トビエース錠 4mg／トビエース錠 8mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

1. 起源又は発見の経緯

当該内容については，CTD2.5.1 項参照。

2. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1.　　開発の経緯図

試験項目		[redacted]
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	A0221099 試験	
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書	A0221066 試験	
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	A0221047 試験	
	A0221109 試験	

フェソテロジン錠は，成人を対象とした過活動膀胱治療薬として，米国をはじめとする世界 40 ヵ国以上で承認されている（2022 年 7 月現在）。

なお，小児の神経因性排尿筋過活動に対しては米国でのみ申請を行っており，2021 年 6 月に承認されている。

米国添付文書および企業中核データシートを添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TOVIAZ safely and effectively. See full prescribing information for TOVIAZ.

TOVIAZ® (fesoterodine fumarate) extended-release tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2008

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.1, 1.2)	6/2021
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6)	6/2021
Contraindications (4)	6/2021
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6)	6/2021

INDICATIONS AND USAGE

Toviaz is indicated for the treatment of:

- Overactive bladder (OAB) in adults with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency. (1.1)
- Neurogenic detrusor overactivity (NDO) in pediatric patients 6 years of age and older and weighing greater than 25 kg. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- OAB in Adults: The recommended starting dosage is 4 mg orally once daily. Based upon individual response and tolerability, increase to the maximum dosage of 8 mg once daily. (2.1)
- NDO in Pediatric Patients 6 Years and Older:
  - Pediatric Patients Weighing Greater than 25 kg and up to 35 kg: The recommended dosage is 4 mg orally once daily. If needed, dosage may be increased to 8 mg orally once daily. (2.2)
  - Pediatric Patients Weighing Greater than 35 kg: The recommended starting dosage is 4 mg orally once daily. After one week, increase to 8 mg orally once daily. (2.2)
- Adult or Pediatric Patients with Renal Impairment: Refer to the full prescribing information for recommended dosage. (2.3, 2.4)
- Dosage Modifications Due to Strong CYP3A4 Inhibitors: Refer to the full prescribing information for recommended dosage. (2.5)
- Administration: Swallow whole with liquid. Do not chew, divide, or crush. Take with or without food. (2.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets: 4 mg and 8 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Known or suspected hypersensitivity to Toviaz or any of its ingredients or to tolterodine tartrate tablets or tolterodine tartrate extended-release capsules. (4)
- Urinary retention (4)
- Gastric retention (4)
- Uncontrolled narrow-angle glaucoma. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Angioedema: Promptly discontinue Toviaz and provide appropriate therapy. (5.1)
- Urinary Retention: Toviaz is not recommended in patients with clinically significant bladder outlet obstruction because of the risk of urinary retention. (5.2)
- Decreased Gastrointestinal Motility: Toviaz is not recommended for use in patients with decreased gastrointestinal motility, such as those with severe constipation. (5.3)
- Worsening of Narrow-Angle Glaucoma: Use Toviaz with caution in patients being treated for narrow-angle glaucoma. (5.4)
- Central Nervous System Effects: Somnolence has been reported with Toviaz. Advise patients not to drive or operate heavy machinery until they know how Toviaz affects them. (5.5)
- Worsening of Myasthenia Gravis Symptoms: Use Toviaz with caution in patients with myasthenia gravis. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

- Most frequently reported adverse events with Toviaz in adult patients with OAB (≥4%) were: dry mouth (placebo, 7%; Toviaz 4 mg, 19%; Toviaz 8 mg, 35%) and constipation (placebo, 2%; Toviaz 4 mg, 4%; Toviaz 8 mg, 6%). (6.1)
- Most frequently reported adverse reactions with Toviaz in pediatric patients (≥2%) with NDO were: diarrhea, urinary tract infection (UTI), dry mouth, constipation, abdominal pain, nausea, weight increased, and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 7/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Adult Overactive Bladder
- 1.2 Pediatric Neurogenic Detrusor Overactivity

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage for Adult Patients With OAB
- 2.2 Recommended Dosage for Pediatric Patients Aged 6 Years and Older With NDO
- 2.3 Recommended Dosage in Adult Patients With Renal Impairment
- 2.4 Recommended Dosage in Pediatric Patients With Renal Impairment
- 2.5 Toviaz Dosage Modifications Due to Strong CYP3A4 Inhibitors
- 2.6 Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Angioedema
- 5.2 Urinary Retention in Adult Patients With Bladder Outlet Obstruction
- 5.3 Decreased Gastrointestinal Motility
- 5.4 Worsening of Narrow-Angle Glaucoma
- 5.5 Central Nervous System Effects
- 5.6 Worsening of Myasthenia Gravis Symptoms

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Antimuscarinic Drugs
- 7.2 CYP3A4 Inhibitors
- 7.3 CYP3A4 Inducers
- 7.4 CYP2D6 Inhibitors
- 7.5 Drugs Metabolized by Cytochrome P450
- 7.6 Oral Contraceptives
- 7.7 Warfarin
- 7.8 Drug-Laboratory Test Interactions

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Adult Overactive Bladder
- 14.2 Pediatric Neurogenic Detrusor Overactivity

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Adult Overactive Bladder

Toviaz is indicated for the treatment of overactive bladder (OAB) in adults with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and frequency.

