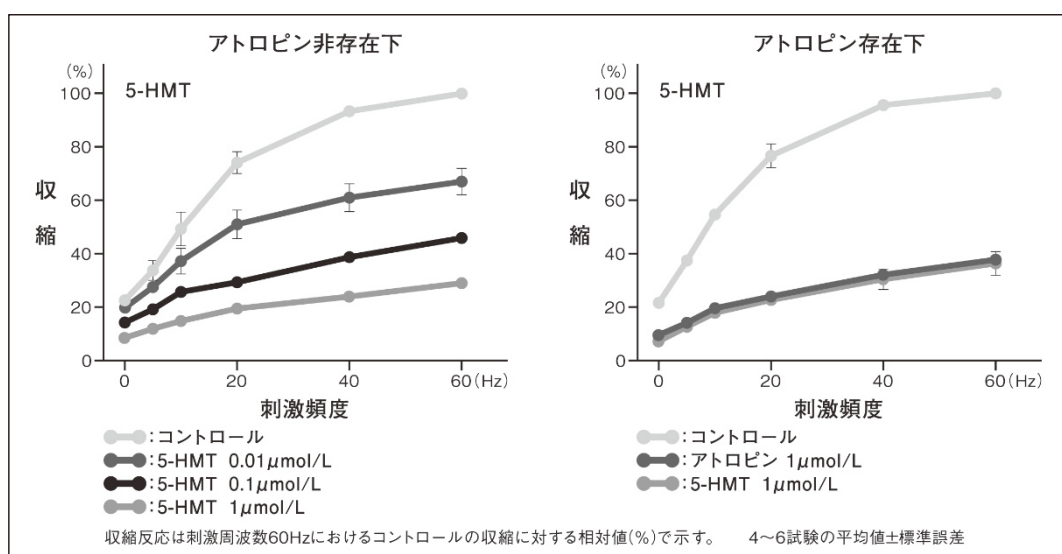
収縮反応はカルバコールで誘発した最大収縮反応に対する相対値(%)で示す。摘出したヒト膀胱切片を用いてカルバコール(1 nmol/L~10 mmol/L)で対照の累積濃度反応曲線を求めた後、被験薬物を添加し累積濃度反応曲線を求めた。データは4試験の平均値±標準誤差を表す。



(b) 電場刺激誘発膀胱収縮に対する作用

ヒト膀胱組織を用いて、電場刺激誘発収縮に対する 5-HMT (0.01、0.1 及び 1  $\mu\text{mol/L}$ ) の拮抗作用を検討した。さらに、比較対照薬としてトルテロジンの評価した。5-HMT は電場刺激誘発収縮反応を有意に抑制した。なお、電場刺激誘発収縮にはアトロピン抵抗性部分があるが、5-HMT はアトロピン存在下ではいずれの周波数における収縮も抑制しなかった。これは、5-HMT の電場刺激誘発収縮反応抑制作用が抗ムスカリン作用によるものであることを示していると考えられた。

ヒト摘出膀胱切片の電場刺激誘発収縮に対する 5-HMT の作用



ドーム領域の損傷のない部分から排尿筋切片を調製し、トレイン持続時間及びパルス持続時間をそれぞれ 3 秒及び 0.3 ミリ秒とした矩形波パルスを 2~60 Hz の周波数で刺激間隔を 2 分間として発生させ、収縮反応を惹起した。収縮反応は刺激周波数 60 Hz における被験薬物非存在下での収縮に対する相対値 (%) で示す。拮抗作用は被験薬物を累積的に添加することによって評価した。○コントロール、● 0.01  $\mu\text{mol/L}$ 、■ 0.1  $\mu\text{mol/L}$ 、▲ 1  $\mu\text{mol/L}$ 、□ アトロピン 1  $\mu\text{mol/L}$ 。データは 4~6 試験の平均値±標準誤差を表す。

## ② *In vivo* 試験

フェソテロジン、5-HMT 及びトルテロジンの尿流動態パラメータに対する作用を、無麻酔ラットにおいて膀胱内圧測定法を用いて評価した。フェソテロジン、5-HMT、トルテロジン、オキシブチニン及びアトロピンを静脈内投与した後、膀胱内圧及び排尿容量を 90～120 分間連続記録した。

5-HMT 及びフェソテロジンを静脈内投与すると、いずれも 0.01 mg/kg で排尿圧力は 60% を超える有意な低下を示し、膀胱収縮抑制作用が認められた。また最大膀胱容量の増加及び収縮間隔の延長がみられたが、これらの 2 作用は 1 mg/kg では消失し、逆の作用がみられた。トルテロジン、オキシブチニン及びアトロピンにおいても同様の作用が認められた。また、1 mg/kg の 5-HMT では排尿量及び残尿量の有意な低下がみられ、1 mg/kg のフェソテロジンでは排尿量の有意な低下がみられた。一方、基礎圧力、限界圧力には影響はみられなかった。

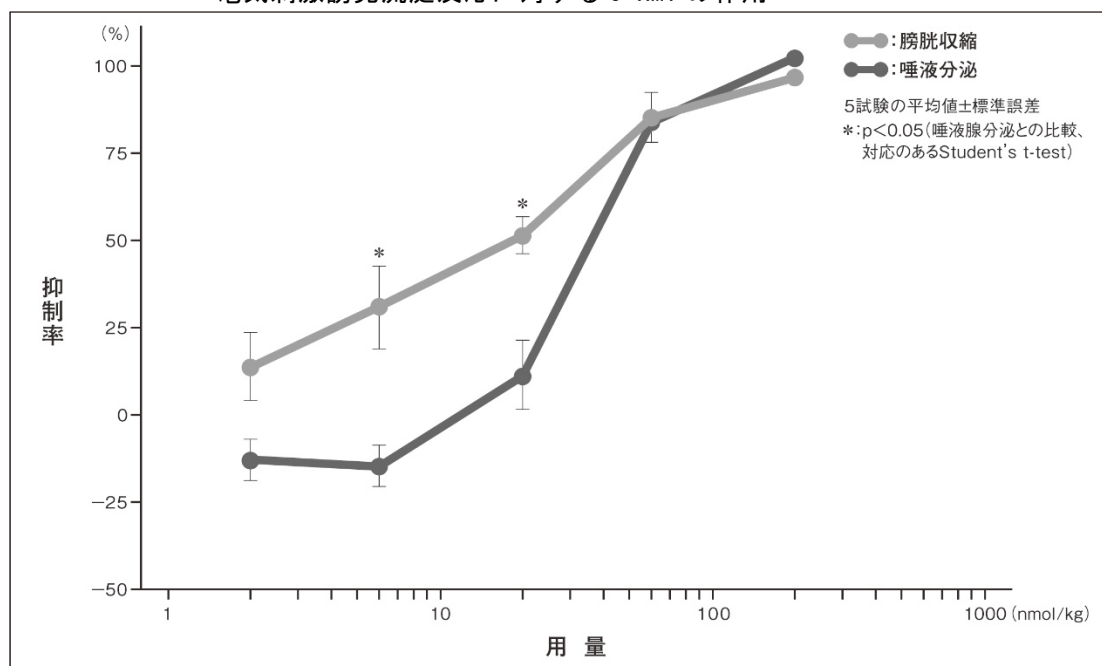
無麻酔の雌ラットに、さらに低用量の 5-HMT、トルテロジン、ダリフェナシン、オキシブチニン及びアトロピンを静脈内に持続投与し、膀胱内圧測定法により排尿圧力を測定した。いずれの薬物においても排尿圧力の低下で示される用量依存的な膀胱収縮の抑制がみられ、ID<sub>50</sub> 値は 5-HMT で 7.5 µg/kg (22 nmol/kg)、トルテロジンで 45 µg/kg (94 nmol/kg) であった。一方、排尿回数、排尿量、残尿量又は膀胱容量に対する影響はみられなかった。

## 2) 膀胱組織選択性

麻酔ネコを用い、アセチルコリン誘発膀胱収縮及び電気刺激誘発流涎に及ぼす 5-HMT の作用を検討した。

5-HMT は、アセチルコリン誘発膀胱収縮を用量依存的に抑制し、その ID<sub>50</sub> 値は 5.1 µg/kg であった。また、電気刺激による流涎に対しても用量依存的な抑制作用を示したが、ID<sub>50</sub> 値は 13.7 µg/kg であった。これらの結果から、麻酔下のネコにおいて 5-HMT は唾液腺と比較して膀胱に対して用量で 3 倍強く作用することが示された。

麻酔ネコにおけるアセチルコリン誘発膀胱収縮反応及び  
電気刺激誘発流涎反応に対する 5-HMT の作用



膀胱収縮は、最大収縮反応を惹起する直前の用量である 1~2 µg/kg のアセチルコリンを動脈内投与して誘発した。流涎は、副交感神経系の鼓索・舌神経を超最大刺激電圧で刺激 (6 V、2 msec、5 Hz) することにより誘発した。アセチルコリン誘発膀胱収縮に対する評価では、アセチルコリンの投与前、投与後 9 分及び 16 分に 0.001~0.1 mg/kg (2~203 nmol/kg) の用量で 5-HMT を静脈内投与した。電気刺激誘発流涎反応に対する評価では、5-HMT の投与前及び投与後約 7 分に鼓索・舌神経を電気刺激した。抑制率はそれぞれ最大反応に対する相対値 (%) で示す。データは 5 試験の平均値 ± 標準誤差を表す。\*p < 0.05 (唾液腺分泌との比較、対応のある Student's t-test)

## (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

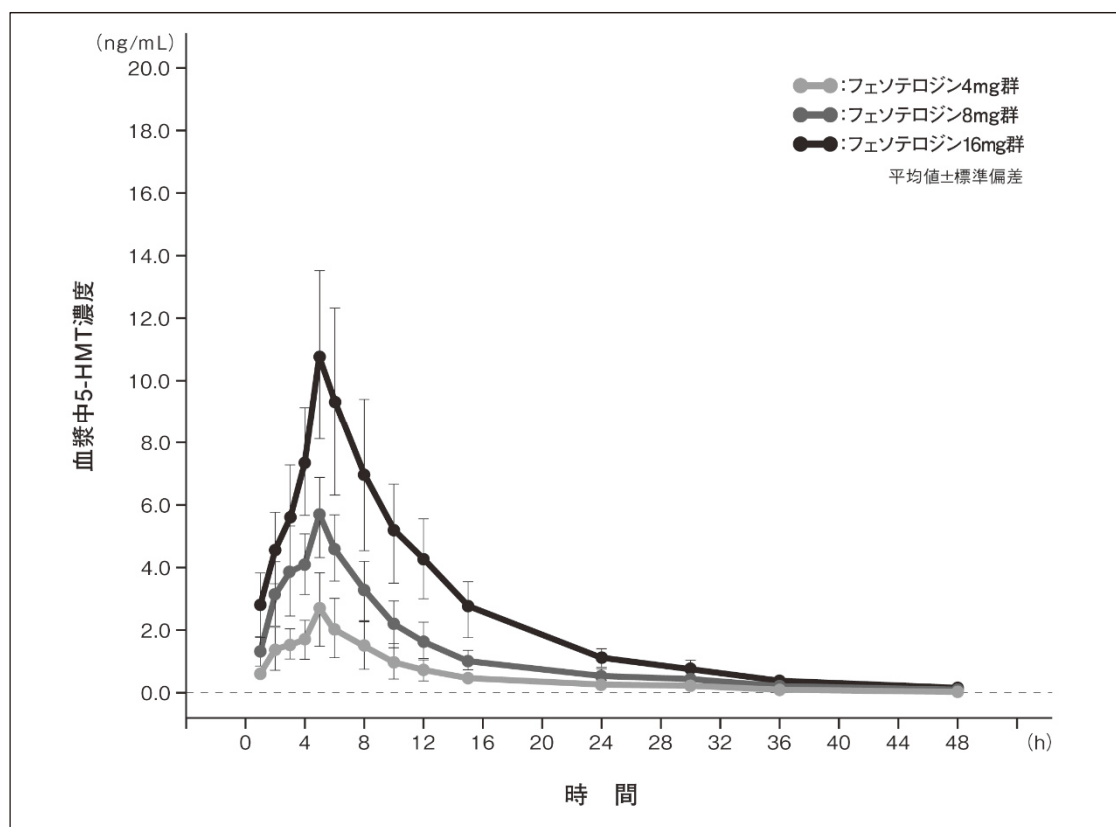
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>17)</sup>

日本人健康男性に、フェソテロジンフマル酸塩錠 4、8 及び 16 mg（各 8 例）を単回経口投与したところ、血漿中 5-HMT（活性代謝物）濃度は投与量にかかわらず約 5 時間で  $C_{max}$  に達し、見かけの  $t_{1/2}$  の平均値は約 7~10 時間であった。4、8 及び 16 mg 単回経口投与時の  $C_{max}$  の平均値は 2.68、5.65 及び 11.1 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$  の平均値は 27.1、57.6 及び 116 ng・h/mL であり、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  ともに投与量に比例して増加した。

日本人健康男性にフェソテロジン錠 4、8 及び 16 mg を単回経口投与したときの 5-HMT の平均血漿中濃度推移



n=8

承認用量：〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重 25kg 超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩 4mg を開始用量として 1 日 1 回経口投与する。投与開始から 1 週間後以降に、患者の状態に応じて 1 日 1 回 8mg まで増量できる。

日本人健康男性にフェソテロジン錠 4、8 及び 16 mg<sup>注)</sup> を単回経口投与したときの  
5-HMT の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	4 mg	8 mg	16 mg
$C_{max}$ (ng/mL)	2.68±1.18 1.33 - 4.56	5.65±1.27 3.76 - 7.76	11.1±2.56 7.90 - 16.03
$t_{max}$ (h)	5.00 4.0 - 5.0	5.00 5.0 - 6.0	5.00 5.0 - 6.0
$AUC_{0-tz}$ (ng·h/mL)	26.0±9.79 15.6 - 40.6	55.6±15.6 41.2 - 79.1	114±26.5 74.5 - 150
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	27.1±9.69 16.7 - 41.2	57.6±16.3 42.5 - 81.5	116±27.8 75.3 - 156
$t_{1/2}$ (h)	9.84±2.14 7.95 - 14.70	9.55±1.81 5.71 - 11.28	7.62±1.06 6.20 - 9.37

