

処方箋医薬品^注

トビエース錠4mg

トビエース錠8mg

Toviaz® Tablets

徐放性フェソテロジンフマル酸塩錠

貯法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	4 mg	8 mg
承認番号	22400AMX01484	22400AMX01485
薬価収載	2013年2月	
販売開始	2013年3月	
国際誕生	2007年4月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 重度の肝障害のある患者（Child-Pugh分類C）〔血中濃度が過度に上昇するおそれがある。〕
- 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。〕
- 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

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名	トビエース錠4mg	トビエース錠8mg
成分	フェソテロジンフマル酸塩 4.0mg	フェソテロジンフマル酸塩 8.0mg
有効成分	フェソテロジンフマル酸塩 4.0mg	フェソテロジンフマル酸塩 8.0mg
添加物	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. 性状

販売名	外形（mm）		識別コード	色調等
	上面	側面		
トビエース錠 4mg			FS	淡青色 フィルムコーティング錠
トビエース錠 8mg			FT	青色 フィルムコーティング錠

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 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。
- 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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

【用法・用量】

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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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、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ため、1日投与量はフェソテロジンフマル酸塩として4mgとし、8mgへの増量は行わないものとする。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 腎障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
- 肝障害（重度は除く）のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
- CYP3A4阻害薬を投与中の患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
- 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。〕
- 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。〕
- 認知症、認知機能障害のある患者〔抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。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。
- 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。
- 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。
- 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。

3. 相互作用

本剤の代謝にはCYP2D6及びCYP3A4が関与している。〔「薬物動態」の項参照〕

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、排尿困難等の副作用が強く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	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ため、1日投与量は4mgにすること。	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	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、4mgから8mg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。

4. 副作用

日本を含むアジアで実施した臨床試験及び国内長期投与試験における調査症例数785例中（うち日本人症例数651例）、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は444例（56.6%）であった。その主なものは、口内乾燥321例（40.9%）、便秘65例（8.3%）等であった。外国で実施した臨床試験における調査症例数2288例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は1207例（52.8%）であった。その主なものは、口内乾燥848例（37.1%）、便秘142例（6.2%）、頭痛117例（5.1%）等であった。

(1) 重大な副作用

尿閉（1.1%）：尿閉があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

血管浮腫（頻度不明^{注1)}：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ので、観察を十分に行い、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。

(2) 重大な副作用（類薬）

類薬（他の過活動膀胱治療剤）においてQT延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	0.3～1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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 ^{注2)}	
血 管 障 害			高血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉乾燥	鼻乾燥、咳嗽、口腔咽頭痛	
肝胆道系障害			AST(GOT)増加 ^{注2)} 、ALT(GPT)増加、 γ -GTP増加	
胃 腸 障 害	口内乾燥	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 ^{注2)}	
腎および尿路障害		排尿困難、尿路感染、残尿	膀胱炎、排尿躊躇、尿流量減少	
皮膚および皮下組織障害			皮膚乾燥、発疹、そう痒症	蕁麻疹、血管浮腫

	10%以上	1～10%未満	0.3～1%未満	頻度不明 ^{注1)}
全身障害および投与局所状態			CK (CPK) 増加、疲労、浮腫	

注1：外国での市販後報告のため頻度不明

注2：発現頻度は0.3%未満であった

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験において、臨床曝露量^{注)}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）

(2) 本剤投与中の婦人は授乳を避けること。〔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。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

フェソテロジンの過量投与は、重度の抗コリン作用を起こす可能性がある。対症療法及び支持療法により対処する。

(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

(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。

- ・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。
- ・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。
- ・呼吸不全に対しては人工呼吸を実施する。
- ・頻脈に対しては β 遮断薬を投与する。
- ・尿閉に対しては導尿を実施する。
- ・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。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：

(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報告されている。〕

(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。

服用時：

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、そのままかまわ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。〕

【薬物動態】

1. 日本人健康成人における血中濃度

(1) 単回投与^{注1)}

健康成人男性に、本剤を用いてフェソテロジンフマル酸塩4、8及び16^{注2)} mgを単回経口投与した時の活性代謝物5-HMTの薬物動態パラメータを表に示す。本剤単回経口投与後、血漿中の5-HMT濃度は投与量にかかわらず約5時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、見かけの消失半減期（t_{1/2}）の平均値は約7～10時間であった。4、8及び16^{注2)} 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、血漿中濃度曲線下面積（AUC_{0-∞}）の平均値は27.1、57.6及び116 ng・h/mLであり、投与量に比例して増加した。