1.2 Pediatric Neurogenic Detrusor Overactivity

Toviaz is indicated for the treatment of neurogenic detrusor overactivity (NDO) in pediatric patients 6 years of age and older with a body weight greater than 25 kg.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Adult Patients With OAB

The recommended starting dosage of Toviaz in adults is 4 mg orally once daily. Based upon individual response and tolerability, increase to the maximum dosage of Toviaz 8 mg once daily. For administration instructions, *see Dosage and Administration (2.6)*.

2.2 Recommended Dosage for Pediatric Patients Aged 6 Years and Older With NDO

Pediatric Patients Weighing Greater than 25 kg and up to 35 kg
The recommended dosage of Toviaz is 4 mg orally once daily. If needed, dosage may be increased to Toviaz 8 mg orally once daily. For administration instructions, *see Dosage and Administration (2.6)*.

Pediatric Patients Weighing Greater than 35 kg
The recommended starting dosage of Toviaz is 4 mg orally once daily. After one week, increase to Toviaz 8 mg orally once daily. For administration instructions, *see Dosage and Administration (2.6)*.

2.3 Recommended Dosage in Adult Patients With Renal Impairment

The recommended dosage of Toviaz in adult patients with renal impairment is described in Table 1 *[see Use in Specific Populations (8.6)]*. For administration instructions, *see Dosage and Administration (2.6)*.

Table 1: Toviaz Recommended Dose in Adult Patients With Renal Impairment (Administered Orally Once Daily)

Estimated Creatinine Clearance[1]	Recommended Dose
CLcr 30 to 89 mL/min	8 mg
CLcr 15 to 29 mL/min	4 mg
CLcr <15 mL/min	4 mg

[1] Calculate CLcr using the Cockcroft-Gault formula

2.4 Recommended Dosage in Pediatric Patients With Renal Impairment

Pediatric Patients Weighing Greater than 25 kg and up to 35 kg

The recommended dosage of Toviaz in pediatric patients with renal impairment weighing greater than 25 kg and up to 35 kg is described in Table 2 *[see Use in Specific Populations (8.6)]*. For administration instructions, *see Dosage and Administration (2.6)*.

Table 2: Toviaz Recommended Dose in Pediatric Patients Aged 6 Years and Older Weighing Greater Than 25 kg and up to 35 kg With Renal Impairment (Administered Orally Once Daily)

Estimated Glomerular Filtration Rate (GFR)[1]	Recommended Dose[2]
eGFR 30 to 89 mL/min/1.73m^2	4 mg
eGFR 15 to 29 mL/min/1.73m^2	Use is Not Recommended
eGFR <15 mL/min/1.73m^2 or requiring dialysis	Use is Not Recommended

[1] Estimate GFR using a validated GFR estimating equation for the pediatric age range of the approved indication.
[2] Dosing was derived assuming similar proportional effects of renal impairment in adults and pediatric patients 6 years and older.

Pediatric Patients weighing greater than 35 kg

The recommended dosage of Toviaz in pediatric patients with renal impairment weighing greater than 35 kg is described in Table 3 *[see Use in Specific Populations (8.6)]*. For administration instructions, *see Dosage and Administration (2.6)*.

Table 3: Toviaz Recommended Dose in Pediatric Patients Aged 6 Years and Older Weighing Greater Than 35 kg With Renal Impairment (Administered Orally Once Daily)

Estimated GFR[1]	Recommended Dose[3]
eGFR 30 to 89 mL/min/1.73m^2	8 mg[2]
eGFR15 to 29 mL/min/1.73m^2	4 mg
eGFR <15 mL/min/1.73m^2 or requiring dialysis	Use is Not Recommended

[1] Estimate GFR using a validated GFR estimating equation for the pediatric age range of the approved indication.
[2] The recommended starting dosage of Toviaz is 4 mg orally once daily. After one week, increase to the recommended dosage of Toviaz 8 mg orally once daily.
[3] Dosing was derived assuming similar proportional effects of renal impairment in adults and pediatric patients 6 years and older.

2.5 Toviaz Dosage Modifications Due to Strong CYP3A4 Inhibitors

Adult Patients with OAB

The maximum recommended dosage is Toviaz 4 mg orally once daily in adult patients taking strong CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. For administration instructions, *see Dosage and Administration (2.6)*.

Pediatric Patients with NDO

Pediatric Patients Weighing Greater than 25 kg and up to 35 kg

The use of Toviaz in pediatric patients weighing greater than 25 kg and up to 35 kg and taking strong CYP3A4 inhibitors is not recommended *[see Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. For administration instructions, *see Dosage and Administration (2.6)*.

Pediatric Patients Weighing Greater than 35 kg
The maximum recommended dosage is Toviaz 4 mg orally once daily in pediatric patients weighing greater than 35 kg and taking strong CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. For administration instructions, *see Dosage and Administration (2.6)*.