上段：算術平均値±標準偏差、下段：最小値－最大値

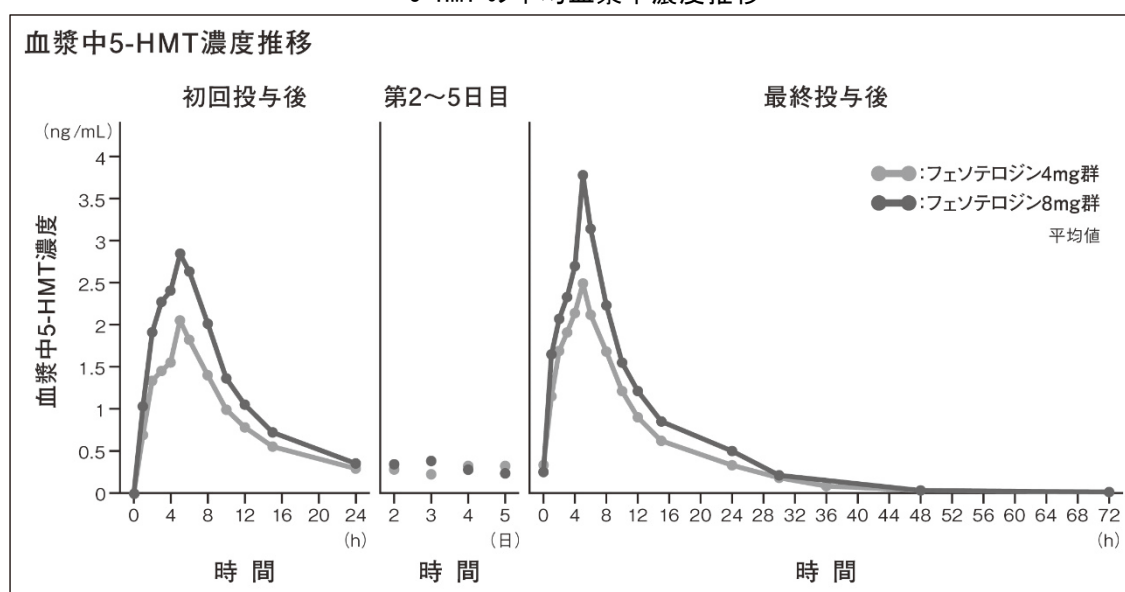
$t_{max}$  上段：中央値、n=8

注) 本剤の承認最大用量は 1 日 1 回 8mg である。

2) 反復投与<sup>19)</sup>

日本人健康男性に、フェソテロジンフマル酸塩錠 4 及び 8 mg (各 8 例) を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、初回投与後及び反復投与時ともに、血漿中 5-HMT 濃度は投与量にかかわらず約 5 時間で  $C_{max}$  に達し、 $t_{1/2}$  の平均値は約 5～8 時間であった。初回投与後の  $C_{max}$  及び投与間隔での AUC ( $AUC_T$ ) の平均値は、4 mg 群で 2.07 ng/mL 及び 21.1 ng·h/mL、8 mg 群で 3.09 ng/mL 及び 29.7 ng·h/mL、最終投与後 (5 日目) では 4 mg 群で 2.55 ng/mL 及び 25.7 ng·h/mL、8 mg 群で 3.77 ng/mL 及び 35.1 ng·h/mL と、初回投与後、反復投与後ともに投与量に伴って増加した。また、反復投与時のトラフ濃度は、投与開始 48 時間後には一定であり、血漿中 5-HMT 濃度は 48 時間以内に定常状態に達していると考えられた。

日本人健康男性にフェソテロジン錠 4 及び 8 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの  
5-HMT の平均血漿中濃度推移



n=8

日本人健康男性にフェソテロジン錠 4 及び 8 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの  
5-HMT の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	初回投与後		最終投与後	
	4 mg	8 mg	4 mg	8 mg
$C_{max}$ (ng/mL)	2.07±0.856 1.34 - 4.07	3.09±1.14 1.56 - 4.34	2.55±1.19 1.24 - 4.85	3.77±1.25 2.52 - 5.67
$t_{max}$ (h)	5.0 2.0 - 6.0	5.0 2.0 - 6.0	5.0 2.0 - 5.0	5.0 5.0 - 5.0
$AUC_{\tau}$ (ng·h/mL)	21.1±8.95 14.50 - 41.60	29.7±11.9 9.24 - 42.30	25.7±11.9 11.60 - 48.00	35.1±13.1 17.70 - 50.50
$t_{1/2}$ (h)	8.13±3.21 4.31 - 14.00	6.86±1.25 4.87 - 8.69	5.13±2.54 3.17 - 10.70	4.86±1.69 2.72 - 7.26

上段：算術平均値±標準偏差、下段：最小値－最大値  
 $t_{max}$  上段：中央値、n=8

### (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>26)</sup>

日本人健康男性 36 例（全例 EM\*）に、無作為化、非盲検、3 群、3 期クロスオーバーデザインで、フェソテロジン 8 mg を処方 F 8 mg 錠 1 錠として、絶食時又は高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与し、市販用製剤における食事の影響を検討した。

フェソテロジン徐放錠の市販用製剤の 8 mg 錠投与時において、 $t_{max}$  の中央値は絶食時、食後ともに 5 時間であった。高脂肪食摂取により 5-HTM のバイオアベイラビリティがわずかに上昇し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{36}$  はそれぞれ 16% 及び 10% 上昇したが、本剤投与時の 5-HTM の薬物動態に食事が及ぼす影響は臨床上問題となる変動ではないと考えられた。

\*EM：代謝酵素活性が正常なヒト

#### 3) 併用薬の影響

薬物相互作用

##### ① ヒト肝 CYP 分子種に対する影響<sup>27)</sup>

フェソテロジンが CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導する可能性について、ヒト肝細胞を用いて検討した。また、フェソテロジン及びその代謝物が CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害する可能性について、CYP 分子種発現系を用いて検討した。これらの *in vitro* 試験の結果から、フェソテロジンは CYP を介した代謝における薬物相互作用を起こす可能性はほとんどないと考えられた。

##### ② チトクロム P450 の阻害及び誘導

ヒトの CYP 分子種発現系及びヒト肝ミクロソームでの検討にて、5-HTM の代謝には、CYP2D6 と CYP3A4 が関与していることが確認されている。よって、CYP2D6 及び CYP3A4 についての検討を行った。

(1) チトクロム P450 の阻害

CYP2D6

CYP2D6 については、外国人健康被験者において、酵素活性が欠損している PM\*\*と活性が正常な EM\*での検討が行われており、フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の曝露量は、PM\*\*で EM\*の約 2 倍になることが確認されている。PM\*\*での検討が行われているため、CYP2D6 阻害薬との薬物相互作用試験は実施していない。

CYP3A4<sup>16)</sup> (外国人データ)

CYP3A4 の強力な阻害薬であるケトコナゾールと、フェソテロジン錠 8 mg の相互作用試験 2 試験において、フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の曝露量は、ケトコナゾールとの併用により、単独投与時と比較して、PM\*\*、EM\*ともに約 2 倍に増加した。5-HMT の見かけの  $t_{1/2}$  は、ケトコナゾールの併用によって変化しなかった。両試験でケトコナゾール併用投与時の PM\*\*の  $C_{max}$  は、外国人反復投与試験での最高用量である 28 mg を EM\*に投与したときの  $C_{max}$  よりも低値を示し、ケトコナゾール併用投与時の AUC は 28 mg 投与時とほぼ同様の値を示した。

\*EM：代謝酵素活性が正常なヒト

\*\*PM：代謝酵素活性が欠損しているヒト

ケトコナゾール併用投与試験でのフェソテロジン錠単独投与時に対する併用時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  の幾何平均値の比と 90%信頼区間

試験 No.	パラメータ	EM		PM	
		比 (%)	90%信頼区間 (%)	比 (%)	90%信頼区間 (%)
SP564	$C_{max}$	220	190~256	151	122~187
	$AUC_{0-tz}$	215	194~239	189	163~219
SP684	$C_{max}$	202	162~252	210	156~283
	$AUC_{0-tz}$	233	199~272	246	200~303

SP564 試験：EM n=12、PM n=6

SP684 試験：EM n=11、PM n=6

CYP2D6 の PM においてフェソテロジンとケトコナゾールを併用したときと EM にフェソテロジン錠 28 mg 1 日 1 回反復経口投与したときの 5-HMT の  $C_{max}$  及び AUC

	試験 No.	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)
ケトコナゾール併用時 (PM)	SP564 <sup>a)</sup>	15.127 ± 4.58	247.229 ± 84.26
	SP684 <sup>a)</sup>	13.777 ± 3.72	225.61 ± 64.63
フェソテロジン錠 28 mg 1 日 1 回反復投与後 (EM)	SP566 <sup>b)</sup>	18.28 ± 6.31	213 ± 73.28
	SP686 <sup>b)</sup>	20.7 ± 8.283	242.5 ± 108.172

SP564 及び SP684 は  $AUC_{0-tz}$ 、SP566 及び SP686 は  $AUC_{\tau}$  算術平均値 ± 標準偏差

a) CYP2D6 の PM 6 例には、フェソテロジン錠 8 mg と併用薬ケトコナゾールを投与した。

b) CYP2D6 の EM (SP566 試験：6 例、SP686 試験：64 例) にフェソテロジン錠 28 mg を投与した。

母集団薬物動態解析においても、CYP3A4 阻害薬は見かけの全身クリアランスに影響を与える因子として選択され、CYP3A4 阻害薬の併用により全身クリアランスは 50%低下すると推定された。

なお、中等度の CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾールと併用したときの 5-HMT の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の上昇率は、それぞれ約 20%及び約 25%であり、 $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  は併用によって変化しなかった。

(2) チトクロム P450 の誘導

CYP3A4<sup>28)</sup> (外国人データ)

リファンピシンとの相互作用試験では、フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の曝露量は、リファンピシンとの併用により、単独投与時と比較して、PM、EM ともに約 75% 減少した。母集団薬物動態解析においても、CYP3A4 誘導薬は見かけの全身クリアランスに影響を与える因子として選択され、CYP3A4 誘導薬の併用により 4 倍になると推定された。

③ その他の薬物相互作用

経口避妊薬に対するフェソテロジン錠併用投与の影響を、外国人健康女性を対象として検討した。卵巣ステロイドホルモン（プロゲステロンとエストラジオール）とともに、下垂体性腺刺激ホルモン（LH と FSH）の分泌も抑制され、排卵は起こらず、フェソテロジン錠の併用投与は避妊薬の薬物動態及び効果に影響を与えなかった。また、ワルファリンに対するフェソテロジン錠併用の影響を検討した結果、併用はワルファリンの薬物動態及び薬力学パラメータに影響を与えないことが確認された。



## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法<sup>29)</sup>

母集団薬物動態解析において、フェソテロジン錠投与時の5-HMTの血漿中薬物動態は、一次吸収及びラグタイムを含む1-コンパートメントモデルで記述された。

### (2) 吸収速度定数<sup>29)</sup>

成人の母集団薬物動態解析での吸収速度定数 ( $K_a$ ) の推定値は  $0.0935 \text{ (h}^{-1}\text{)}$  であり、小児の母集団薬物動態解析での  $K_a$  の推定値は  $0.0897 \text{ (h}^{-1}\text{)}$  であった。

### (3) 消失速度定数<sup>※)</sup>

フェソテロジン静脈内投与時の血漿中5-HMTの $t_{1/2}$ が約4時間であったのに対し、フェソテロジン錠投与後の見かけの $t_{1/2}$ は、約7時間であった。このことから、徐放化によりフリップ・フロップ(吸収部位から血漿への移行速度が真の消失速度と比較して遅い場合、見かけの終末相より得られる消失速度が、真の消失速度ではなく吸収部位から血漿への移行速度を示すこと)が起これ、製剤からの溶出が律速過程になっていると考えられる。

※) 社内資料

### (4) クリアランス(外国人データ)<sup>29)</sup>

成人の母集団薬物動態解析での見かけの全身クリアランス(CL/F)の推定値は145 L/hであり、小児(男性、体重35 kg、CYP2D6 EM)の母集団薬物動態解析での見かけのCL/Fの推定値は71.6 L/hであった。

### (5) 分布容積(外国人データ)<sup>29)</sup>

5-HMTを定速静脈内投与した時の定常状態の分布容積の平均値は169 Lである。また、成人の母集団薬物動態解析での見かけの分布容積(V/F)の推定値は222 (L)であり、小児(男性、体重35 kg、CYP2D6 EM)の母集団薬物動態解析での見かけのV/Fの推定値は68.1 Lであった。

### (6) その他

バイオアベイラビリティ(外国人データ)<sup>30)</sup>

フェソテロジン錠経口投与時の、フェソテロジン静脈内投与時に対する5-HMTとしての絶対バイオアベイラビリティは52%であった。なお、5-HMT静脈内投与に対する絶対バイオアベイラビリティは42%であった。

承認用量：〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日1回8 mgまで増量できる。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重25kg超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩4mgを開始用量として1日1回経口投与する。投与開始から1週間後以降に、患者の状態に応じて1日1回8mgまで増量できる。

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法<sup>29)</sup>

一次吸収及びラグタイムを含む 1-コンパートメントモデル

#### (2) パラメータ変動要因

<成人の母集団薬物動態解析>

フェソテロジン錠投与時の 5-HMT の薬物動態について、日本人 [第 1 相試験 (SP857 及び A0221004 試験) 及び第 2 相試験 (A0221005 試験)]、アジア人 [第 1 相試験 (A0221015 試験 (韓国人)) 及び第 2 相試験 (A0221005 試験)] 及び欧米人 [第 1 相試験 (SP564、SP566、SP568、SP569、SP683、SP684 及び SP686 試験)、第 2 相試験 (SP668) 及び第 3 相試験 (SP584 試験)] のデータを用いて母集団薬物動態解析を行った。本解析には 1546 例が含まれ、その内訳は、日本人 522 例 (33.8%)、欧米人 878 例 (56.8%)、韓国人 105 例 (6.8%)、及びその他アジア人 (台湾及び香港) 41 例 (2.7%) であった。

5-HMT の血漿中薬物動態は、一次吸収及びラグタイムを含む 1-コンパートメントモデルで記述した。共変量選択の結果、最終モデルにおいて、見かけの全身クリアランスを減少させる因子として、肝機能障害 (Child-Pugh 肝硬変重症度分類においてクラス B)、CYP2D6 の遺伝子型 (PM)、CYP3A4 の阻害薬の併用が選択された。それぞれの因子での見かけの全身クリアランスの減少率は、約 60%、40%及び 50%と推定された。また、クレアチニンクリアランスも見かけの全身クリアランスを減少させる因子として選択され、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min から 20 mL/min まで減少したとき、見かけの全身クリアランスは 34%減少すると推定された。一方、CYP3A4 誘導薬との併用では、見かけの全身クリアランスは 4 倍になると推定された。これらに加えて、見かけの全身クリアランスが増加する因子として民族 (日本人) が、減少させる因子として性別 (女性) が選択されたが、それぞれの影響は約 10%と推定され、曝露量に大きな影響を与える因子ではないと考えられた。