表 日本人健康成人男性に本剤を用いてフェソテロジンフマル酸塩 4、8 及び 16^{注)} mg を単回経口投与した時の活性代謝物 5-HMT の薬物動態パラメータ (n = 8、平均値 ± 標準偏差)

薬物動態パラメータ	4 mg	8 mg	16 mg ^{注)}
C _{max} (ng/mL)	2.68 ± 1.18	5.65 ± 1.27	11.1 ± 2.56
t _{max} (h)	5.00 (4.0-5.0)	5.00 (5.0-6.0)	5.00 (5.0-6.0)
AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	27.1 ± 9.69	57.6 ± 16.3	116 ± 27.8
t _{1/2} (h)	9.84 ± 2.14	9.55 ± 1.81	7.62 ± 1.06

t_{max} は中央値 (最小値-最大値)
注: 16 mg は承認用量外

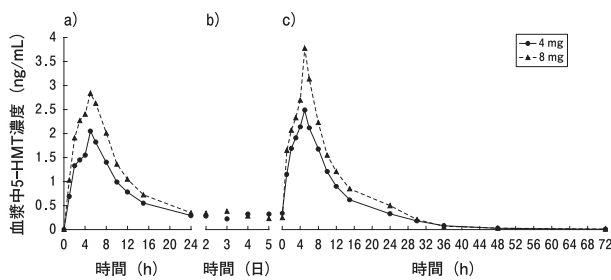
(2) 反復投与²⁾

健康成人男性に、フェソテロジンフマル酸塩 4 及び 8 mg を含有する本剤を 24 時間毎に反復経口投与した時の活性代謝物 5-HMT の薬物動態パラメータを表に、平均血漿中濃度推移を図に示す。本剤 4 及び 8 mg を 24 時間毎に反復投与した時の 5-HMT の C_{max} の平均値は 2.55 及び 3.77 ng/mL、投与間隔での血漿中濃度曲線下面積 (AUC_r) の平均値は 25.7 及び 35.1 ng · h/mL であり、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。

表 日本人健康成人男性に本剤 4 及び 8 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の活性代謝物 5-HMT の薬物動態パラメータ (n = 8、平均値 ± 標準偏差)

薬物動態パラメータ	4 mg	8 mg
C _{max} (ng/mL)	2.55 ± 1.19	3.77 ± 1.25
t _{max} (h)	5.0 (2.0-5.0)	5.0 (5.0-5.0)
AUC _r (ng · h/mL)	25.7 ± 11.9	35.1 ± 13.1
t _{1/2} (h)	5.13 ± 2.54	4.86 ± 1.69

t_{max} は中央値 (最小値-最大値)



a) 初回投与後、b) 第 2 日目～5 日目の投与前値、c) 最終投与後

図 日本人健康成人男性に本剤 4 及び 8 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の活性代謝物 5-HMT の平均血漿中濃度推移 (n = 8)

(3) 食事の影響³⁾

健康成人男性に、絶食時及び高脂肪食摂取後に本剤 8 mg を単回経口投与した時、活性代謝物 5-HMT の t_{max} の中央値は絶食時、食後ともに 5 時間であった。絶食時と比較して、食後に C_{max} は 16% 上昇したが、AUC₃₀ の上昇は 10% であり、臨床問題となる影響はないと考えられた。

2. 薬物動態

(1) 吸収 (外国人データ)^{4,5)}

外国人健康成人男性に本剤を経口投与した時、血漿中にフェソテロジンは定量されなかった (定量下限: 0.02 ng/mL)。フェソテロジンは経口投与後、非特異的エステラーゼによって速やかにかつそのほとんどが加水分解を受け活性代謝物に変換されると考えられる。フェソテロジン静脈内投与時に対する、本剤経口投与時の活性代謝物 5-HMT のバイオアベイラビリティは 52% である。

(2) 分布 (外国人データ)^{5,6)}

活性代謝物 5-HMT の血漿蛋白非結合率は約 50% であり、主としてヒト血清アルブミンと α₁-酸性糖蛋白に結合する。5-HMT を定速静脈内投与した時の定常状態の分布容積の平均値は 169 L である。