2.6 Administration Instructions

Swallow Toviaz whole with liquid. Do not chew, divide, or crush. Take with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets:
- 4 mg, light blue, oval, biconvex, film-coated, and engraved with "FS" on one side.
- 8 mg, blue, oval, biconvex, film-coated, and engraved with "FT" on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

Toviaz is contraindicated in patients with any of the following:
- known or suspected hypersensitivity to Toviaz or any of its ingredients, or to tolterodine tartrate tablets or tolterodine tartrate extended-release capsules *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. Reactions have included angioedema *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- urinary retention *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- gastric retention *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- uncontrolled narrow-angle glaucoma *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Angioedema

Angioedema of the face, lips, tongue, and/or larynx has been reported with Toviaz. In some cases, angioedema occurred after the first dose; however, cases have been reported to occur hours after the first dose or after multiple doses. Angioedema associated with upper airway swelling may be life-threatening.

Toviaz is contraindicated in patients with a known or suspected hypersensitivity to Toviaz or any of its ingredients *[see Contraindications (4)]*. If involvement of the tongue, hypopharynx, or larynx occurs, Toviaz should be promptly discontinued and appropriate therapy and/or measures to ensure a patent airway should be promptly provided.

5.2 Urinary Retention in Adult Patients With Bladder Outlet Obstruction

The use of Toviaz, like other antimuscarinic drugs, in patients with clinically significant bladder outlet obstruction, including patients with urinary retention, may result in further urinary retention and kidney injury. The use of Toviaz is not recommended in patients with clinically significant bladder outlet obstruction, and is contraindicated in patients with urinary retention *[see Contraindications (4) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5.3 Decreased Gastrointestinal Motility

Toviaz is associated with decreased gastric motility. Toviaz is contraindicated in patients with gastric retention *[see Contraindications (4)]*. The use of Toviaz is not recommended in patients with decreased gastrointestinal motility, such as those with severe constipation.

5.4 Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

Toviaz can worsen controlled narrow-angle glaucoma. Toviaz is contraindicated in patients with uncontrolled narrow-angle glaucoma *[see Contraindications (4)]*. Toviaz should be used with caution in patients being treated for narrow-angle glaucoma.

5.5 Central Nervous System Effects

Toviaz is associated with anticholinergic central nervous system (CNS) adverse reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*. A variety of CNS anticholinergic effects have been reported, including headache, dizziness, and somnolence. Patients should be monitored for signs of anticholinergic CNS effects, particularly after beginning treatment or increasing the dose. Advise patients not to drive or operate heavy machinery until they know how Toviaz affects them. If a patient experiences anticholinergic CNS effects, Toviaz dose reduction or discontinuation should be considered.

5.6 Worsening of Myasthenia Gravis Symptoms

Toviaz should be used with caution in patients with myasthenia gravis due to the risk of worsening of symptoms of the disease.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Angioedema *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Urinary Retention *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Decreased Gastrointestinal Motility *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adult Overactive Bladder (OAB)
The safety of Toviaz was evaluated in Phase 2 and 3 controlled trials in a total of 2859 patients with overactive bladder, of which 2288 were treated with Toviaz. Of this total, 782 received Toviaz 4 mg/day, and 785 received Toviaz 8 mg/day with treatment periods of 8- or 12-weeks. Approximately 80% of these patients had greater than 10-weeks of exposure to Toviaz in these trials.

A total of 1964 patients participated in two 12-week, Phase 3 efficacy and safety studies and subsequent open-label extension studies. In these two studies combined, 554 patients received Toviaz 4 mg/day and 566 patients received Toviaz 8 mg/day.

In Phase 2 and 3 placebo-controlled trials combined, the incidences of serious adverse events in patients receiving placebo, Toviaz 4 mg, and Toviaz 8 mg were 1.9%, 3.5%, and 2.9%, respectively. All serious adverse events were judged to be not related or unlikely to be related to study medication by the investigator, except for four patients receiving Toviaz who reported one serious adverse reaction each: angina, chest pain, gastroenteritis, and QT prolongation on ECG.

The most commonly reported adverse event in patients treated with Toviaz was dry mouth. The incidence of dry mouth was higher in those taking 8 mg/day (35%) and in those taking 4 mg/day (19%), as compared to placebo (7%). Dry mouth led to discontinuation in 0.4%, 0.4%, and 0.8% of patients receiving placebo, Toviaz 4 mg, and Toviaz 8 mg, respectively. For those patients who reported dry mouth, most had their first occurrence of the event within the first month of treatment.

The second most commonly reported adverse event was constipation. The incidence of constipation was 2% in those taking placebo, 4% in those taking 4 mg/day, and 6% in those taking 8 mg/day.

Table 4 lists adverse events, regardless of causality, that were reported in the combined Phase 3, randomized, placebo-controlled trials at an incidence greater than placebo and in 1% or more of patients treated with Toviaz 4 mg or 8 mg once daily for up to 12-weeks.

