

トビエース錠 4 mg

トビエース錠 8 mg

に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

(別紙様式2)

トビエース錠 4 mg

トビエース錠 8 mg

に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	トビエース錠 4 mg トビエース錠 8 mg	有効成分	フェソテロジンフマル酸塩
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87259
提出年月日		令和5年10月12日	

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 血管性浮腫	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
なし
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
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2012年12月25日	薬効分類	87259
再審査期間	②4年	承認番号	トビエース錠 4mg 22400AMX01484000 トビエース錠 8mg 22400AMX01485000
国際誕生日	2007年4月20日		
販売名	トビエース錠4mg トビエース錠8mg		
有効成分	フェソテロジンフマル酸塩		
含量及び剤形	1錠中にフェソテロジンフマル酸塩4.0mgを含有するフィルムコーティング錠 1錠中にフェソテロジンフマル酸塩8.0mgを含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	<p><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。</p> <p><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。</p>		
効能又は効果	①過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁 ②神経因性膀胱における排尿管理		
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。		
備考	2022年6月24日に、「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」の効能又は効果に対する再審査結果通知（カテゴリー1）が発出された。 2022年9月26日に、「神経因性膀胱における排尿管理」の効能又は効果で、承認事項一部変更承認を取得した。		

変更の履歴

前回提出日：

2023年6月27日

変更内容の概要：

1. 「1.1. 安全性検討事項」の用語の修正（軽微な変更）

変更理由：

1. トビエース電子添文（2023年10月改訂（第3版））の用語に統一するため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
尿閉	<p>重要な特定されたリスクとした理由： フェソテロジンの薬理作用により、尿閉が発現する可能性があり、清潔間欠自己導尿等の適切な排尿管理がなされない場合には、尿閉が腎損傷や尿路性敗血症を引き起こし、患者の生命を危険にさらす可能性があるため、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>【成人OAB患者】 成人過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) 患者を対象としたアジア共同後期第2相試験 (A0221005 試験)、および国内長期投与試験 (A0221006試験) において、尿閉は認められなかった。外国試験 (SP582, SP668, SP583およびSP584試験を併合したPool S1) において、因果関係を否定できない尿閉はフェソテロジン4, 8および12 mg群でそれぞれ5例 (0.6%)、5例 (0.6%) および3例 (1.4%) に認められた。尿閉による投与中止は、フェソテロジン4, 8および12 mg群でそれぞれ3例 (0.4%)、5例 (0.6%) および2例 (0.9%) に認められた。海外で実施した長期延長投与試験 (SP699, SP738 およびSP739試験を併合したPool S2) では、因果関係が否定されない尿閉は21例 (2.0%) であり、そのうち12例は投与中止となり、重度の尿閉は4例のみであった。 また製造販売後の使用成績調査において、安全性解析対象集団である2303例のうちの26例 (1.13%) に副作用として尿閉が認められた。</p> <p>【小児NDO患者】 小児神経因性排尿筋過活動 (neurogenic detrusor overactivity: NDO) 患者を対象とした国際共同治療 (A0220147 試験) およびその継続長期投与試験 (A0221109 試験) において、尿閉は報告されなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動において市販後の副作用の発現状況などを確認するため。 </p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書 (以下「電子添文」という。) の「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」、「過量投与」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 【選択理由】 <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者および患者に対して確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 </p>

血管性浮腫

重要な特定されたリスクとした理由：

フェソテロジンの投与に伴い血管性浮腫が認められており，初回投与後に発現した例もあるため，また，血管性浮腫が気道に発現した場合，生命に危険を及ぼす呼吸困難を生じる可能性もあるため，重要な特定されたリスクとした。

【成人 OAB 患者】

これまでに実施した成人 OAB 患者を対象とした臨床試験において血管浮腫*（アレルギー性浮腫，眼球浮腫，眼部浮腫，眼瞼浮腫，口唇腫脹，眼窩周囲浮腫，顔面腫脹および舌腫脹を含む）および顔面浮腫がそれぞれ 0.09% に認められた。

【小児 NDO 患者】

小児 NDO 患者を対象とした国際共同治験（A0220147 試験）およびその継続長期投与試験（A0221109 試験）において，血管浮腫は報告されなかった。

*) 市販後調査で報告された副作用名

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

- 通常の医薬品安全性監視活動において市販後の副作用の発現状況などを確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者および患者に対して確実な情報提供を行い，リスクに関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

認知機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤と認知機能障害との関連を明確に示す情報は得られていないが、抗コリン作用のある薬剤は、その認知機能への影響が知られていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

【成人OAB患者】

成人OAB患者を対象としたアジア共同後期第2相試験（A0221005試験）および国内長期投与試験（A0221006試験）では、認知機能障害に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。外国試験（Pool S1：SP582, SP668, SP583, SP584試験）では、認知機能障害に関連すると考えられる有害事象は、健忘がフェソテロジン4 mg群で2例に、認知症が4 mg群で1例に、注意力障害が8 mg群で1例、12 mg群で2例に、失見当識が8 mg群で1例に認められた。いずれの事象の発現割合も1%未満と低く、重篤なものではなかった。

OABを有する高齢患者を対象に実施した外国試験（A0221045試験）において、ミニメンタルステート検査スコアは、ベースラインと比較して投与12週後で臨床的に意義のある変化は認められなかった。

フェソテロジンの認知機能への影響を評価するため、健康高齢者を対象にプラセボ・実薬対照、4投与順序4期クロスオーバー試験（A0221086試験）を実施した結果、本試験で実対照薬としたアルプラゾラムは、プラセボとの比較において認知機能を有意に低下させ、認知機能に影響を及ぼしていた一方で、フェソテロジン4 mgおよび8 mgはいずれも、プラセボと比較して認知機能に対し統計的に有意な影響を及ぼさなかった。

【小児NDO患者】

小児 NDO 患者を対象とした国際共同治験（A0221047 試験）およびその継続長期投与試験（A0221109 試験）においては Childhood Behavior Checklist および Grooved Pegboard Test を用いて小児の問題行動および能力について評価した結果、行動の変化および認知機能の低下などに対する影響は認められなかった。また、A0221047 試験のフェソテロジン徐放錠 8 mg 群に 1 例 (2.7%) 認知障害が報告され、治験薬との関連ありとされた。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

- 通常の医薬品安全性監視活動において市販後の副作用の発現状況などを確認するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し注意喚起する。

【選択理由】

- 医療従事者および患者に対して確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等 of 収集，評価，分析に基づく安全対策 of 検討（および実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験 of 計画 of 概要

該当なし

4. リスク最小化計画 of 概要

通常 of リスク最小化活動
通常 of リスク最小化活動 of 概要： 電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験 of 計画およびリスク最小化計画 of 一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画 of 一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報および外国措置報告等 of 収集，評価，分析に基づく安全対策 of 検討（および実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査（神経因性膀胱における排尿管理）	該当なし	承認（効能追加）から 2，4，6 ヶ月後	終了	作成済み （2023 年 5 月 提出）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
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）	実施期間：承認（効能追加）から 6ヵ月間 評価の予定時期：承認（効能追加） から2, 4, 6ヵ月後 報告の予定時期：承認（効能追加） から8ヵ月以内	終了