<小児の母集団薬物動態解析>

外国人小児過活動膀胱又は神経因性排尿筋過活動患者を対象に実施した海外第 2 相試験 (A0221066 試験) 並びに日本人及び外国人小児神経因性排尿筋過活動患者を対象に実施した国際共同第 3 相試験 (A0221047 試験) について母集団薬物動態解析を実施した。本解析では、142 例の小児患者から得られた合計 428 点の薬物動態データの実測値を用いた。これらの患者には、年齢が 6~17 歳で体重が 11.7~85.0kg の男性 74 例及び女性 68 例が含まれていた。

5-HMT の血漿中濃度データは、一次吸収及び消失過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述された。本モデルは CL/F 及び V/F を体重のべき乗と仮定するアロメトリックスケールリングを適用して構築し、性別が CL/F 及び V/F に与える影響並びに CYP2D6 の代謝酵素活性が CL/F に与える影響が共変量として選択された。

日本人を含む小児患者 (仮定した基準となる患者は、男性、体重 35 kg35kg、CYP2D6 EM) の母集団薬物動態パラメータを推定したところ、活性代謝物 5-HMT の見かけのクリアランスは 71.6 L6L/h、見かけの分布容積は 68.1 L1L、吸収速度定数は 0.0897 /h、 $t_{max}$  は 2.55 h55h、 $t_{1/2}$  は 7.73 h73h であった。また、体重 25 kg25kg 超の小児神経因性排尿筋過活動患者を対象とした国際共同第 3 相試験 (A0221047 試験) で得られた血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施したところ、本剤 4mg 群及び本剤 8 mg8mg 群での活性代謝物 5-HMT の定常状態における薬物動態パラメータ (推定値) [幾何平均値 (%CV)] は以下の表の通りであった。

国際共同第3相試験（A0221047試験）のフェソテロジン 4 mg4mg 群及び 8 mg8mg 群での活性代謝物 5-HMT の定常状態における薬物動態パラメータ（推定値）[幾何平均値（%CV）]

用法・用量	症例数	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng・h/mL)
本剤 4 mg4mg 群 <sup>注1</sup>	32	4.88 (48.2)	59.1 (51.7)
本剤 8 mg8mg 群 <sup>注2</sup>	39	8.47 (41.6)	103 (46.2)

$C_{max,ss}$  : 定常状態時の最高血漿中濃度

$AUC_{\tau,ss}$  : 定常状態時の投与間隔における血漿中濃度曲線下面積

注1 : 本剤 4mg/日を反復経口投与

注2 : 本剤 4mg/日を反復経口投与、1週間後に 8mg/日に増量して反復経口投与

#### 4. 吸収

##### (1) 吸収部位

該当資料なし

##### (2) 吸収率（外国人データ）<sup>30)</sup>

外国人健康男性 11 例（全例 EM）に、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバーデザインで、フェソテロジン錠 8 mg の単回経口投与あるいはフェソテロジン 4 mg 又は等モルの 5-HMT (2.6 mg) の単回定速静脈内投与（点滴時間 4 時間）を行った。

フェソテロジン錠経口投与後、糞尿中に 5-HMT 及びその代謝物として、投与量の 77% が回収され、70% が尿中に、7% が糞中に回収された。フェソテロジン又は 5-HMT を静脈内投与したときの糞尿中の回収率は約 85% であった。このことから、フェソテロジン錠経口投与時に、投与量のほとんどが吸収されていると考えられた。

##### (3) 腸肝循環

該当資料なし

承認用量：〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重 25kg 超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩 4mg を開始用量として 1 日 1 回経口投与する。投与開始から 1 週間後以降に、患者の状態に応じて 1 日 1 回 8mg まで増量できる。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(マウス、ラット及びイヌ)<sup>31)</sup>、※)

[<sup>14</sup>C]フェソテロジンをマウス、ラット及びイヌに単回経口投与したとき、放射能は多くの組織に速やかかつ広範に分布し、排泄及び代謝に関与する臓器で高濃度であったが、中枢神経系への移行はわずかであった。

(ラット)<sup>31)</sup>

ラットに 5-HMT を皮下投与し、投与 1 時間後の血漿、脳と脳脊髄液(CSF)中濃度を LC-MS/MS 分析により測定した。その結果、5-HMT の脳内濃度は  $4.38 \pm 0.58$  ng/mL であった。5-HMT の脳内-血漿中濃度比率は 0.16 であり、脳内移行性は低かった。

※) 社内資料

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(マウス、ラット) ※)

[<sup>14</sup>C]フェソテロジンを妊娠マウス及びラットに単回経口投与したとき、胎児中に放射能が認められたことから、フェソテロジンあるいはその代謝物は胎盤を通過するものと考えられた。

※) 社内資料

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の項を参照)。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

(ラット)<sup>31)</sup>

ラットに 5-HMT を皮下投与し、投与 1 時間後の血漿、脳と脳脊髄液(CSF)中濃度を LC-MS/MS 分析により測定した。その結果、5-HMT の脳脊髄液濃度は  $0.74 \pm 0.07$  ng/mL であった。5-HMT の脳脊髄液中-非結合型血漿中濃度比率は 0.04 であり、脳脊髄液移行性は低かった。

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(マウス、ラット、イヌ)<sup>32)</sup>、※)

[<sup>14</sup>C]フェソテロジンをマウス、ラット及びイヌに単回経口投与したとき、放射能は多くの組織に速やかかつ広範に分布し、排泄及び代謝に関与する臓器で高濃度であったが、中枢神経系への移行はわずかであった。有色動物において、多くの脂溶性の塩基性化合物と同様、放射能は眼の有色部に分布し、緩やかに消失した。

フェソテロジン及び 5-HMT と血漿蛋白との *in vitro* 結合性は低く、マウス、ラット、ウサギ、イヌにおける非結合率はともに 64~80%の範囲にあり、またヒトではともに約 50%であった。

※) 社内資料

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>33)</sup>

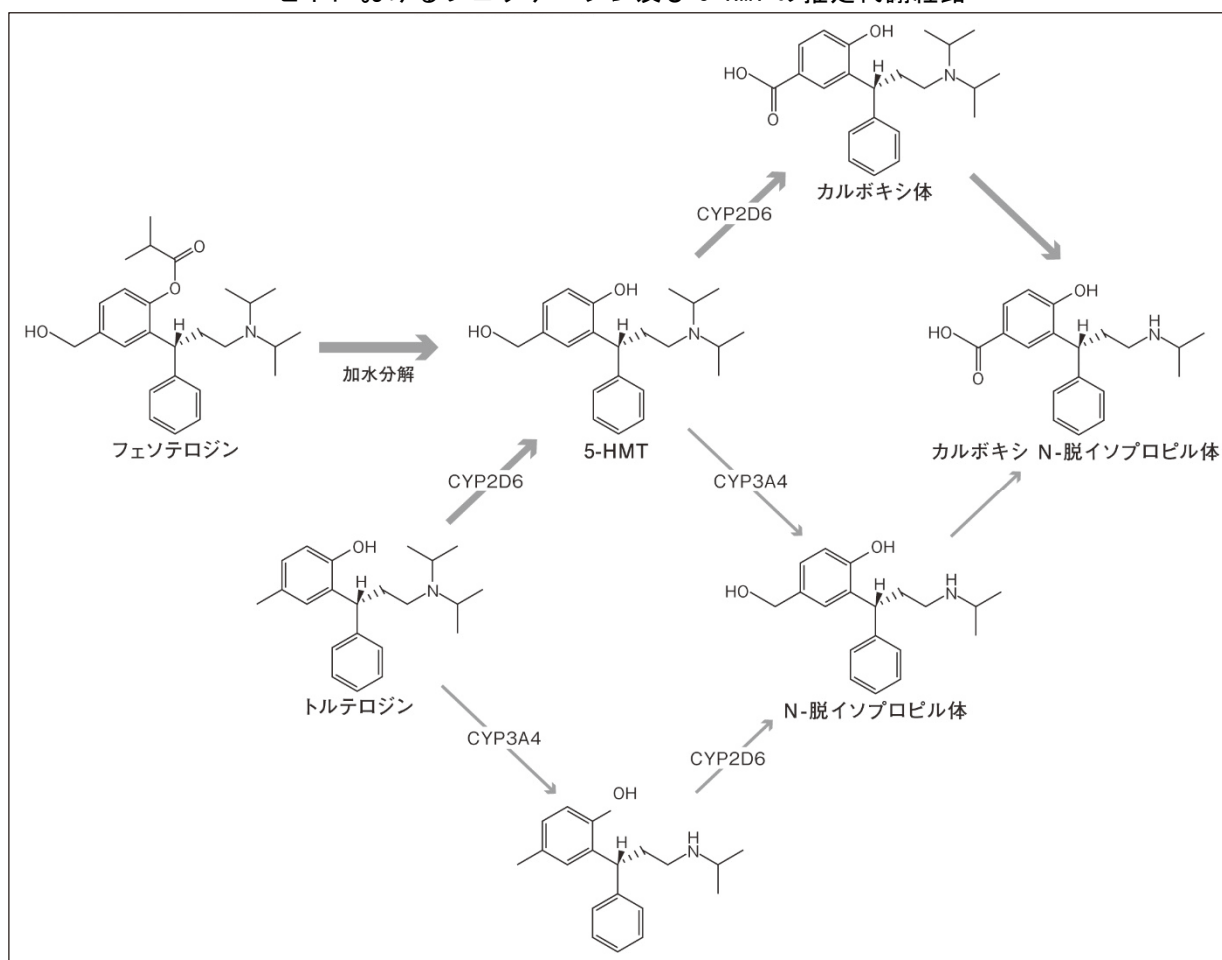
5-HMT のヒト血漿中における蛋白非結合率は約 50%であり、5-HMT はヒト血清アルブミン及び  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白と同様の親和性で結合した。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ)<sup>34)、35)、36)、37)、38)</sup>

本剤を経口投与後、フェソテロジンは速やかにかつそのほとんどが活性代謝物 5-HMT に加水分解される。

ヒトにおけるフェソテロジン及び 5-HMT の推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

5-HMT は CYP2D6 及び CYP3A4 が関与する 2 つの主代謝経路を経てカルボキシ体、カルボキシ-N-脱イソプロピル体及び N-脱イソプロピル体に代謝される。CYP2D6 の代謝酵素活性が欠損している人 (PM) では代謝酵素活性が正常な人 (EM) と比較して、5-HMT の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 1.7 倍及び 2 倍に増加した。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝フェソテロジンの水溶液中及びヒト血漿中での安定性の検討において、フェソテロジンの水溶液を室温で3日間保存しても安定であったが、ヒト血漿中では調製直後でもフェソテロジン残存率は非常に低く、室温で2時間には大部分が分解されていた。

ヒト肝ミクロソームと<sup>14</sup>C]フェソテロジンをインキュベートしたとき、フェソテロジンはCYP以外の酵素で速やかに代謝され、主要代謝物5-HMTとなった。5-HMTの代謝にはCYPが関与していると考えられ、3種類の代謝物、SPM 5509（カルボキシ体）、SPM 7790（カルボキシ-N-脱イソプロピル体）及びSPM 7789（N-脱イソプロピル体）が同定された。ヒトCYP分子種発現系での検討及びCYP阻害剤による検討より、CYP2D6及びCYP3A4がそれぞれカルボキシ体及びN-脱イソプロピル体の生成に関与していると考えられた。

## 7. 排泄<sup>30)、37)、38)</sup>

### (1) 排泄部位及び経路（外国人データ）

フェソテロジン錠経口投与後、糞尿中に5-HMT及びその代謝物として、投与量の77%が回収され、70%が尿中に、7%が糞中に回収された。

### (2) 排泄率（外国人データ）

本剤を経口投与後、投与量の約70%が尿中に回収され、その内訳は5-HMT（16%）、カルボキシ体（34%）、カルボキシ-N-脱イソプロピル体（18%）及びN-脱イソプロピル体（1%）であった。また、少量（7%）が糞中に回収された。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報（*in vitro*）<sup>31)</sup>

P糖蛋白質を発現するヒトMDR1遺伝子を導入した細胞における透過性試験の結果、5-HMTはP糖蛋白質の基質である事が示された。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

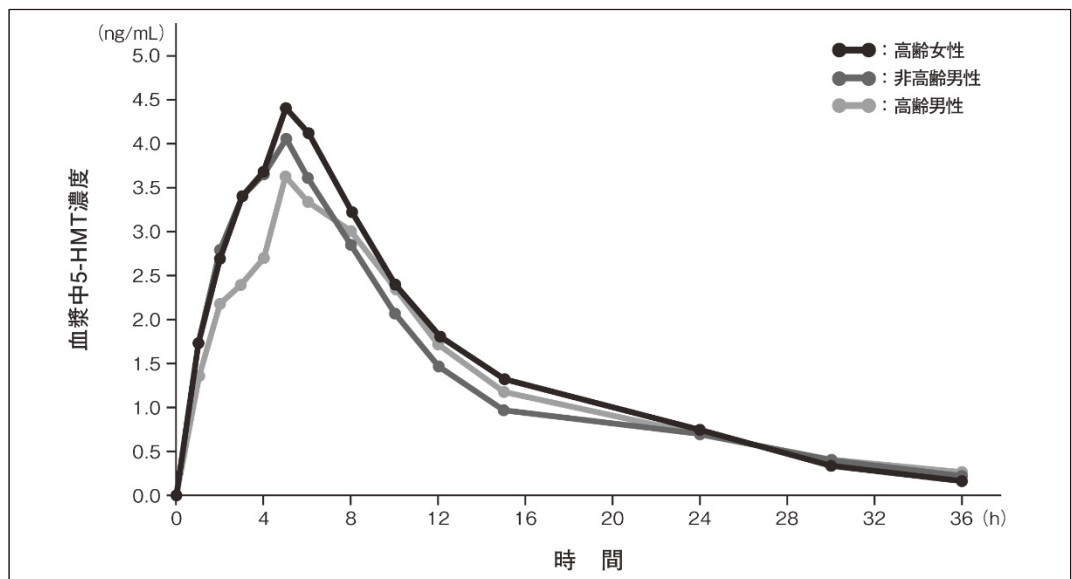
10. 特定の背景を有する患者

1) 高齢者（外国人データ）<sup>39)</sup>

外国人健康非高齢男性（21～36歳）16例、健康高齢男性（65歳以上）16例及び健康高齢女性（65歳以上）16例（各群：フェソテロジン12例、プラセボ4例）に、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較デザインで、フェソテロジン錠8mgを単回経口投与し、フェソテロジン錠を投与したときの5-HMTの薬物動態への年齢及び性別の影響を検討した。