Table 4: Adverse Events With an Incidence Exceeding the Placebo Rate and Reported by ≥1% of Patients From Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trials of 12-Weeks Treatment Duration

System organ class/Preferred term	Placebo N=554 %	Toviaz 4 mg/day N=554 %	Toviaz 8 mg/day N=566 %
Gastrointestinal disorders			
Dry mouth	7.0	18.8	34.6
Constipation	2.0	4.2	6.0
Dyspepsia	0.5	1.6	2.3
Nausea	1.3	0.7	1.9
Abdominal pain upper	0.5	1.1	0.5
Infections			
Urinary tract infection	3.1	3.2	4.2
Upper respiratory tract infection	2.2	2.5	1.8
Eye disorders			
Dry eyes	0	1.4	3.7
Renal and urinary disorders			
Dysuria	0.7	1.3	1.6
Urinary retention	0.2	1.1	1.4
Respiratory disorders			
Cough	0.5	1.6	0.9
Dry throat	0.4	0.9	2.3

Table 4: Adverse Events With an Incidence Exceeding the Placebo Rate and Reported by ≥1% of Patients From Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trials of 12-Weeks Treatment Duration

System organ class/Preferred term	Placebo N=554 %	Toviaz 4 mg/day N=554 %	Toviaz 8 mg/day N=566 %
General disorders			
Edema peripheral	0.7	0.7	1.2
Musculoskeletal disorders			
Back pain	0.4	2.0	0.9
Psychiatric disorders			
Insomnia	0.5	1.3	0.4
Investigations			
ALT increased	0.9	0.5	1.2
GGT increased	0.4	0.4	1.2
Skin disorders			
Rash	0.5	0.7	1.1

ALT = alanine aminotransferase; GGT = gamma glutamyltransferase

Patients also received Toviaz for up to three years in open-label extension phases of one Phase 2 and two Phase 3 controlled trials. In all open-label trials combined, 857, 701, 529, and 105 patients received Toviaz for at least 6 months, 1 year, 2 years, and 3 years, respectively. The adverse events observed during long-term, open-label studies were similar to those observed in the 12-week, placebo-controlled studies, and included dry mouth, constipation, dry eyes, dyspepsia, and abdominal pain. Similar to the controlled studies, most adverse events of dry mouth and constipation were mild to moderate in intensity. Serious adverse events, judged to be at least possibly related to study medication by the investigator and reported more than once during the open-label treatment period of up to 3 years, included urinary retention (3 cases), diverticulitis (3 cases), constipation (2 cases), irritable bowel syndrome (2 cases), and electrocardiogram QT corrected interval prolongation (2 cases).

Pediatric Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO)

The safety of Toviaz was evaluated in a total of 131 pediatric patients with NDO. Patients received Toviaz 4 mg or Toviaz 8 mg orally once daily in two clinical trials (Studies 3 and 4).

Study 3 was a Phase 3 study in pediatric patients with NDO from 6 years to 17 years of age and weighing greater than 25 kg. This study consisted of a 12-week efficacy phase, in which 84 patients received Toviaz, followed by a 12-week safety extension phase, in which 103 patients received Toviaz. Of the 103 patients who received Toviaz in the safety extension phase, 67 continued Toviaz from the efficacy phase and 36 switched from an active comparator in the efficacy phase to Toviaz in the safety extension phase.

Study 4 (N=11) was an 8-week, Phase 2 pharmacokinetic (PK) and safety study in pediatric patients with NDO from 8 years to 17 years of age.

The most commonly reported adverse reactions in pediatric patients with NDO who received Toviaz 4 mg or 8 mg in Study 3 (≥2%) were diarrhea, UTI, dry mouth, constipation, abdominal pain, nausea, weight increased and headache.

Table 5 lists the adverse reactions reported at an incidence greater than or equal to 2% in either treatment group in the Study 3 efficacy phase.

Table 5: Adverse Reactions Reported in ≥2% of Patients With NDO Aged 6 Years to 17 Years in the 12-Week Efficacy Phase of Study 3

Preferred term	Toviaz 4 mg (N=42) %	Toviaz 8 mg (N=42) %
Diarrhea	11.9	7.1
Urinary tract infection	9.5	2.4
Dry mouth	7.1	9.5
Constipation	7.1	7.1
Abdominal pain[†]	7.1	4.8
Nausea	4.8	2.4
Weight increased	4.8	0
Headache	4.8	7.1

[†]Includes abdominal pain and abdominal pain upper

Ophthalmological Adverse Reactions
Ophthalmological adverse reactions, including myopia, accommodation disorder and blurred vision, were reported in 8 of 131 (6.1%) pediatric patients with NDO who received Toviaz 4 mg or Toviaz 8 mg in Study 3 (both efficacy and safety extension phases) and Study 4. The ophthalmological adverse reactions did not result in discontinuation of Toviaz in any patient.

Increases in Heart Rate
Increases in heart rate were reported in pediatric patients with NDO who received Toviaz 4 mg and Toviaz 8 mg in Study 3. The mean heart data are described in Table 6.

Table 6: Mean Baseline and Mean Changes From Baseline in Heart Rate in Pediatric Patients Weighing Greater Than 25 kg in Study 3

	Mean heart rate in beats per minute[1] (mean change from baseline)	
Study visit	**Toviaz 4 mg**	**Toviaz 8 mg**
Baseline	88.6	84.2
Week 4	93.8 (+5.2)	94.0 (+9.8)
Week 12	94.8 (+6.2)	94.0 (+9.8)
Week 24	90.4 (+1.8)	90.8 (+6.5)

[1] Heart rate expressed as the mean of the baseline measurement and the mean at each study visit and mean changes from baseline at each study visit by original treatment group in patients with complete follow-up at all study visits.

The proportion of patients with heart rates greater than the 99th percentile for age also increased from baseline in patients who received Toviaz 4 mg and Toviaz 8 mg in Study 3. These data are described in Table 7.