(3) 代謝 (外国人データ)^{4,7-10)}

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。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。

(4) 排泄 (外国人データ)^{4,5,10)}

活性代謝物 5-HMT の排泄には主として肝代謝と腎排泄が関与している。本剤を経口投与後、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。5-HMT 静脈内投与時の真の消失半減期は約 4 時間であり、本剤経口投与時の t_{1/2} は約 7 時間であることから、製剤からの溶出が律速過程になっていると考えられる。

(5) 特殊集団における薬物動態

1) 腎機能障害者 (外国人データ)¹¹⁾

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。

2) 肝機能障害者 (外国人データ)¹²⁾

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。

3) 年齢及び性差 (外国人データ)¹³⁾

健康非高齢男性 (21~36 歳)、健康高齢男性 (65 歳以上) 及び健康高齢女性 (65 歳以上) に本剤 8 mg を単回経口投与した時、体重で補正した活性代謝物 5-HMT の C_{max} 及び AUC は 3 群で同様であった。

(6) 薬物相互作用

1) ケトコナゾール (CYP3A4 阻害薬) (外国人データ)¹⁴⁾

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)¹⁵⁾

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。

(7) QT 間隔に対する影響 (外国人データ)¹⁶⁾

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^{注1)}、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^{注1)} 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。

表 定常状態における QTcF^{注2)} のベースライン値との比較

薬剤	例数	平均値 (SD)	中央値	最小値, 最大値	95% CI ^{注3)}
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 ^{注1)}	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

注2: Friderica 補正 QT

注3: 平均値の信頼性区間

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験^{17,18)}

日本を含むアジアで実施された過活動膀胱患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験では、本剤 4 mg、8 mg あるいはプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与し、有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量、副次評価項目である 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量及び 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量に関して本剤 4 mg 群、8 mg 群ともプラセボ群に比し統計的に有意な減少が認められた。また、プラセボ群に比べ本剤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、残尿であり、その多くは軽度あるいは中等度であった。

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	12週後（投与前からの変化量）				
		投与前 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

表 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	12週後（投与前からの変化量）				
		投与前 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

表 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	12週後（投与前からの変化量）				
		投与前 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

表 因果関係を否定できない主な有害事象^{注)}

	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 (%)

注：いずれかの投与群で2%以上の被験者に認められた事象

2. 外国で実施された試験¹⁹⁾

外国で実施された過活動膀胱患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験では、本剤 4 mg、8 mgあるいはプラセボを1日1回12週間投与し、有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量及び24時間あたりの平均排尿回数の変化量、副次評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量に関して本剤 4 mg群、8 mg群ともプラセボ群に比し統計的に有意な減少が認められた。また、プラセボ群に比べ本剤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。

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	12週後（投与前からの変化量）				
		投与前 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

表 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	12週後（投与前からの変化量）				
		投与前 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

表 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	12週後（投与前からの変化量）				
		投与前 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

表 因果関係を否定できない主な有害事象^{注)}

	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)

例数 (%)

注：いずれかの投与群で2%以上の被験者に認められた事象

3. 長期投与試験^{20,21)}

国内で実施された過活動膀胱患者を対象とした非盲検長期投与試験では、52週間投与による有効性及び安全性を検討した。本剤 4 mg（1日1回投与）から投与を開始し、投与4週時点で8 mg/日へ増量可能とした。また、投与8週時点で8 mg/日から4 mg/日へ減量可能とした。24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量、24時間あたりの平均排尿回数の変化量及び24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量に関して改善の大部分は投与8週までに認められ、その後、投与52週後まで効果は持続した。

表 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

表 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	
				下限	上限
実測値	投与前	150	11.3	2.85	-
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

表 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	
				下限	上限
実測値	投与前	150	4.5	3.40	-
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

【薬効薬理】

1.作用機序²²⁾

フェソテロジンは経口投与後、速やかに活性化代謝物である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 (M₁~M₅) 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。