その結果、年齢及び性別にかかわらず、血漿中5-HMT濃度は投与後約5時間で最高濃度に達し、 $t_{1/2}$ の平均値は、7.0～9.4時間であった。5-HMTの尿中回収量（ $Ae_{0-36}$ ）は高齢被験者で非高齢被験者と比べて低値を示す傾向にあり、高齢被験者の $CL_r$ も非高齢被験者に比して低値であったが（非高齢男性：14.35 L/h、高齢男性：10.48 L/h、高齢女性：10.37 L/h）、体重で補正した $C_{max}$ 及びAUCは、3群で同様であった。

外国人非高齢男性、健康高齢男性及び健康高齢女性にフェソテロジン錠8mgを単回経口投与したときの5-HMTの平均血漿中濃度推移



n=12

外国人非高齢男性、健康高齢男性及び健康高齢女性にフェソテロジン錠8mgを単回経口投与したときの体重補正した5-HMTの $C_{max}$ 及びAUC

薬物動態パラメータ	非高齢男性	高齢男性	高齢女性
$C_{max}$ [ $(\mu\text{g/L}) / (\text{mg/kg})$ ]	42.8 ± 24.0 20.04 – 92.96	37.2 ± 13.8 16.02 – 68.02	39.9 ± 21.8 18.71 – 94.74
$AUC_{0-tz}$ [ $(\mu\text{g} \cdot \text{h/L}) / (\text{mg/kg})$ ]	511.2 ± 332.8 224.02 – 1204.89	468.4 ± 206.8 208.81 – 935.37	472.2 ± 263.3 261.20 – 1153.47
$AUC_{0-\infty}$ [ $(\mu\text{g} \cdot \text{h/L}) / (\text{mg/kg})$ ]	543.0 ± 355.8 226.96 – 1283.14	506.2 ± 214.3 260.51 – 997.20	488.5 ± 269.0 269.58 – 1158.77

上段：算術平均値±標準偏差、下段：最小値－最大値

$AUC_{0-tz}$ ：最終測定点までのAUC

$AUC_{0-\infty}$ ：無限時間までのAUC

n=12

## 2) 肝機能障害患者（外国人データ）<sup>15)</sup>

中等度の肝機能障害を有する外国人男性 8 例（Child-Pugh 肝硬変重症度分類においてクラス B、EM 7 例、PM 1 例）と年齢、体重及び BMI を対応させた健康男性 8 例（EM7 例、PM1 例）に、非盲検、並行群間比較デザインで、フェソテロジン錠 8 mg を単回経口投与し、肝機能障害がフェソテロジン錠 8 mg 単回経口投与の薬物動態に及ぼす影響を検討した。中等度の肝機能障害を有する被験者において、5-HMT の  $C_{max}$  と  $AUC_{0-tz}$  は健康被験者と比較して、それぞれ 1.4 倍と 2.1 倍に増加した。 $t_{1/2}$  は、健康被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者で同程度であった。母集団薬物動態解析においても、見かけの全身クリアランスに影響を与える因子として肝機能障害の有無が選択され、見かけの全身クリアランスは、肝機能障害（Child-Pugh 肝硬変重症度分類においてクラス B）を有する場合、約 60% 低下すると推定された。

外国人の健康男性及び中等度の肝機能障害を有する男性にフェソテロジン錠 8 mg を単回経口投与したときの健康男性に対する中等度の肝機能障害を有する男性の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  の比とその 95% 信頼区間

薬物動態パラメータ	比 (%)	95% 信頼区間 (%)
$C_{max}$	138.7	101.2~190.0
$AUC_{0-tz}$	212.6	148.0~305.3

比：平均値の比（中等度の肝機能障害を有する男性/健康男性×100%）、n=8



### 3) 腎機能障害患者

#### 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）<sup>14)</sup>

外国人健康男女と、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する外国人男女 32 例 [男性 24 例、女性 8 例；健康男女 8 例（全例 EM）、軽度腎機能障害 8 例（EM 7 例、PM1 例）、中等度腎機能障害 8 例（全例 EM）及び重度腎機能障害 8 例（EM 7 例、PM 1 例）] に、非盲検、単回投与、群間比較デザインで、フェソテロジン錠 4 mg を単回経口投与し、腎機能障害がフェソテロジン錠単回経口投与時の 5-HMT の薬物動態に及ぼす影響を検討した。腎機能障害の層別は、クレアチニンクリアランス (CLcr) によって、以下の基準に従った。

- ・1 群：CLcr $\geq$ 80 mL/min [健康被験者（対照）]
- ・2 群：80 mL/min $>$ CLcr $\geq$ 50 mL/min（軽度腎機能障害）
- ・3 群：50 mL/min $>$ CLcr $\geq$ 30 mL/min（中等度腎機能障害）
- ・4 群：CLcr $<$ 30 mL/min（重度腎機能障害；登録来院の 2 週間前から試験終了時までの期間透析を受けない）

軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者では、健康被験者と比較して、5-HMT の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  がそれぞれ 1.4 倍及び 1.6 倍、1.5 倍及び 1.8 倍、2.0 倍及び 2.3 倍に増加した。 $t_{1/2}$  の平均値は、4 群とも同じ範囲内であった。

5-HMT の CLr は、健康被験者の 15 L/h から重度腎機能障害を有する被験者の 2.6 L/h と、腎機能の低下に伴い減少した。

母集団薬物動態解析においても、見かけの全身クリアランスに影響を与える因子としてクレアチニンクリアランスが選択され、クレアチニンクリアランスが 80 mL/min から 20 mL/min まで低下した場合、見かけの全身クリアランスは 34%低下すると推定された。

外国人の健康男女と軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する男女にフェソテロジン錠 4 mg を単回経口投与したときの健康男女に対する腎機能障害を有する男女の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  の比と

#### その 90%信頼区間

薬物動態 パラメータ	軽度の腎機能障害を有する 男女／健康男女		中等度の腎機能障害を有する 男女／健康男女		重度の腎機能障害を有する 男女／健康男女	
	比 (%)	90%信頼区間 (%)	比 (%)	90%信頼区間 (%)	比 (%)	90%信頼区間 (%)
$C_{max}$	135	99.7～181.5	148	109.5～199.3	203	150.8～274.5
$AUC_{0-tz}$	159	97.2～259.7	183	112.0～299.3	233	142.2～380.2

n=8

### 4) 透析患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

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 尿閉を有する患者 [抗コリン作用により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. 1 参照]
- 2.2 眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧の上昇を招き、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.3 幽門、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 [抗コリン作用により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。]
- 2.4 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。]
- 2.5 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。]
- 2.6 重度の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 C） [9. 3. 1 参照]
- 2.7 重篤な心疾患の患者 [抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.8 本剤の成分あるいは酒石酸トルテロジンに対して過敏症の既往歴のある患者

#### <解説>

#### 2.1 抗コリン薬に共通の注意事項。

抗コリン薬は排尿筋収縮を抑制するため、残尿を増加させ、尿閉を起こす可能性が報告されており<sup>40)、41)</sup>、尿閉などの重症下部尿路通過障害を有する患者に対しては投与禁忌とされている<sup>42)</sup>。副作用として尿閉が報告されており、本剤を尿閉を有する患者に使用した場合、本剤の薬理作用から尿閉が悪化する可能性があることから設定した。

尿閉を有する患者では、本剤の薬理作用から尿閉が更に悪化する可能性もあるので、本剤を投与しないこと。

（「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）、7. 相互作用、8. 副作用（1）、10. 過量投与」の項参照）

#### 2.2 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用及び外国の添付文書を参考に設定した。眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の患者では、本剤の薬理作用により急激な眼圧の上昇を招き、症状を悪化させる恐れがあるので、本剤を投与しないこと。

（「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）」の項参照）

#### 2.3 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

（「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）」の項参照）

#### 2.4 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用、外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

胃アトニー、腸アトニーのある患者では、本剤の薬理作用により胃腸管の運動を抑制し、症状がさらに悪化する恐れがあるので、本剤を投与しないこと。

(「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1)」の項参照)

#### 2.5 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用、外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

重症筋無力症は、骨格筋の易疲労性及び筋力低下を主症状とした自己免疫疾患であり、その原因は神経筋接合部における抗アセチルコリン受容体抗体による神経筋伝達の阻害と考えられている。そのため、重症筋無力症の患者に本剤を投与した場合、抗コリン作用により症状が悪化するおそれがあるので、本剤を投与しないこと。

#### 2.6 外国の添付文書を参考に設定した。

中等度の肝障害患者 (Child-Pugh 分類 B) では、本剤の活性代謝物トルテロジン 5-ヒドロキシメチル体 (5-HMT) の  $C_{max}$  及び AUC が健康成人と比べて、それぞれ 1.4 倍及び 2.1 倍に増加した。重度の肝障害患者 (Child-Pugh 分類 C) を対象とした臨床試験は実施していないが、重度の肝障害患者においては中等度の肝障害患者以上に増加すると考えられる。重度の肝障害のある患者には本剤を投与しないこと。

(「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3)」の項参照)

#### 2.7 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用、外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

抗コリン薬は副交感神経抑制効果を有し、交感、副交感両神経によって拮抗支配されている器官においては、相対的に交感神経優位の状態となる可能性があることから、心疾患の症状を増悪させるおそれがある。重篤な心疾患のある患者には本剤を投与しないこと。

(「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1)、8. 副作用 (1)」の項参照)

#### 2.8 重篤なアレルギー反応を惹起する可能性があることから設定した。

本剤と酒石酸トルテロジンの活性代謝物は同一であることから、本剤の成分フェソテロジンフマル酸塩あるいは酒石酸トルテロジンに対して過敏症の既往歴がある患者では、本剤の再投与により過敏症症状を発現するおそれがある。本剤の投与にあたっては、問診により本剤の成分あるいは酒石酸トルテロジンに対する過敏症の既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤を投与しないこと。

### 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」を参照すること。

### 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」を参照すること。

### 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）、めまい、眠気等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.2 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と使用すべきではない。

#### <解説>

- 8.1 アジア共同第2相試験及び国内長期投与試験、外国第2/3相試験（SP582、SP668、SP583、SP584、SP669、SP738、SP739試験）で副作用として、「めまい（1.8%）」「霧視（0.9%）」「傾眠（0.5%）」が発現したことから、本剤の薬理作用、外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。  
なお、6～17歳を対象とした国際共同第3相臨床試験（A0221047試験、コホート1）では副作用として、本剤4mg投与群に「調節障害（3.3%）」「近視（3.3%）」、本剤8mg投与群に「視力障害（2.7%）」が認められた。
- 8.2 本剤投与で効果が認められない場合は、本剤の投与対象ではない可能性もあることから、漫然と使用しないよう注意喚起するために設定した。

## 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 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者

本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。

[11.1.1 参照]

##### 9.1.2 消化管運動が低下する危険性のある患者

腸管の閉塞を招くおそれがある。

##### 9.1.3 潰瘍性大腸炎の患者

中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。

##### 9.1.4 眼圧が調整可能な閉塞隅角緑内障の患者

眼圧の上昇を招き、症状が悪化するおそれがある。

##### 9.1.5 狭心症等の虚血性心疾患のある患者

抗コリン作用により頻脈が生じ、症状を増悪させるおそれがある。

##### 9.1.6 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。

##### 9.1.7 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。

##### 9.1.8 認知症、認知機能障害のある患者

抗コリン作用により、症状が悪化させるおそれがある。

#### <解説>

##### 9.1.1 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用から下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、尿閉を誘発する可能性があることから設定した。

（「VIII-2. 禁忌内容とその理由、7. 相互作用、8. 副作用（1）、10. 過量投与」の項参照）

##### 9.1.2 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用及び外国の添付文書を参考に設定した。

胃腸管運動が低下するおそれのある患者では、本剤の薬理作用により胃腸管の運動を抑制し、腸管の閉塞（イレウス）等を招き症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

#### 9.1.3 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用、外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

潰瘍性大腸炎の患者では、中毒性巨大結腸があらわれるおそれがあるので、慎重に投与すること。

(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

#### 9.1.4 本剤の薬理作用及び外国の添付文書を参考に設定した。

眼圧が調整可能な閉塞隅角緑内障の患者では、本剤の薬理作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させるおそれがあるので、あらかじめ眼科専門医に相談の上、慎重に投与すること。

なお、本剤は眼圧が調整できない閉塞隅角緑内障の患者には投与禁忌となっている。

(「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

#### 9.1.5 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

抗コリン薬は副交感神経抑制効果を有し、交感、副交感両神経によって拮抗支配されている器官においては、相対的に交感神経優位の状態となる可能性がある。

狭心症等の虚血性心疾患のある患者では、本剤の抗コリン作用により頻脈が生じ、心筋虚血を増悪させるおそれがあるので、慎重に投与すること。

(「VIII-2. 禁忌内容とその理由、8. 副作用 (1)」の項参照)

#### 9.1.6 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

甲状腺機能亢進症の患者はカテコラミンに感受性が高く、交感神経興奮症状を伴っていることがある。一方、抗コリン薬は副交感神経抑制効果を有し、交感、副交感両神経によって拮抗支配されている器官においては、相対的に交感神経優位の状態となる可能性がある。

甲状腺機能亢進症の患者では、本剤の投与により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化する恐れがあるので、慎重に投与すること。

#### 9.1.7 抗コリン薬に共通の注意事項。

本剤の薬理作用及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

#### 9.1.8 抗コリン薬に共通の注意事項。

臨床試験結果より本剤が認知機能へ及ぼす可能性は低いと考えられたが、他の抗コリン作用を有する同種同効薬の添付文書等を踏まえて設定した。

(「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者

本剤の活性代謝物トルテロジン 5-ヒドロキシメチル体（5-HMT）の血漿中濃度が上昇する可能性がある。〔7.、16.6.1 参照〕

#### 9.2.2 腎障害のある患者（重度の腎障害のある患者を除く）

活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度が上昇する可能性がある。〔16.6.1 参照〕

#### <解説>

- 9.2.1 成人を対象とした薬物動態試験の結果、本剤の活性代謝物 5-HMT の  $C_{max}$  及び AUC は、健康成人に比べて重度の腎障害患者では 2.0 及び 2.3 倍強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール併用時には約 2 倍の増加が認められたことから設定した。  
（「V-4. 用法及び用量に関連する注意、VIII-7. 相互作用」の項参照）

腎機能障害者（外国人データ）<sup>14)</sup>

軽度又は中等度の腎機能障害を有する人（クレアチニンクリアランス：30～80 mL/min）に、本剤 4 mg を単回経口投与した時、活性代謝物 5-HMT の  $C_{max}$  及び AUC は健康成人と比べてそれぞれ 1.5 倍及び 1.8 倍まで増加した。重度の腎機能障害を有する人（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 未満）では、 $C_{max}$  及び AUC がそれぞれ 2.0 倍及び 2.3 倍に増加した。