Table 7: Proportion of Pediatric Patients With Heart Rate Greater Than the 99th Percentile for Age and Weighing Greater Than 25 kg in Study 3

Study visit	Proportion of patients with heart rate >99th percentile for age	
	Toviaz 4 mg	Toviaz 8 mg
Baseline	2.4%	2.4%
Week 4	8.1%	12.2%
Week 12*	7.5%	11.5%
Week 24	3.3%	2.7%

* Week 12 comprises patients who received Toviaz for 12 weeks after being originally randomized to Toviaz 4 mg and 8 mg and patients originally randomized to active comparator and subsequently transitioned to Toviaz 4 mg and 8 mg for 12 weeks.

Increases from baseline in the proportion of patients with a heart rate greater than the 99th percentile for age were most pronounced in patients less than 12 years of age who received Toviaz 8 mg.

Increases in heart rate in patients who received Toviaz 4 mg and Toviaz 8 mg in Study 3 were not associated with clinical symptoms and did not result in discontinuation of therapy with Toviaz.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Toviaz. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cardiac disorders: Palpitations

Central nervous system disorders: Dizziness, headache, somnolence

Eye disorders: Blurred vision

General disorders and administrative site conditions: Hypersensitivity reactions, including angioedema with airway obstruction, face edema

Skin and subcutaneous tissue disorders: Urticaria, pruritus

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Antimuscarinic Drugs

Coadministration of Toviaz with other antimuscarinic agents that produce dry mouth, constipation, urinary retention, and other anticholinergic pharmacological effects may increase the frequency and/or severity of such effects. Anticholinergic agents may potentially alter the absorption of some concomitantly administered drugs due to anticholinergic effects on gastrointestinal motility.

7.2 CYP3A4 Inhibitors

Doses of Toviaz greater than 4 mg are not recommended in adult patients taking strong CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole, itraconazole, and clarithromycin *[see Dosage and Administration (2.5)]*. The Toviaz dose in pediatric patients taking strong CYP3A4 inhibitors is recommended to be reduced to 4 mg once daily in

patients >35 kg and is not recommended in patients weighing greater than 25 kg and up to 35 kg *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

In a study in adults, coadministration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole with fesoterodine led to approximately a doubling of the maximum concentration (C_{max}) and area under the concentration versus time curve (AUC) of 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT), the active metabolite of fesoterodine. Compared with CYP2D6 extensive metabolizers not taking ketoconazole, further increases in the exposure to 5-HMT were observed in subjects who were CYP2D6 poor metabolizers taking ketoconazole *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

There is no clinically relevant effect of moderate CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of fesoterodine. Following blockade of CYP3A4 by coadministration of the moderate CYP3A4 inhibitor fluconazole 200 mg twice a day for 2 days, the average (90% confidence interval) increase in C_{max} and AUC of the active metabolite of fesoterodine was approximately 19% (11%-28%) and 27% (18%-36%) respectively. No dosing adjustments are recommended in the presence of moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., erythromycin, fluconazole, diltiazem, verapamil and grapefruit juice).

The effect of weak CYP3A4 inhibitors (e.g. cimetidine) was not examined; it is not expected to be in excess of the effect of moderate inhibitors *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.3 CYP3A4 Inducers

No dosing adjustments are recommended in the presence of CYP3A4 inducers, such as rifampin and carbamazepine. Following induction of CYP3A4 by coadministration of rifampin 600 mg once a day, C_{max} and AUC of the active metabolite of fesoterodine decreased by approximately 70% and 75%, respectively, after oral administration of Toviaz 8 mg. The terminal half-life of the active metabolite was not changed.

7.4 CYP2D6 Inhibitors

The interaction with CYP2D6 inhibitors was not tested clinically. In poor metabolizers for CYP2D6, representing a maximum CYP2D6 inhibition, C_{max} and AUC of the active metabolite are increased 1.7- and 2-fold, respectively.

No dosing adjustments are recommended in the presence of CYP2D6 inhibitors.

7.5 Drugs Metabolized by Cytochrome P450

In vitro data indicate that at therapeutic concentrations, the active metabolite of fesoterodine does not have the potential to inhibit or induce Cytochrome P450 enzyme systems *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.6 Oral Contraceptives

In the presence of fesoterodine, there are no clinically significant changes in the plasma concentrations of combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol and levonorgestrel *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.7 Warfarin

A clinical study has shown that fesoterodine 8 mg once daily has no significant effect on the pharmacokinetics or the anticoagulant activity (PT/INR) of warfarin 25 mg. Standard therapeutic monitoring for warfarin should be continued *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.8 Drug-Laboratory Test Interactions

Interactions between Toviaz and laboratory tests have not been studied.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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.

Data

Animal Data

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 F_1 dams or on the F_2 offspring.

8.2 Lactation

Risk Summary

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.

8.4 Pediatric Use

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) *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.2)].* 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 *[see Clinical Studies (14.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. The most commonly reported adverse reactions in patients who received Toviaz 4 mg or 8 mg in Study 3 (≥2%) were diarrhea, UTI, dry mouth, constipation, abdominal pain, nausea, weight increase and headache *[see Adverse Reactions (6.1)]*. 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 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

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.