2.膀胱に対する作用^{23~26)}

(1)生体位膀胱機能

5-HMTは、無麻酔ラットにおいて、膀胱内への生理食塩液注入によって誘発される膀胱収縮を用量依存的に抑制した (ID₅₀=7.5 µg/kg、静脈内投与)。また、10 µg/kg (静脈内投与) で排尿圧力の抑制、最大膀胱容量の増加及び収縮間隔の延長を惹起した。さらに、麻酔ネコにおいてアセチルコリンによる膀胱収縮を用量依存的に抑制した。

麻酔ネコにおける膀胱収縮抑制作用に対し、電気刺激による唾液分泌の抑制にはより高用量が必要であったことから、5-HMTの抗ムスカリン作用は唾液腺より膀胱筋に対する組織選択性が高いと考えられる。

(2)摘出膀胱収縮

5-HMTはラット及びヒト摘出膀胱のカルバコールによる収縮を濃度依存的に抑制し、pA₂値はそれぞれ8.8及び9.0であった。また、5-HMTはラット及びヒト摘出膀胱における電場刺激による収縮も0.01~1 µMで濃度依存的に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

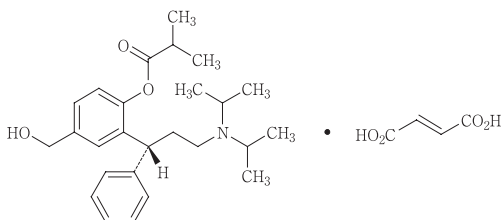
一般名：フェソテロジンフマル酸塩 (Fesoterodine Fumarate)

化学名：2-[1(1R)-3-[Bis(1-methylethyl) amino]-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl) phenyl 2-methylpropanoate monofumarate

分子式：C₂₆H₃₇NO₃ · C₄H₄O₄

分子量：527.65

構造式：



性状：フェソテロジンフマル酸塩は白色の粉末である。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) に溶けやすい。

【包装】

トピエース錠 4 mg：100、500錠 (PTP)

トピエース錠 8 mg：100錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人健康男性での単回投与試験 (SP857) [L20120627049]
- 2) 社内資料：日本人健康男性での反復投与試験 (A0221004) [L20120627050]
- 3) 社内資料：日本人健康男性での食事の影響試験 (A0221052) [L20120627051]
- 4) 社内資料：外国人健康男性での反復投与試験 (SP566) [L20120627052]
- 5) 社内資料：外国人健康男性でのマスタバランス及びバイオアベイラビリティ試験 (SP567) [L20120627053]
- 6) 社内資料：in vitroでのタンパク結合率の検討試験 (BA 496-02) [L20120627054]
- 7) 社内資料：in vitroでの代謝検討試験 (DHGY1009) [L20120627055]
- 8) 社内資料：in vitroでの代謝検討試験 (DHGY1030) [L20120627056]
- 9) 社内資料：in vitroでの代謝検討試験 (DHGY1029) [L20120627057]
- 10) 社内資料：外国人健康男性での単回投与試験 (SP565) [L20120627058]
- 11) 社内資料：外国人での腎機能障害の影響検討試験 (SP568) [L20120627059]
- 12) 社内資料：外国人での肝機能障害の影響検討試験 (SP569) [L20120627060]
- 13) 社内資料：外国人での年齢・性別の影響検討試験 (SP570) [L20120627061]
- 14) 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) [L20120627062]
- 15) 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) [L20120627063]
- 16) 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) [L20120627064]
- 17) Yamaguchi, O. et al. : LUTS 3(1) : 43, 2011 [L20110704009]
- 18) 社内資料：アジア共同第2相試験 (A0221005) [L20120627068]
- 19) 社内資料：米国第3相試験 (SP584) [L20120627083]
- 20) 武田正之ほか：泌尿器外科 25(1) : 55, 2012 [L20120601062]
- 21) 社内資料：国内長期投与試験 (A0221006) [L20120627069]
- 22) 社内資料：ムスカリン受容体に対する作用 [L20120627065]
- 23) Modiri AR et al. : Urology 59(6) : 963, 2002 [L20030903082]
- 24) 社内資料：ラット尿流動態及び摘出膀胱に対する作用 [L20120627066]
- 25) Nilvebrant L et al. : Pharmacol Toxicol 81(4) : 169, 1997 [L20030903070]
- 26) Yono M et al. : Eur J Pharmacol 368(2-3) : 223, 1999 [L20030903056]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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
東京都渋谷区代々木3-22-7