- 9.2.2 薬物動態試験において腎機能障害を有する場合、本剤の活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度の上昇が認められており、副作用が発現するおそれがあることから設定した。  
（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝障害のある患者（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。〔2.6、16.6.2 参照〕

#### 9.3.2 中等度の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 B）

活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度が上昇する可能性がある。〔7.、16.6.2 参照〕

#### 9.3.3 軽度の肝障害のある患者（Child-Pugh 分類 A）

活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度が上昇する可能性がある。〔16.6.2 参照〕

#### <解説>

- 9.3.1 外国の添付文書を参考に設定した。  
重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していないが、重度の肝障害患者においては中等度の肝障害患者以上に増加すると考えられる。重度の肝障害のある患者には本剤を投与しないこと。  
（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

### 9.3.2 外国の添付文書を参考に設定した。

中等度の肝障害患者(Child-Pugh分類B)では、トルテロジン5-ヒドロキシメチル体(5-HMT)の $C_{max}$ 及びAUCが健康成人と比べて、それぞれ1.4倍及び2.1倍に増加した。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

### 9.3.3 5-HMTの血中濃度が上昇する可能性があるために設定した。

中等度の肝障害患者(Child-Pugh分類B)では、トルテロジン5-ヒドロキシメチル体(5-HMT)の $C_{max}$ 及びAUCが健康成人と比べて、それぞれ1.4倍及び2.1倍に増加した。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」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。動物実験において、臨床曝露量<sup>注)</sup>を超える高い血漿中濃度(AUCで6~27倍(マウス)及び3~11倍(ウサギ)、 $C_{max}$ で77倍(マウス)及び19倍(ウサギ))において軽度の胚・胎児毒性(吸収胚数の増大及びそれに関連した生存胎児数の減少並びに胎児の骨化遅延(ウサギのみ))が認められた。

注) 臨床最大推奨用量でのCYP2D6の代謝酵素活性が欠損しているヒトにおける摂食下での曝露量(最も曝露量が高くなる条件)

#### <解説>

本剤の妊娠中の女性への安全性は確立していないこと、また、マウス、ウサギによる生殖発生毒性試験<sup>43)</sup>において、軽微な胚・胎児毒性が認められていることから設定した。妊婦における使用経験はわずかなため、妊娠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よう注意すること。

[参考：胚・胎児発生に関する試験(マウス、ウサギ)]<sup>43)</sup>

マウスにフェソテロジンを0、15、45及び75 mg/kg/日の用量で妊娠6日から妊娠15日まで経口投与し、胚・胎児発生に関する試験を実施したところ、75 mg/kg/日の用量で吸収胚数の増加と生存胎児数の減少が認められた。なお、母動物に毒性が認められた45 mg/kgにおいても催奇形性はみられなかった。

ウサギにフェソテロジンを0、3、9及び27 mg/kg/日の用量で妊娠6日から妊娠20日まで経口投与し、胚・胎児発生に関する試験を実施したところ、27 mg/kg/日の用量で吸収胚数の増加と生存胎児数の減少が認められた。母動物に毒性が認められた27 mg/kgにおいても催奇形性はみられなかったが、胎児における骨化遅延が認められた。



## (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。  
フェソテロジンがヒトの乳汁中に移行するかは不明である。活性代謝物が同一である類薬トルテロジンでは、動物実験（マウス）で乳汁中への移行がわずかに認められている。

#### <解説>

授乳中の女性への安全性は確立していないことから設定した。

本剤がヒトの乳汁中に移行するかは不明ため、授乳中の女性には本剤投与中の授乳を避けさせること。

なお、活性代謝物が同一である類薬酒石酸トルテロジンでは、動物実験（マウス）で乳汁中への移行がわずかに認められている。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 体重が低いほど、本剤の活性代謝物5-HMTの血漿中濃度が上昇する可能性がある<sup>29)</sup>。

#### <解説>

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する使用経験はなく、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していないことから設定した。

9.7.2 本剤投与時の5-HMTの曝露に関して、A0221047試験（コホート1）に組み入れられた体重25kg超の小児患者に本剤4mgを投与したときの5-HMTの曝露は、成人過活動膀胱（OAB）患者に本剤8mgを投与したときの曝露の範囲内であった。しかし、体重25kg超の小児患者に本剤8mgを投与したときの5-HMTの曝露は、低体重（35kg以下）の一部の小児患者では成人OAB患者に本剤8mgを投与したときの曝露の範囲を上回ったことから設定した。

## (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤の代謝にはCYP2D6及びCYP3A4が関与している。[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 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。
CYP3A4 阻害薬 アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、リトナビル（ブースト療法における全てのリトナビル投与を含む）、サキナビル、テリスロマイシン等 [7.、16.7.1 参照]	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想される。	併用薬剤の強力な CYP3A4 阻害作用による。
CYP3A4 誘導薬 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.2 参照]	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度の低下に伴い効果が減弱する可能性がある。	これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウの CYP3A4 誘導作用による。
CYP2D6 阻害薬 キニジン、パロキセチン等	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、4 mg から 8 mg への増量に際しては患者の状況を十分に観察しながら慎重に行うこと。	併用薬剤の強力な CYP2D6 阻害作用による。

<解説>

本剤の薬理作用、薬物動態試験の結果<sup>16)、28)</sup>、外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールとの併用投与試験で 5-HMT の血漿中濃度が約 2 倍に上昇していることから、強力な CYP3A4 阻害作用を有する CYP3A4 阻害薬（アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、リトナビル（ブースト療法における全てのリトナビル投与を含む）、サキナビル、テリスロマイシン等）との併用時には 1 日投与量は 4 mg とするよう設定している（用法用量に関連する使用上の注意参照）。また、強力な CYP2D6 阻害作用を有する CYP2D6 阻害薬（キニジン、パロキセチン等）との併用については、併用投与試験は行われていないものの、CYP2D6 の酵素活性が完全に欠損している PM で、5-HMT の曝露量が CYP2D6 の酵素活性が正常な EM の約 2 倍になることが確認されている。PM での 4 mg 及び 8 mg 投与時の有効性及び安全性については、外国第 3 相試験（SP583 及び SP584 試験）で、PM を含む OAB 患者集団での 8 mg 投与の有効性及び安全性が確認されているが、強力な CYP2D6 阻害薬併用時には 5-HMT の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、4 mg から 8 mg への増量に際しては患者の状況を十分に観察しながら慎重に行うこと。

（「VIII-2. 禁忌内容とその理由（1）、6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）、7. 相互作用、8. 副作用（1）、10. 過量投与」の項参照）

■ケトコナゾール、リファンピシン併用時の本剤の薬物動態

1) ケトコナゾール（CYP3A4 阻害薬）（外国人データ）<sup>16)</sup>

ケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回投与と本剤 8 mg を併用投与した時、CYP2D6 の EM では活性代謝物 5-HMT の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 2.0 倍及び 2.3 倍に増加した。CYP2D6 の PM では  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 2.1 倍及び 2.5 倍に増加した。

2) リファンピシン（CYP3A4 誘導薬）（外国人データ）<sup>28)</sup>

リファンピシン 600 mg 1 日 1 回投与と本剤 8 mg を併用投与した時、活性代謝物 5-HMT の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ約 70% 及び 75% 減少した。 $t_{1/2}$  に変化はみられなかった。

■CYP2D6 の PM 及び EM における薬物動態（外国人データ）<sup>37)</sup>

CYP2D6 については、外国人健康被験者において、CYP2D6 の酵素活性が完全に欠損している PM（最も強力な CYP2D6 阻害薬を併用した場合と同じ状況）と CYP2D6 の酵素活性が正常な EM での検討が行われており、本剤投与時の 5-HMT の曝露量は、PM で EM の約 2 倍になることが確認されている。PM での検討が行われているため、本剤と CYP2D6 阻害薬との薬物相互作用試験は実施していない。

## 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 尿閉 (2.0%)

[2.1、9.1.1 参照]

###### 11.1.2 血管浮腫 (頻度不明)

顔面浮腫、口唇腫脹、舌腫脹、喉頭浮腫があらわれることがある。

###### 11.1.3 QT 延長 (頻度不明)、心室性頻拍 (頻度不明)、房室ブロック (頻度不明)、徐脈 (頻度不明)

<解説>

11.1.1 尿閉は、抗コリン薬で一般に認められる重大な副作用であり、本剤においても外国で 35 例の報告があることから設定した。

なお、6～17 歳を対象とした国際共同第 3 相臨床試験 (A0221047 試験) 及びその長期投与試験 (A0221109 試験) においては、認められなかった。尿閉に関連する副作用発現頻度は以下のとおりである。

(「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.1、6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1)、7. 相互作用、10. 過量投与」の項参照)

各試験における尿閉及び尿閉に関連する副作用発現頻度

	アジア共同第 2 相試験		国内長期投与試験
	本剤投与 4 mg 群	本剤投与 8 mg 群	
安全性評価対象例数	320 例	313 例	152 例
尿閉	0 例 (0.0 %)	0 例 (0.0 %)	0 例 (0.0 %)
排尿困難	2 例 (0.6 %)	13 例 (4.2 %)	6 例 (3.9 %)
残尿量増加	3 例 (0.9 %)	6 例 (1.9 %)	2 例 (1.3 %)
残尿	7 例 (2.2 %)	2 例 (0.6 %)	2 例 (1.3 %)
尿流量減少	0 例 (0.0 %)	2 例 (0.6 %)	4 例 (2.6 %)

[参考：尿閉の治療方法] ※)

薬剤投与による尿閉を発現した場合は、まず排尿状態悪化に関与すると思われる薬剤を中止すること。

次いで、尿道からカテーテルを膀胱内に挿入し、膀胱内に充満した尿を排出する（導尿）。多くは1回の導尿で自排尿が可能となるが、尿閉が持続する場合には清潔間歇自己導尿を指導する。清潔間歇自己導尿は、膀胱容量が300～400 mLを超えない範囲で、1日に必要回数だけ自己、あるいは家族により導尿を行う排尿管理方法で、自排尿が回復するまで続ける。尿道カテーテル留置はできる限り避けるべきであるが、やむをえない場合は、1～3日程度の留置にとどめること。3日程度の間歇導尿の続行、あるいはカテーテル留置・抜去後も尿閉が改善しない場合、あるいは自排尿が得られても100 mL以上の残尿が見られる場合には、泌尿器科専門医を受診させること。

※) 重篤副作用疾患別対応マニュアル「尿閉・排尿困難」平成21年5月厚生労働省

11.1.2 本剤の初回投与時に、顔面浮腫、口唇腫脹、舌腫脹、喉頭浮腫が発現したケースが、外国での市販後に数例報告され、血管浮腫として外国の添付文書に追加されたことから設定した。また、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な措置を行うこと。

11.1.3 抗ムスカリン作用を有する他の過活動膀胱治療剤の添付文書において、QT延長に関する注意喚起が記載されていることから設定した。

#### ■QT間隔に対する影響（外国人データ）<sup>20)</sup>

本剤の定常状態における心電図に対する影響を検討することを目的として、二重盲検下で健康被験者に本剤4 mg/日又は28 mg/日<sup>注1)</sup>、モキシフロキサシン400 mg/日又はプラセボを3日間投与した。モキシフロキサシン400 mg/日投与後にはQTc間隔の延長（3日目の時間平均QTcFの延長：8.6 msec）が認められたが、本剤4 mg/日及び28 mg/日<sup>注1)</sup>又はプラセボの投与後にはQTc間隔がわずかに短縮し、フェソテロジン群とプラセボ群間で有意差は認められなかった。

定常状態におけるQTcF<sup>注2)</sup>のベースライン値との比較

投与群	例数	平均値 (標準偏差)	中央値	最小値, 最大値	95%CI <sup>注3)</sup>
プラセボ	64	-4.7 (5.89)	-3.8	-20.2, 11.6	(-6.2, -3.2)
フェソテロジン4 mg/日	64	-4.6 (6.71)	-4.9	-18.5, 11.9	(-6.3, -2.9)
フェソテロジン28 mg/日 <sup>注1)</sup>	64	-5.0 (7.85)	-5.3	-20.8, 16.3	(-6.9, -3.0)
モキシフロキサシン400 mg/日	64	8.6 (5.94)	7.7	-2.7, 21.2	( 7.1, 10.1)

注1:28 mg/日は臨床最大用量の3.5倍に相当する。

本剤の国内で承認された用法・用量は「通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として4 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて1日1回8 mgまで増量できる。」及び「通常、体重25kg超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩4 mgを開始用量として1日1回経口投与する。投与開始から1週間後以降に、患者の状態に応じて1日1回8 mgまで増量できる。」である。

注2:Friderica 補正QT

注3:平均値の信頼性区間

■類薬（酒石酸トルテロジン）のQT間隔に対する影響（外国人データ）<sup>44)</sup>

二重盲検下で健康被験者にトルテロジン非徐放性製剤 2 mg 又は 4 mg を 1 日 2 回投与し、定常状態における QT 間隔に対する影響を評価した結果、8 mg/日投与群（4 mg、1 日 2 回）<sup>注)</sup>において、PM は EM の約 2 倍の QT<sub>c</sub> の延長傾向を示した。

PM において、トルテロジンはトルテロジンの活性代謝物質である 5-HMT に代謝されず、EM と比較して未変化体であるトルテロジンの血中濃度が高くなることから、QT 延長は 5-HMT でなく、未変化体であるトルテロジンが関与していると示唆される。

注：非徐放性製剤は国内未承認であり、8 mg は海外承認用量の 2 倍に相当する。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1～10%未満	0.3～1%未満	頻度不明
眼障害		眼乾燥	霧視	
神経系障害		頭痛、めまい	傾眠、味覚異常	
心臓障害			心電図 QT 延長、 頻脈、動悸 <sup>注)</sup>	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害		咽喉乾燥	鼻乾燥、咳嗽、口 腔咽頭痛、鼻出血	
肝胆道系障害			AST 増加 <sup>注)</sup> 、ALT 増加、 $\gamma$ -GTP 増 加	
胃腸障害	口内乾燥 (36.5%)	便秘、消化不良、 腹痛、悪心、下痢	胃食道逆流性疾 患、腹部不快感、 腹部膨満、嘔吐、 胃炎、鼓腸 <sup>注)</sup>	
腎及び尿路障害		排尿困難、尿路感 染	膀胱炎、排尿躊 躇、尿流量減少、 残尿、尿失禁	
皮膚及び皮下組 織障害			皮膚乾燥、発疹、 そう痒症	蕁麻疹、血管浮腫
全身障害及び投 与局所様態			CK 増加、疲労、 浮腫	