8.5 Geriatric Use

No dose adjustment is recommended for the elderly. The pharmacokinetics of fesoterodine are not significantly influenced by age.

Of the 1,567 patients who received Toviaz 4 mg or 8 mg orally once daily in Phase 2 and 3, placebo-controlled, efficacy and safety studies for OAB, 515 (33%) were 65 years of age or older, and 140 (9%) were 75 years of age or older. No overall difference in effectiveness was observed between patients younger than 65 years of age and those 65 years of age or older in these studies. However, the incidence of antimuscarinic adverse reactions, including dry mouth, constipation, dyspepsia, increase in residual urine, dizziness (8 mg only) and urinary tract infection, was higher in patients 75 years of age and older as compared to younger patients *[see Clinical Studies (14.1) and Adverse Reactions (6)]*.

8.6 Renal Impairment

In adult patients with severe renal impairment (CL_{CR} <30 mL/min), C_{max} and AUC are increased 2.0- and 2.3-fold, respectively. Doses of Toviaz greater than 4 mg are not recommended in adult patients with severe renal impairment. In patients with mild or moderate renal impairment (CL_{CR} ranging from 30-80 mL/min), C_{max} and AUC of the active metabolite are increased up to 1.5- and 1.8-fold, respectively, as compared to healthy subjects. No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*.

The recommended dosage of Toviaz in pediatric patients weighing greater than 25 kg and up to 35 kg with mild-to-moderate renal impairment (eGFR 30 to 89 mL/min/1.73m^2) is 4 mg once daily and Toviaz is not recommend in those with severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73m^2). In pediatric patients weighing greater than 35 kg with mild-to-moderate renal impairment (eGFR 30 to 89 mL/min/1.73m^2), the recommended starting dosage of Toviaz is 4 mg orally once daily, with increase to the recommended dosage of

Toviaz 8 mg orally once daily, and in those with severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73m^2) the recommended dose is 4 mg once daily *[see Dosage and Administration (2.2, 2.4)]*.

8.7 Hepatic Impairment

Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) have not been studied; therefore Toviaz is not recommended for use in these patients. In patients with moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment, C_{max} and AUC of the active metabolite are increased 1.4- and 2.1-fold, respectively, as compared to healthy subjects. No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

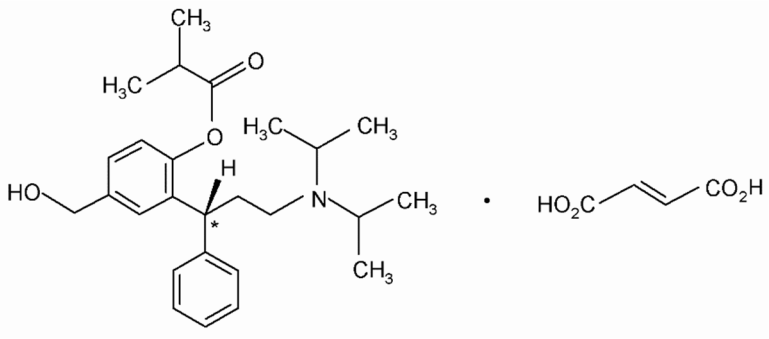
10 OVERDOSAGE

Overdosage with Toviaz can result in severe anticholinergic effects. Treatment should be symptomatic and supportive. In the event of overdosage, ECG monitoring is recommended.

11 DESCRIPTION

Toviaz contains fesoterodine fumarate and is an extended-release tablet. Fesoterodine is rapidly de-esterified to its active metabolite (R)-2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethyl-phenol, or 5-hydroxymethyl tolterodine, which is a muscarinic receptor antagonist.

Chemically, fesoterodine fumarate is designated as isobutyric acid 2-((R)-3-diisopropylammonium-1-phenylpropyl)-4-(hydroxymethyl) phenyl ester hydrogen fumarate. The empirical formula is $C_{30}H_{41}NO_7$ and its molecular weight is 527.66. The structural formula is:



The asterisk (*) indicates the chiral carbon.

Fesoterodine fumarate is a white to off-white powder, which is freely soluble in water. Each Toviaz extended-release tablet contains either 4 mg or 8 mg of fesoterodine fumarate and the following inactive ingredients: glyceryl behenate, hypromellose, indigo carmine aluminum lake, lactose monohydrate, soya lecithin, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and xylitol.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Fesoterodine is a competitive muscarinic receptor antagonist. After oral administration, fesoterodine is rapidly and extensively hydrolyzed by nonspecific esterases to its active metabolite, 5-hydroxymethyl tolterodine, which is responsible for the antimuscarinic activity of fesoterodine.

Muscarinic receptors play a role in contractions of urinary bladder smooth muscle. Inhibition of these receptors in the bladder is presumed to be the mechanism by which fesoterodine produces its effects.

12.2 Pharmacodynamics

In a urodynamic study involving patients with involuntary detrusor contractions, the effects after the administration of fesoterodine on the volume at first detrusor contraction and bladder capacity were assessed. Administration of fesoterodine increased the volume at first detrusor contraction and bladder capacity in a dose-dependent manner. These findings are consistent with an antimuscarinic effect on the bladder.