注) 発現頻度は 0.3%未満であった

<解説>

アジア共同第 2 相試験、国内長期投与試験、外国第 2/3 相試験 (SP582、SP668、SP583、SP584、SP669、SP738、SP739 試験) 及び外国での市販後報告並びに国際共同第 3 相臨床試験 (A0221047 試験、コホート 1 のみ) 及び国内長期投与試験 (A0221109 試験、コホート 1 のみ) のデータを併合解析し、発現例数が 10 例 (発現率 0.31%) 以上の副作用を記載した。

なお、動悸、鼓腸、AST (GOT) 増加は、0.3%未満の副作用ではあったが、本剤の特徴、国内試験での発現例数と発現率、CCDS での記載等から判断し、発現率は下限値を下回るものではあったが本表に記載し注意喚起を行うこととした。

全ての副作用について「副作用発現状況一覧表」に詳細を記載しているので参照のこと。

◆副作用頻度一覧表等

1) 副作用発現頻度

副作用で最も多かった口内乾燥について、アジア共同第2相試験及び国内長期投与試験の重症度は以下のとおりである。

アジア共同第2相試験及び国内長期投与試験における口内乾燥の重症度

	アジア共同第2相試験(633例中)		国内長期投与試験 (152例中)
	本剤投与4mg群	本剤投与8mg群	
総発現数	89例(27.8%)	155例(49.5%)	77例(50.7%)
軽度	79例	135例	68例
中等度	10例	17例	9例
重度	0例	3例	0例

重症(重度) : 患者の通常の機能を顕著に妨げる  
 中等症(中等度) : 患者の通常の機能をある程度妨げる  
 軽症(軽度) : 患者の通常の機能を妨げない

2) 副作用発現状況一覧表

アジア共同第2相試験及び国内長期投与試験、外国第2/3相試験<sup>注)</sup>及び外国での市販後報告並びに国際共同第3相臨床試験(A0221047試験、コホート1のみ)及び国内長期投与試験(A0221109試験、コホート1のみ)を併合解析した。

注: SP582、SP668、SP583、SP584、SP669、SP738、SP739試験



	全試験
調査例数	3,193 例
副作用発現症例数	1,663 例
副作用発現件数 <sup>注2)</sup>	3,027 件
副作用発現症例率	52.1%
器官分類及び副作用名	発現件数 (%)
<b>胃腸障害</b>	
アフタ性口内炎	1 (0.0)
レッチング	1 (0.0)
悪心	50 (1.6)
胃炎	13 (0.4)
胃障害	2 (0.1)
胃食道逆流性疾患	17 (0.5)
胃腸炎	2 (0.1)
胃腸出血	1 (0.0)
胃腸障害	1 (0.0)
下痢	43 (1.3)
過敏性腸症候群	3 (0.1)
急性腹症	1 (0.0)
憩室	1 (0.0)
呼気臭	1 (0.0)
鼓腸	9 (0.3)
口の感覚鈍麻	1 (0.0)
口の錯感覚	2 (0.1)
口腔内痛	1 (0.0)
口腔内潰瘍	1 (0.0)
口腔内不快感	2 (0.1)
口唇のひび割れ	4 (0.1)
口唇炎	2 (0.1)
口唇乾燥	4 (0.1)
口内炎	6 (0.2)
口内乾燥	1167 (36.5)
硬便	3 (0.1)
黒毛舌	1 (0.0)
歯の障害	1 (0.0)
歯肉炎	2 (0.1)
痔核	1 (0.0)
小腸炎	1 (0.0)
消化不良	52 (1.6)
食道障害	1 (0.0)
舌痛	4 (0.1)
大腸炎	1 (0.0)
排便回数減少	1 (0.0)
排便回数増加	1 (0.0)
腹痛	49 (1.5)
腹部不快感	15 (0.5)
腹部膨満	14 (0.4)
変色便	1 (0.0)
便習慣変化	1 (0.0)
便秘	212 (6.6)
裂孔ヘルニア	1 (0.0)
嘔吐	11 (0.3)

	全試験
嚥下障害	5 (0.2)
嚥下痛	1 (0.0)
<b>感染症</b>	
上気道感染	1 (0.0)
爪囲炎	1 (0.0)
皮膚真菌感染	1 (0.0)
<b>感染症及び寄生虫症</b>	
インフルエンザ	1 (0.0)
下気道感染	1 (0.0)
外陰部炎	1 (0.0)
眼感染	1 (0.0)
気管支炎	2 (0.1)
憩室炎	2 (0.1)
口腔ヘルペス	3 (0.1)
上気道感染	1 (0.0)
带状疱疹	2 (0.1)
腸球菌性尿路感染	1 (0.0)
肺炎	1 (0.0)
副鼻腔炎	3 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.0)
<b>肝胆道系障害</b>	
ALT (GPT) 増加	20 (0.6)
AST (GOT) 増加	9 (0.3)
γ-GTP 増加	13 (0.4)
肝機能異常	2 (0.1)
肝機能検査異常	3 (0.1)
肝酵素上昇	2 (0.1)
肝障害	2 (0.1)
<b>眼障害</b>	
眼の異常感	2 (0.1)
眼の炎症	1 (0.0)
眼乾燥	65 (2.0)
眼刺激	3 (0.1)
眼充血	1 (0.0)
眼精疲労	1 (0.0)
眼痛	1 (0.0)
眼瞼そう痒症	1 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.0)
結膜炎	3 (0.1)
結膜出血	1 (0.0)
視力障害	3 (0.1)
視力低下	4 (0.1)
調節障害	2 (0.1)
点状角膜炎	1 (0.0)
霧視	27 (0.8)
緑内障	1 (0.0)
羞明	1 (0.0)
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	
顎関節症候群	1 (0.0)
滑液包炎	1 (0.0)
関節腫脹	4 (0.1)
関節痛	3 (0.1)

	全試験
筋骨格硬直	2 (0.1)
筋骨格痛	2 (0.1)
筋肉痛	4 (0.1)
筋力低下	1 (0.0)
筋攣縮	1 (0.0)
筋痙縮	6 (0.2)
骨関節炎	1 (0.0)
骨端症	1 (0.0)
四肢痛	4 (0.1)
背部痛	9 (0.3)
腱鞘炎	1 (0.0)
血液及びリンパ系障害	
リンパ節症	1 (0.0)
好中球減少症	1 (0.0)
貧血	3 (0.1)
血管障害	
ほてり	4 (0.1)
起立性低血圧	1 (0.0)
高血圧	6 (0.2)
充血	2 (0.1)
潮紅	3 (0.1)
末梢循環不良	1 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
アレルギー性鼻炎	2 (0.1)
咽喉乾燥	57 (1.8)
咽喉絞扼感	1 (0.0)
咽喉刺激感	4 (0.1)
咽頭腫瘍	1 (0.0)
咳嗽	22 (0.7)
呼吸困難	1 (0.0)
口腔咽頭痛	11 (0.3)
口腔咽頭不快感	1 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (0.0)
上気道分泌増加	1 (0.0)
発声障害	6 (0.2)
鼻咽頭炎	9 (0.3)
鼻乾燥	24 (0.8)
鼻出血	10 (0.3)
鼻閉	3 (0.1)
副鼻腔障害	1 (0.0)
無気肺	1 (0.0)
耳及び迷路障害	
耳鳴	4 (0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	
偶発的過量投与	1 (0.0)
頸部損傷	1 (0.0)
心臓障害	
右脚ブロック	4 (0.1)
狭心症	5 (0.2)
結節性調律	1 (0.0)
高血圧	6 (0.2)
左脚ブロック	1 (0.0)

	全試験
徐脈	1 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.0)
上室性頻脈	1 (0.0)
心筋梗塞	4 (0.1)
心雑音	1 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.0)
心電図QT延長	16 (0.5)
心電図異常	3 (0.1)
心電図異常T波	2 (0.1)
心電図低電位	1 (0.0)
心電図変化	3 (0.1)
心房細動	4 (0.1)
第一度房室ブロック	1 (0.0)
第二度房室ブロック	1 (0.0)
動悸	7 (0.2)
洞性徐脈	4 (0.1)
洞性不整脈	1 (0.0)
洞調律	1 (0.0)
頻脈	12 (0.4)
不整脈	1 (0.0)
<b>神経系障害</b>	
めまい	55 (1.7)
ジストニー	2 (0.1)
遺糞	1 (0.0)
感覚消失	1 (0.0)
感覚鈍麻	3 (0.1)
傾眠	16 (0.5)
健忘	3 (0.1)
攻撃性	1 (0.0)
錯感覚	2 (0.1)
失神	1 (0.0)
灼熱感	1 (0.0)
注意力障害	3 (0.1)
頭痛	127 (4.0)
認知障害	1 (0.0)
不随意性筋収縮	1 (0.0)
平衡障害	4 (0.1)
片頭痛	7 (0.2)
味覚異常	18 (0.6)
味覚減退	1 (0.0)
味覚消失	1 (0.0)
無嗅覚	1 (0.0)
嗅覚錯誤	1 (0.0)
嗜眠	7 (0.2)
<b>腎及び尿路障害</b>	
緊張性膀胱	2 (0.1)
血尿	2 (0.1)
残尿	13 (0.4)
終末尿滴下	1 (0.0)
腎臓痛	1 (0.0)
尿意切迫	5 (0.2)
尿失禁	13 (0.4)

	全試験
尿臭異常	1 (0.0)
尿閉	65 (2.0)
尿流量減少	19 (0.6)
尿量増加	1 (0.0)
尿路感染	46 (1.4)
尿路障害	1 (0.0)
尿路閉塞	1 (0.0)
膿尿	2 (0.1)
排尿異常	3 (0.1)
排尿回数減少	1 (0.0)
排尿困難	68 (2.1)
排尿躊躇	15 (0.5)
頻尿	5 (0.2)
無症候性細菌尿	1 (0.0)
夜間頻尿	2 (0.1)
膀胱炎	25 (0.8)
膀胱痛	4 (0.1)
膀胱不快感	3 (0.1)
膀胱痙縮	3 (0.1)
生殖系及び乳房障害	
萎縮性外陰膣炎	1 (0.0)
外陰膣そう痒症	1 (0.0)
外陰膣乾燥	7 (0.2)
骨盤痛	1 (0.0)
射精不能	1 (0.0)
性機能不全	1 (0.0)
前立腺炎	1 (0.0)
乳房腫脹	1 (0.0)
乳房痛	1 (0.0)
不規則月経	1 (0.0)
勃起不全	2 (0.1)
膣脱	1 (0.0)
精神障害	
うつ病	4 (0.1)
パニック発作	1 (0.0)
リビド減退	2 (0.1)
リビド消失	1 (0.0)
失見当識	1 (0.0)
心身症	1 (0.0)
神経過敏	1 (0.0)
不安	4 (0.1)
不眠症	9 (0.3)
抑うつ気分	1 (0.0)
落ち着きのなさ	2 (0.1)
全身障害及び投与局所様態	
CK (CPK) 増加	17 (0.5)
びくびく感	1 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.0)
異常感	1 (0.0)
胸痛	5 (0.2)
胸部不快感	5 (0.2)
倦怠感	2 (0.1)

	全試験
口渇	6 (0.2)
死亡	1 (0.0)
粘膜乾燥	3 (0.1)
嚢胞	1 (0.0)
発熱	2 (0.1)
疲労	16 (0.5)
不快感	1 (0.0)
浮腫	10 (0.3)
無力症	4 (0.1)
疼痛	1 (0.0)
代謝及び栄養障害	
高血糖	2 (0.1)
食欲不振	9 (0.3)
多飲症	1 (0.0)
体液貯留	1 (0.0)
低カリウム血症	2 (0.1)
糖尿病	1 (0.0)
内分泌障害	
甲状腺腫	1 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	
そう痒症	10 (0.3)
アトピー性皮膚炎	1 (0.0)
多汗症	3 (0.1)
脱毛症	3 (0.1)
発疹	19 (0.6)
皮膚炎	1 (0.0)
皮膚乾燥	21 (0.7)
毛質異常	1 (0.0)
免疫系障害	
過敏症	1 (0.0)
臨床検査	
ビタミンB12減少	1 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.0)
血中アルブミン減少	1 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.0)
血中カリウム増加	2 (0.1)
血中クレアチニン増加	6 (0.2)
血中コリンエステラーゼ増加	2 (0.1)
血中コレステロール増加	3 (0.1)
血中ビリルビン増加	2 (0.1)
血中ブドウ糖減少	2 (0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.1)
血中尿酸増加	2 (0.1)
血中尿素増加	2 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.0)
好中球数増加	1 (0.0)
体重減少	1 (0.0)
体重増加	5 (0.2)
超音波スキャン異常	1 (0.0)
尿中ウロビリリン陽性	1 (0.0)

	全試験
尿中ビリルビン増加	1 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.1)
尿中血陽性	3 (0.1)
尿中赤血球	1 (0.0)
白血球数減少	2 (0.1)
白血球数増加	1 (0.0)

## 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

重度の中枢性抗コリン作用（例、幻覚、重度の興奮）、痙攣、著しい興奮、呼吸不全、頻脈、尿閉、散瞳

#### 13.2 処置

胃洗浄及び活性炭の投与を行い、必要に応じて以下のような適切な処置を行うこと。

13.2.1 重度の中枢性抗コリン作用（例、幻覚、重度の興奮）に対してはネオスチグミンを投与する。

13.2.2 痙攣及び著しい興奮に対してはベンゾジアゼピン系薬剤を投与する。

13.2.3 呼吸不全に対しては人工呼吸を実施する。

13.2.4 頻脈に対しては $\beta$ 遮断薬を投与する。

13.2.5 尿閉に対しては導尿を実施する。

13.2.6 散瞳に対してはピロカルピン点眼薬による治療を行うか、暗い部屋に移す。あるいは両方の処置を行う。

#### <解説>

#### 13.1 症状

本剤の薬理作用から考え、過量投与時に発現する可能性のある重篤な副作用を外国の添付文書を参考に設定した。外国の第1相試験において28 mg/日までの安全性が検討されたが、重篤な有害事象の報告はなく、比較的好くみられた有害事象は抗ムスカリン作用に起因するものであった。

#### 13.2 処置

過量投与時に発現する可能性のある重篤な副作用に対して考えられる処置を外国の添付文書を参考に設定した。

（「VIII-2. 禁忌内容とその理由、5. 重要な基本的注意とその理由、6. 特定の背景を有する患者に関する注意、7. 相互作用、8. 副作用」の項参照）



## 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。

14.1.2 湿気、高温を避けて保存し、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

14.1.3 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、血中濃度が上昇するおそれがある。

#### <解説>

14.1.1 本剤の包装形態はPTP包装であるため、「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」（平成31年1月17日付け日薬連発第54号）QA44に基づき、本項を設定した。