Cardiac Electrophysiology

The effect of fesoterodine 4 mg and 28 mg on the QT interval was evaluated in a double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled (moxifloxacin 400 mg once a day) parallel trial with once-daily treatment over a period of 3 days in 261 male and female subjects aged 44 to 65 years. Electrocardiographic parameters were measured over a 24-hour period at pre-dose, after the first administration, and after the third administration of study medication. Fesoterodine 28 mg was chosen because this dose, when administered to CYP2D6 extensive metabolizers, results in an exposure to the active metabolite that is similar to the exposure in a CYP2D6 poor metabolizer receiving fesoterodine 8 mg together with CYP3A4 blockade. Corrected QT intervals (QTc) were calculated using Fridericia's correction and a linear individual correction method. Analyses of 24-hour average QTc, time-matched baseline-corrected QTc, and time-matched placebo-subtracted QTc intervals indicate that fesoterodine at doses of 4 and 28 mg/day did not prolong the QT interval. The sensitivity of the study was confirmed by positive QTc prolongation by moxifloxacin.

In this study, conducted in subjects aged 44 to 65 years, Toviaz was associated with an increase in heart rate that correlates with increasing dose. When compared to placebo, the mean increase in heart rate associated with fesoterodine 4 mg/day and fesoterodine 28 mg/day was 3 beats/minute and 11 beats/minute, respectively.

In the two, phase 3, placebo-controlled studies in adult in patients with overactive bladder, the mean increases in heart rate compared to placebo were 3-4 beats/minute in the fesoterodine 4 mg/day group and 3-5 beats/minute in the fesoterodine 8 mg/day group.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

After oral administration, fesoterodine is well absorbed. Due to rapid and extensive hydrolysis by nonspecific esterases to its active metabolite 5-hydroxymethyl tolterodine, fesoterodine cannot be detected in plasma. Bioavailability of the active metabolite is 52%. After single or multiple-dose oral administration of fesoterodine in doses from 4 mg to 28 mg, plasma concentrations of the active metabolite are proportional to the dose. Maximum plasma levels are reached after approximately 5 hours. No accumulation occurs after multiple-dose administration.

A Summary of pharmacokinetic parameters for the active metabolite after a single dose of Toviaz 4 mg and 8 mg in extensive and poor metabolizers of CYP2D6 is provided in Table 8.

Table 8: Summary of Geometric Mean [CV] Pharmacokinetic Parameters for the Active Metabolite After a Single Dose of Toviaz 4 mg and 8 mg in Extensive and Poor CYP2D6 Metabolizers

	Toviaz 4 mg		Toviaz 8 mg	
Parameter	**EM (N=16)**	**PM (N=8)**	**EM (N=16)**	**PM (N=8)**
C_{max} (ng/mL)	1.89 [43%]	3.45 [54%]	3.98 [28%]	6.90 [39%]
$AUC_{0\text{-}tz}$ (ng*h/mL)	21.2 [38%]	40.5 [31%]	45.3 [32%]	88.7 [36%]
t_{max} (h)[a]	5 [2-6]	5 [5-6]	5 [3-6]	5 [5-6]
$t_{½}$ (h)	7.31 [27%]	7.31 [30%]	8.59 [41%]	7.66 [21%]

EM = extensive CYP2D6 metabolizer, PM = poor CYP2D6 metabolizer, CV = coefficient of variation; C_{max} = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}tz}$ = area under the concentration time curve from zero up to the last measurable plasma concentration, t_{max} = time to reach C_{max}, $t_{½}$ = terminal half-life

[a]Data presented as median (range)

Effect of Food

There is no clinically relevant effect of food on the pharmacokinetics of fesoterodine. In a study of the effects of food on the pharmacokinetics of fesoterodine in 16 healthy male volunteers, concomitant food intake increased the active metabolite of fesoterodine AUC by approximately 19% and C_{max} by 18% *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Distribution

Plasma protein binding of the active metabolite is low (approximately 50%) and is primarily bound to albumin and alpha-1-acid glycoprotein. The mean steady-state volume of distribution following intravenous infusion of the active metabolite is 169 L.

Metabolism

After oral administration, fesoterodine is rapidly and extensively hydrolyzed to its active metabolite. The active metabolite is further metabolized in the liver to its carboxy, carboxy-N-desisopropyl, and N-desisopropyl metabolites via two major pathways involving CYP2D6 and CYP3A4. None of these metabolites contribute significantly to the antimuscarinic activity of fesoterodine.

Variability in CYP2D6 Metabolism

A subset of individuals (approximately 7% of Caucasians and approximately 2% of African Americans) are poor metabolizers for CYP2D6. C_{max} and AUC of the active metabolite are increased 1.7- and 2-fold, respectively, in CYP2D6 poor metabolizers, as compared to extensive metabolizers.

Excretion

Hepatic metabolism and renal excretion contribute significantly to the elimination of the active metabolite. After oral administration of fesoterodine, approximately 70% of the administered dose was recovered in urine as the active metabolite (16%), carboxy metabolite (34%), carboxy-N-desisopropyl metabolite (18%), or N-desisopropyl metabolite (1%), and a smaller amount (7%) was recovered in feces.

The terminal half-life of the active metabolite is approximately 4 hours following an intravenous administration. The apparent terminal half-life following oral administration is approximately 7 hours.