14.1.2 本剤は両面アルミブリスター包装で安定性が担保されていることから、本剤の適正使用のために設定した。

14.1.3 本剤は徐放性製剤であることから、本剤の適正使用のために設定した。

## 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

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>45)</sup>

##### 安全性薬理試験におけるフェソテロジン及び5-HMTの主な作用発現量とヒト曝露量との比較

試験	試験系	所見	作用発現用量・濃度 <sup>a</sup>	推定 C <sub>max</sub> (ng/mL)	ヒト曝露量との比較 <sup>b</sup>
中枢神経系					
一般症状観察 (Irwin 法)	マウス	落ち着きのなさ、攻撃性、警戒性、啼鳴、反応性、活動性、接触及び疼痛に対する反応、驚愕反応及び呼吸数の増加、散瞳	10	>22.4 <sup>c</sup>	>2.6
自発運動に対する影響	マウス	影響なし	>30	>82.4 <sup>d</sup>	>9.6
侵害受容行動に対する影響	マウス	PBQ 誘発ライジング数の減少 (-27%)	30	82.4 <sup>d</sup>	9.6
痙攣促進作用	マウス	影響なし	>30	>82.4 <sup>d</sup>	>9.6
抗痙攣作用	マウス	影響なし	>30	>82.4 <sup>d</sup>	>9.6
睡眠延長作用	マウス	影響なし	>30	>82.4 <sup>d</sup>	>9.6
心血管系					
イヌプルキンエ線維活動電位に対する影響	<i>in vitro</i>	APD <sub>70</sub> 及び APD <sub>90</sub> の延長	1.5	-	126
hERG 電流阻害作用	<i>in vitro</i>	IC <sub>50</sub> 値	0.5、0.28	-	42、24
<i>In vivo</i> 心血管系評価	イヌ	拡張期血圧、心拍数及び冠状動脈の血流量の低下に加えて、QT 間隔の延長	0.8	109.6	12.7 <sup>e</sup>
呼吸系					
呼吸機能に対する影響	ラット	一過性の最大吸気流量増加、吸気時間短縮	3	<5.5 <sup>f</sup>	<1
腎臓系					
尿排泄に対する影響	ラット	影響なし	>30	>24.8 <sup>g</sup>	>2.9
胃腸管系					
腸管輸送能に対する影響	マウス	炭末輸送能に対する影響なし	>30	>84.5 <sup>h</sup>	>9.8

a: *in vivo* 試験はフェソテロジン投与用量 (mg/kg)、*in vitro* 試験は5-HMT 濃度 (mmol/L) を示す。

b: MRHD である 8 mg のフェソテロジンを CYP2D6 代謝酵素活性が欠損しているヒトが食後に服用したときの5-HMTの最高血漿中濃度は 8.62 ng/mL (25.2 nmol/L) であり (SP565)、ヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率 (53%) で補正すると、非結合型薬物濃度は 4.05 ng/mL (11.9 nmol/L) となる。これらの値を用い、*in vitro* 試験に対しては非結合型血漿中濃度と、*in vivo* 試験に対しては総血漿中濃度との比較を行った。

c: マウス毒性試験 (LPT 12981/00、LPT 12940/00 及び LPT 13348/00) のトキシコキネティクス試験結果から 5 mg/kg 投与時の C<sub>max</sub> (雌) の平均は 11.2 ng/mL であり、少なくともその 2 倍の濃度に達していると推定した。

d: マウス毒性試験 (LPT 12834/99) のトキシコキネティクス試験結果 (雌) を用いた。

e: イヌでは5-HMTに加えフェソテロジンが血漿中に検出されフェソテロジンの心血管系に対する影響の可能性も考えられるが、ヒトでは血漿中にフェソテロジンは検出されないことから、曝露量比較は5-HMTのみを比較した。

f: ラットを用いた非臨床試験で血中濃度が測定された最低用量は 5 mg/kg であるため (LPT 12941/00 のトキシコキネティクス試験、雌)、5 mg/kg での結果を参考として記載した。

g: ラット毒性試験 (LPT 12355/99) のトキシコキネティクス試験結果 (雌) を用いた。

h: ラット毒性試験 (LPT 12834/99) のトキシコキネティクス試験結果 (雌雄) を用いた。

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験<sup>46)</sup>

### (1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）

概略のLD <sub>50</sub> (mg/kg)	経口	静脈内
マウス ♂♀	316	31.6
ラット	♂681 ♀316	♂♀31.6
概略の致死量(mg/kg)	経口	静脈内
イヌ ♂♀	30 (最大耐量検討試験結果)	>10 (3日間投与試験結果)

### (2) 反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	13週	経口	0、5、25、75、125	25	死亡、立毛、体重増加抑制
	6ヵ月	経口	0、5、25、 75/100(♂) <sup>a)</sup> 、 75/125(♀) <sup>a)</sup>	25	死亡、立毛、血小板数の減少、尿素濃度の上昇
ラット	13週	経口	0、5、25、75	5	体重増加抑制、摂餌量の減少、血小板数の増加、ALAT、ASAT及びaPの上昇、総ビリルビンの増加、肝重量増加、胆管周囲炎（軽度胆管増殖を伴う）
イヌ	13週	経口	0、0.5、2.5、10	2.5	心拍数増加、ALAT、ASAT、LDH及び尿素濃度の上昇、総ビリルビンの増加
	9ヵ月	経口	0、0.5、2.5、12.5	2.5	心拍数増加、涙液分泌減少（結膜炎）、血小板数の増加、尿素濃度の上昇、胆嚢膨満
	13週	静脈内	0、0.5、1.5、4.5 <sup>b)</sup>	0.5 <sup>c)</sup>	体重増加抑制、心拍数増加、血圧上昇、角膜上皮の損傷、瞳孔反射の消失

a) 投与16週より変更 b) 5-HMTを投与 c) 5-HMTの投与量

### (3) 遺伝毒性試験<sup>46)</sup>

フェソテロジンは *in vitro*（細菌を用いる復帰突然変異試験、V79細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験）及び *in vivo*（マウス小核試験）の遺伝毒性試験のいずれにおいても遺伝毒性を示さなかった。

### (4) がん原性試験<sup>46)</sup>

フェソテロジンは臨床での使用期間が6ヵ月以上に及ぶことから、マウス及びラットを用いて2年間がん原性試験を実施した。フェソテロジンはいずれの動物種においても検討した最高用量までがん原性を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>43)</sup>

生殖発生毒性試験

動物種	試験の種類	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)
マウス	受胎能及び初期胚発生	経口	雄: 交配 10 週間前～交配 期間終了時 雌: 交配 14 日前～妊娠 7 日	0、5、15、45
	胚・胎児発生 (用量設定試験) <sup>a)</sup>	経口	妊娠 6～15 日	0、5、15、45、75
	胚・胎児発生	経口	妊娠 6～15 日	0、15、45、75
	出生前及び出生後の発生	経口	妊娠 6 日～授乳 21 日	0、10、30、60
ウサギ	胚・胎児発生 (用量設定試験) <sup>a)</sup>	経口	妊娠 6～20 日	0、5、10、20
	胚・胎児発生	経口	妊娠 6～20 日	0、3、9、27
	胚・胎児発生 (用量設定試験) <sup>a)</sup>	皮下	妊娠 6～20 日	0、0.5、1.0、2.5、 5
	胚・胎児発生	皮下	妊娠 6～20 日	0、0.5、1.5、4.5

a) 重要な試験以外の試験

1) マウスにおける受胎能及び初期胚発生に関する経口投与試験

雄ではいずれの用量においてもフェソテロジン投与による影響はみられなかった。雌でもいずれの用量においても死亡例はなく、フェソテロジン投与による一般状態の変化、摂餌量及び受胎能への影響はみられなかった。45 mg/kg で母動物のごく軽微な体重増加抑制及び黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められた。母動物の体重増加抑制は胎児数の減少に起因するものと考えられた。吸収胚率及び着床前胚損失率への影響はみられず、雌動物の開腹時に死亡胎児及び奇形児は認められなかった。雌雄とも剖検では異常所見はみられなかった。

以上より、本試験における雌の一般毒性に関する無毒性量は 45 mg/kg/日、雌の生殖能及び次世代の発生に関する無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられた。また、雄の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は 45 mg/kg/日と考えられた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①マウス

45 mg/kg で 1 例、75 mg/kg で 3 例 (2 例はトキシコキネティクス群) の母動物が投与期間中に死亡した。いずれの用量においても一般状態の変化は認められなかったが 75 mg/kg で母動物の体重増加抑制がみられた。45 mg/kg (雄の胎児) 及び 75 mg/kg で胎児体重の軽度の減少が、75 mg/kg で吸収胚数の増加とそれを反映した着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。胎児死亡が計 4 例みられたが、発現頻度に用量依存性は認められなかった。母動物に毒性が認められた 45 mg/kg においても催奇形性はみられなかった。

以上より、本試験における母動物の一般毒性に関する無毒性量は 15 mg/kg/日、母動物の生殖能に関する無毒性量は 45 mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は 15 mg/kg/日と考えられた。

## ②ウサギ

27 mg/kg の母動物 1 例が妊娠 8 日に死亡した。なお、9 mg/kg のフェソテロジン経口投与で母動物 1 例で流産がみられたが単発性の偶発例と考えられた。いずれの用量においても一般状態及び体重への影響はみられなかった。27 mg/kg で吸収胚数が約 3 倍に増加し、その結果、着床後胚損失率の上昇及び生存胎児数の減少が認められた。加えて、母動物 1 例で 100% の初期吸収胚が認められた。母動物に毒性が認められた 27 mg/kg においても催奇形性はみられなかった。27 mg/kg で胎児における胸骨分節の骨化遅延及び全身的な発達遅延の発生率の上昇がみられた。以上より、経口投与時の母動物の一般毒性、生殖能及び次世代の発生に関する無毒性量はいずれも 9 mg/kg/日と考えられた。また、胎児の血漿試料を測定したところ、5-HMT はウサギの胎盤を通過することが明らかになった。

皮下投与試験では、フェソテロジン投与群で注射部位周囲の変色領域及び軽度の浮腫が認められた。4.5 mg/kg で母動物 4/24 例が投与期間中に死亡した。これらの死亡例については、うち 2 例で呼吸困難、間代性痙攣及び横臥が死亡前にみられたことから、フェソテロジン投与との関連が否定できないものと考えられた。死亡例の剖検では、肺、胸部、胸腺及び腎臓の病変が認められた。フェソテロジン投与群で軽度から重度の縮腫が用量依存的にみられた。1.5 mg/kg では母動物の体重増加抑制が認められ、投与期間中の体重増加量も軽度ながら統計学的に有意に減少した。一方、投与終了後、妊娠 24 日から妊娠 27 日までの体重増加量は統計学的に有意に増加した。1.5 mg/kg 以上で投与期間中の摂餌量の減少が認められた。4.5 mg/kg では、投与開始日から開腹日まで体重増加抑制が持続し、投与を開始した妊娠 6 日以降の体重増加量も減少した。同用量の母動物では、胎児摘出後の死体重量も有意に低かった。以上より、本試験における母動物の一般毒性に関する無毒性量は 0.5 mg/kg/日、生殖能及び次世代の発生に関する無毒性量は 4.5 mg/kg/日と考えられた。

## 3) マウスにおける出生前及び出生後の発生に関する経口投与試験

60 mg/kg の母動物の 1 例が投与期間中に死亡した。いずれの用量においても一般状態に影響はみられなかった。30 mg/kg の母動物で授乳第 1 週の体重増加抑制、60 mg/kg の母動物で妊娠 10 日から授乳 2 週の終わりまでの体重増加抑制が認められた。60 mg/kg における母動物の体重増加抑制は胎児数の軽度な減少に起因するものと考えられた。また、60 mg/kg では、母動物の摂餌量が妊娠 7 日及び 8 日並びに授乳 1、2 及び 3 週において軽微かつ一過性に減少した。30 mg/kg 以上の F<sub>1</sub> 出生児で出生後及び哺乳期間中に軽度の体重増加抑制が認められた（30 mg/kg の雌出生児のみ統計学的に有意）。同用量では耳介開展の日数が 0.75 日間遅延した結果、聴覚性驚愕反射を示す出生児の減少がみられた。F<sub>1</sub> 出生児の交配及び生殖能に関する検査を含むその他のすべての検査項目については対照群との差異はみられなかった。また、離乳までの F<sub>2</sub> 出生児への影響は認められなかった。以上より、本試験における母動物の一般毒性に関する無毒性量は 10 mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は 60 mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験<sup>46)</sup>

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

皮膚感作性試験においてフェソテロジンは感作性を示さず、28 日間免疫毒性試験においてフェソテロジンの免疫毒性作用はみられなかった。

また、Balb/c 3T3 細胞を用いた *in vitro* 試験において 5-HMT は光毒性誘発能を示さなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：フェソテロジンフマル酸塩

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：その他の患者向け資材の URL：

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>「資材請求」より検索（利用には会員登録が必要）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：酒石酸トルテロジン、コハク酸ソリフェナシン、イミダフェナシン、オキシブチニン塩酸塩、プロピペリン塩酸塩、ミラベグロンなど

### 7. 国際誕生年月日

2007年4月20日（EU）

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
トビエース錠 4 mg	2012年12月25日	22400AMX01484	2013年2月22日	2013年3月15日
トビエース錠 8 mg	2012年12月25日	22400AMX01485	2013年2月22日	2013年3月15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

効能又は効果の追加：2022年9月26日：神経因性膀胱における排尿管理

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

再審査結果通知日：2022年6月24日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

8年：2012年12月25日～2020年12月24日（終了）

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

4年：2022年9月26日～2026年9月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
トビエース錠4 mg 10錠 (PTP) ×10	2590015G1021	2590015G1021	122251701	622225101
トビエース錠4 mg 10錠 (PTP) ×50	2590015G1021	2590015G1021	122251701	622225101
トビエース錠8 mg 10錠 (PTP) ×10	2590015G2028	2590015G2028	122252401	622225201



14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Abrams, P. et al. : Neurourol Urodyn 21 : 167, 2002 [L20030814195]
- 2) 本間之夫ほか : 日本排尿機能学会誌 14 : 278, 2003 [L20060119029]
- 3) Yamaguchi, O. et al. : LUTS 3 (1) : 43-50, 2011 [L20110704009]
- 4) 社内資料 : アジア共同第 2 相試験 (A0221005)  
(承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 3. 2. 1. 1) [L20120627068]
- 5) 社内資料 : 米国第 3 相試験 (SP584) (承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 3. 2. 2. 1. 2)  
[L20120627083]
- 6) 武田正之ほか : 泌尿器外科 25 (1) : 55-68, 2012 [L20120601062]
- 7) 社内資料 : 国内長期投与試験 (A0221006)  
(承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 3. 2. 1. 2) [L20120627069]
- 8) 社内資料 : 国内外の小児神経因性排尿筋過活動患者での有効性及び安全性を検討する試験  
(A0221047) (承認年月日 : 2022. 9. 26、申請資料概要 2. 7. 6. 3)
- 9) 社内資料 : 国内長期投与試験 (A0221109) (承認年月日 : 2022. 9. 26、申請資料概要 2. 7. 6. 4)
- 10) 過活動膀胱診療ガイドライン 改訂ダイジェスト版 [L20120228002]
- 11) 社内資料 : 欧州第 3 相試験 (SP583) [L20120627082]
- 12) Chapple, C. et al. : Eur Urol 52 (4) : 1204, 2007 [L20071002031]
- 13) 社内資料 : 外国人での用量設定試験 (SP582) [L20120627077]
- 14) 社内資料 : 外国人での腎機能障害の影響検討試験 (SP568)  
(承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 2. 2. 2. 3) [L20120627059]
- 15) 社内資料 : 外国人での肝機能障害の影響検討試験 (SP569)  
(承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 2. 2. 2. 3) [L20120627060]
- 16) 社内資料 : 外国人でのケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (SP684)  
(承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 2. 2. 2. 4) [L20120627062]
- 17) 社内資料 : 日本人健康男性での単回投与試験 (SP857)  
(承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 5. 3. 1) [L20120627049]
- 18) 社内資料 : 海外第 1 相試験 (A0221099) (承認年月日 : 2022. 9. 26、申請資料概要 2. 7. 6. 1)
- 19) 社内資料 : 日本人健康男性での反復投与試験 (A0221004)  
(承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 5. 3. 2) [L20120627050]
- 20) 社内資料 : 外国人健康男女での心電図に対する影響を検討した試験 (SP686)  
(承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 2. 4) [L20120627064]
- 21) Nitti, V. et al. : J Urol 178 (6) : 2488, 2007 [L20100402003]
- 22) 社内資料 : ムスカリン受容体に対する作用 [L20120627065]
- 23) 社内資料 : ラット尿流動態及び摘出膀胱に対する作用  
(承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 6. 2. 2) [L20120627066]
- 24) Nilvebrant L et al. : Pharmacol Toxicol 81 (4) : 169-172, 1997 [L20030903070]
- 25) Yono M et al. : Eur J Pharmacol 368 (2-3) : 223-230, 1999 [L20030903056]
- 26) 社内資料 : 日本人健康男性での食事の影響試験 (A0221052)  
(承認年月日 : 2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 1. 2. 1. 3) [L20120627051]
- 27) 社内資料 : ヒト肝 CYP 分子種に対する影響 [L20121205132]

- 28) 社内資料：外国人でのリファンピシンの薬物相互作用試験 (SP683)  
(承認年月日：2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 2. 2. 2. 4) [L20120627063]
- 29) 社内資料：母集団薬物動態解析結果 (承認年月日：2022. 9. 26、申請資料概要 2. 7. 2. 3. 2)  
[L20121205131]
- 30) 社内資料：外国人健康男性でのマスバランス及びバイオアベイラビリティ試験 (SP567)  
[L20120627053]
- 31) Callegari, E. et al. : Br J Clin Pharmacol 72 (2) :235, 2011 [L20110802076]
- 32) 社内資料：マウスでの組織分布 (DHGY1005) [L20120627070]
- 33) 社内資料：*in vitro*でのタンパク結合率の検討試験 (BA 496-02) [L20120627054]
- 34) 社内資料：*in vitro*での代謝検討試験 (DHGY1009) [L20120627055]
- 35) 社内資料：*in vitro*での代謝検討試験 (DHGY1030) [L20120627056]
- 36) 社内資料：*in vitro*での代謝検討試験 (DHGY1029) [L20120627057]
- 37) 社内資料：外国人健康男性での単回投与試験 (SP565)  
(承認年月日：2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 2. 2. 2. 2) [L20120627058]
- 38) 社内資料：外国人健康男性での反復投与試験 (SP566) [L20120627052]
- 39) 社内資料：外国人での年齢・性別の影響検討試験 (SP570)  
(承認年月日：2012. 12. 25、申請資料概要 2. 7. 2. 2. 2. 3) [L20120627061]
- 40) 井川靖彦ほか：泌尿器外科 16 (10) :1063, 2003 [L20040304038]
- 41) 安田耕作ほか：“3. 治療の考え方と薬物療法”尿失禁の臨床 阿會佳郎編 中外医学社：48, 1992  
[L20060331056]
- 42) 安田耕作ほか：“4. 排尿障害に対する薬物療法 1. 抗コリン薬”排尿障害の薬物治療第1版  
三輪書店：47, 2000 [L20060331057]
- 43) 社内資料：生殖発生毒性試験 [L20120627073]
- 44) Malhotra, BK. et al. : Clin Pharmacol Ther 81(3) : 377, 2007 [L20070629015]
- 45) 社内資料：安全性薬理試験 [L20120627071]
- 46) 社内資料：毒性試験 [L20120627072]

## 2. その他の参考文献

- 参1) 西岡 豊：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験情報改訂6版 株式会社医薬ジャーナル社：441, 2009 [L20091211008]
- 参2) 藤島一郎 監修、倉田なおみ 編集：内服薬経管投与ハンドブック第4版 じほう：536 2020
- 参3) 藤島一郎 監修、倉田なおみ 編集：内服薬経管投与ハンドブック第4版 じほう：44 2020

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

フェソテロジン錠は、過活動膀胱（Overactive bladder：以下、OAB）治療薬として、米国をはじめとする世界 48 カ国で承認されている。また、小児の神経因性排尿筋過活動に対しては米国のみ承認されている（2021 年 4 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通りであり、外国での承認内容と異なる部分がある。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 【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

○神経因性膀胱における排尿管理

#### 【6. 用法及び用量】

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

通常、体重 25kg 超の小児にはフェソテロジンフマル酸塩 4mg を開始用量として 1 日 1 回経口投与する。投与開始から 1 週間後以降に、患者の状態に応じて 1 日 1 回 8mg まで増量できる。

### 代表的な添付文書（米国）の概略

2021 年 11 月改訂版

#### 1 効能・効果

- ・切迫性尿失禁、尿意切迫感及び頻尿の症状を伴う成人過活動膀胱の治療
- ・6 歳以上、体重 25kg 以上の小児の神経因性膀胱過活動の治療

#### 2 用法・用量

##### 成人過活動膀胱

1 日 1 回 4 mg を推奨開始用量とする。個々の患者の症状に応じて 1 日 1 回 8 mg に増量する。

##### 6 歳以上の小児神経因性膀胱過活動

25kg 以上 35kg 未満：1 日 1 回 4 mg を推奨用量とする。必要に応じて 1 日 1 回 8 mg に増量する。

35kg 以上：1 日 1 回 4 mg を推奨開始用量とする。1 週間後 1 日 1 回 8 mg に増量する。

##### 腎機能障害患者

成人：軽度の場合は 1 日 1 回 8 mg、中等度、重度の場合は 1 日 1 回 4 mg

25kg 以上 35kg 未満：軽度の場合は 1 日 1 回 4 mg、中等度、重度の場合は推奨されない

35kg 以上：軽度の場合は 1 日 1 回 8 mg、中等度の場合は 1 日 1 回 4 mg、重度の場合は推奨されない

##### 強い CYP3A4 阻害剤服用患者

成人過活動膀胱：1 日 1 回 4 mg

25kg 以上 35kg 未満の小児神経因性膀胱過活動：推奨されない

35kg 以上の小児神経因性膀胱過活動：1 日 1 回 4 mg

Toviaz を液体とともに服用し、そのまま飲み込むこと。Toviaz は食後又は食前に投与できるが、かみ砕いたり、割ったり、粉砕したりしてはならない。

## 1 効能・効果

過活動膀胱患者における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁の症状の治療

## 2 用法・用量

成人及び高齢者

1 日 1 回 4 mg を推奨開始用量とする。個々の患者の症状に応じて、1 日 1 回 8 mg に増量する。1 日最高用量は 8 mg とする。

最大の治療効果は投与 2～8 週後の間で観察されたことから、投与 8 週後に個々の患者の有効性を再評価することが望ましい。

腎機能及び肝機能が正常で強力な CYP3A4 阻害薬を併用している患者の 1 日最高用量は 1 日 1 回 4 mg である。

腎機能障害及び肝機能障害

下表に腎機能障害又は肝機能障害のある患者における中等度及び強力な CYP3A4 阻害薬を併用時、服用なしの 1 日推奨用量を示す。

		中等度 <sup>(3)</sup> 又は強力な <sup>(4)</sup> CYP3A4 阻害薬		
		服用なし	中等度	強力
腎機能障害 <sup>(1)</sup>	軽度	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	使用を避ける
	中等度	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	禁忌
	重度	4 mg	使用を避ける	禁忌
肝機能障害	軽度	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	使用を避ける
	中等度	4 mg	使用を避ける	禁忌

(1) 軽度：GFR=50～80 mL/分、中等度：GFR=30～50 mL/分、重度：GFR=<30 mL/分

(2) 投与量増量の注意

(3) 中等度の CYP3A4 阻害薬

(4) 強力な CYP3A4 阻害薬

本剤は重度の肝機能障害のある患者には禁忌である。

小児への投与

乳児、幼児及び 18 歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立していないため、本剤を投与しないことが望ましい。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、英国の SPC）

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

## 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。動物実験において、臨床曝露量<sup>注</sup>を超える高い血漿中濃度（AUC で 6～27 倍（マウス）及び 3～11 倍（ウサギ）、 $C_{max}$  で 77 倍（マウス）及び 19 倍（ウサギ）において軽度の胚・胎児毒性（吸収胚数の増大及びそれに関連した生存胎児数の減少並びに胎児の骨化遅延（ウサギのみ））が認められた。

注）臨床最大推奨用量での CYP2D6 の代謝酵素活性が欠損しているヒトにおける摂食下での曝露量（最も曝露量が高くなる条件）

### 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。フェソテロジンがヒトの乳汁中に移行するかは不明である。活性代謝物が同一である類薬トルテロジンでは、動物実験（マウス）で乳汁中への移行がわずかに認められている。

出典	分類
米国の添付文書 (2021年11月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data with the use of Toviaz in pregnant women and adolescents to evaluate for a drug associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, oral administration of fesoterodine to pregnant mice and rabbits during organogenesis resulted in fetotoxicity at maternal exposures that were 6 and 3 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 8 mg/day based on AUC (see Data). The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. However, in the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>No dose-related teratogenicity was observed in reproduction studies performed in mice and rabbits. In mice at 6 to 27 times the expected exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 8 mg based on AUC (75 mg/kg/day, oral), increased resorptions and decreased live fetuses were observed. One fetus with cleft palate was observed at each dose (15, 45, and 75 mg/kg/day), at an incidence within the background historical range. In rabbits treated at 3 to 11 times the MRHD (27 mg/kg/day, oral), incompletely ossified sternebrae (retardation of bone development) and reduced survival were observed in fetuses. In rabbits at 9 to 11 times the MRHD (4.5 mg/kg/day, subcutaneous), maternal toxicity and incompletely ossified sternebrae were observed in fetuses (at an incidence within the background historical range). In rabbits at 3 times the MRHD (1.5 mg/kg/day, subcutaneous), decreased maternal food consumption in the absence of any fetal effects was observed. Oral administration of 30 mg/kg/day fesoterodine to mice in a pre- and post-natal development study resulted in decreased body weight of the dams and delayed ear opening of the pups. No effects were noted on mating and reproduction of the F1 dams</p>

	<p>or on the F2 offspring.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information on the presence of fesoterodine in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Toviaz and any potential adverse effects on the breastfed child from Toviaz or from the underlying maternal condition.</p>
<p>英国の SPC (2022年1月)</p>	<p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no adequate data from the use of fesoterodine in pregnant women. Reproductive toxicity studies with fesoterodine in animals show minor embryotoxicity. In animal reproduction studies, oral administration of fesoterodine to pregnant mice and rabbits during organogenesis resulted in fetotoxicity at maternal exposures that were 6 and 3 times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively, based on AUC. The potential risk for humans is unknown. TOVIAZ is not recommended during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether fesoterodine/metabolites are excreted into human milk; therefore, breast-feeding is not recommended during treatment with TOVIAZ.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No clinical trials have been conducted to assess the effect of fesoterodine on human fertility. Findings in mice at exposures approximately 5 to 19 times those at the MRHD show an effect on female fertility, however, the clinical implications of these animal findings are not known. Women of child bearing potential should be made aware of the lack of human fertility data, and TOVIAZ should only be given after consideration of individual risks and benefits.</p>

## (2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC 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

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 体重が低いほど、本剤の活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年11月)	<b>Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of Toviaz have been established for the treatment of neurogenic detrusor overactivity (NDO) in pediatric patients aged 6 years and older and weighing greater than 25 kg. The information on this use is discussed throughout labeling. Use of Toviaz for treatment of NDO is supported by evidence from a randomized, open-label trial with an initial 12-week efficacy phase followed by a 12-week safety extension phase in pediatric patients from 6 years to 17 years of age (Study 3). Study results demonstrated that treatment with Toviaz 4 mg and 8 mg daily resulted in improvements from baseline to Week 12 in maximum cystometric bladder capacity (MCBC) for patients weighing greater than 25 kg. The most commonly reported adverse reactions in patients who received Toviaz 4 mg or 8 mg in Study 3 ( $\geq 2\%$ ) were diarrhea, UTI, dry mouth, constipation, abdominal pain, nausea, weight increase and headache. Mean increases from baseline in heart rate were reported with both the 4 mg and 8 mg daily doses of Toviaz, with larger mean increases reported in pediatric patients who received the 8 mg daily dose.  The safety and effectiveness of Toviaz have not been established in pediatric patients younger than 6 years of age or weighing 25 kg or less.
英国の SPC (2022年1月)	<b>Paediatric population</b> The safety and efficacy of TOVIAZ in children below 18 years of age have not yet been established. No data are available.



## 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

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

経管投与可否判断データ

本剤は「内服薬経管投与ハンドブック第4版」<sup>参2)</sup>の経管投与可否判断基準では「不適:経管投与に適さない」と判断されている。

経管投与可否判断基準（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」<sup>参3)</sup>）

記号	判定基準 <sup>*1</sup>
適1	10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過 <sup>*2</sup>
適2	錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過 <sup>*2</sup>
適3	投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能
条1	条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。
条2	条件付通過（腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸瘻であれば使用可能）。
条3	条件付通過（備考欄参照）。
不適	経管投与に適さない

\*1 薬品注入後に20mLの水でフラッシングするとき、薬品が残存していなければ通過と判定

\*2 8Fr. 経鼻チューブを透過した多くの医薬品は、18Fr. ガストロボタンも通過した。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

---

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

製造販売

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