Pharmacokinetics in Specific Populations

Geriatric Patients

Following a single 8 mg oral dose of fesoterodine, the mean (±SD) AUC and C_{max} for the active metabolite 5-hydroxymethyl tolterodine in 12 elderly men (mean age 67 years) were 51.8 ± 26.1 h*ng/mL and

3.8 ± 1.7 ng/mL, respectively. In the same study, the mean (±SD) AUC and C_{max} in 12 young men (mean age 30 years) were 52.0 ± 31.5 h*ng/mL and 4.1 ± 2.1 ng/mL, respectively. The pharmacokinetics of fesoterodine were not significantly influenced by age *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Pediatric Patients
In pediatric patients, from 6 years to 17 years of age with NDO weighing 35 kg with CYP2D6 extensive metabolizer status receiving Toviaz tablets, the mean values of apparent oral clearance, volume of distribution and absorption rate constant of 5-HMT are estimated to be approximately 72 L/h, 68 L and 0.09 h-1, respectively. The T_{max} and half-life of 5-HMT are estimated to be approximately 2.55 h and 7.73 h, respectively. Like adults, the 5-HMT exposures in CYP2D6 poor metabolizers was estimated to be approximately 2-fold higher compared with extensive metabolizers.

The post-hoc estimates of steady-state exposures of 5-HMT in NDO patients weighing greater than 25 kg following Toviaz 4 mg and 8 mg tablets once daily are summarized in Table 9.

Table 9: Summary of Geometric Mean [%CV] Pharmacokinetic Parameters for the Active Metabolite After Steady-State Dosing of Fesoterodine in Pediatric Patients With NDO, Ages 6-17 Years Weighing Greater Than 25 kg

Dosage	N	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)
4 mg once daily	32	4.88 (48.2)	59.1 (51.7)
8 mg once daily	39	8.47 (41.6)	103 (46.2)

CV = coefficient of variation; $C_{max,ss}$ = steady-state maximum plasma concentration, $AUC_{tau,ss}$ = steady-state area under the concentration time curve over the 24-hour dosing interval, N = number of patients with PK data

Gender
Following a single 8 mg oral dose of fesoterodine, the mean (±SD) AUC and C_{max} for the active metabolite 5-hydroxymethyl tolterodine in 12 elderly men (mean age 67 years) were 51.8 ± 26.1 h*ng/mL and 3.8 ± 1.7 ng/mL, respectively. In the same study, the mean (±SD) AUC and C_{max} in 12 elderly women (mean age 68 years) were 56.0 ± 28.8 h*ng/mL and 4.6 ± 2.3 ng/mL, respectively. The pharmacokinetics of fesoterodine were not significantly influenced by gender.

Race
The effects of Caucasian or Black race on the pharmacokinetics of fesoterodine were examined in a study of 12 Caucasian and 12 Black African young male volunteers. Each subject received a single oral dose of 8 mg fesoterodine. The mean (±SD) AUC and C_{max} for the active metabolite 5-hydroxymethyl tolterodine in Caucasian males were 73.0 ± 27.8 h*ng/mL and 6.1 ± 2.7 ng/mL, respectively. The mean (±SD) AUC and C_{max} in Black males were 65.8 ± 23.2 h*ng/mL and 5.5 ± 1.9 ng/mL, respectively. The pharmacokinetics of fesoterodine were not significantly influenced by race.

Renal Impairment
In patients with mild or moderate renal impairment (CL_{CR} ranging from 30-80 mL/min), C_{max} and AUC of the active metabolite are increased up to 1.5- and 1.8-fold, respectively, as compared to healthy subjects. In patients with severe renal impairment (CL_{CR} <30 mL/min), C_{max} and AUC are increased 2.0- and 2.3-fold, respectively *[see Use in Specific Populations (8.6) and Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*.

Hepatic Impairment
In patients with moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment, C_{max} and AUC of the active metabolite are increased 1.4- and 2.1-fold, respectively, as compared to healthy subjects.

Subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) have not been studied *[see Use in Specific Populations (8.7) and Dosage and Administration (2.4)]*.

Drug-Drug Interactions

Drugs Metabolized by Cytochrome P450
At therapeutic concentrations, the active metabolite of fesoterodine does not inhibit CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, or 3A4, or induce CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, or 3A4 *in vitro [see Drug Interactions (7.5)]*.

CYP3A4 Inhibitors
Following blockade of CYP3A4 by coadministration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole 200 mg twice a day for 5 days, C_{max} and AUC of the active metabolite of fesoterodine increased 2.0- and 2.3-fold, respectively, after oral administration of Toviaz 8 mg to CYP2D6 extensive metabolizers. In CYP2D6 poor metabolizers, C_{max} and AUC of the active metabolite of fesoterodine increased 2.1- and 2.5-fold, respectively, during coadministration of ketoconazole 200 mg twice a day for 5 days. C_{max} and AUC were 4.5-and 5.7-fold higher, respectively, in subjects who were CYP2D6 poor metabolizers and taking ketoconazole compared to subjects who were CYP2D6 extensive metabolizers and not taking ketoconazole. In a separate study coadministering fesoterodine with ketoconazole 200 mg once a day for 5 days, the C_{max} and AUC values of the active metabolite of fesoterodine were increased 2.2-fold in CYP2D6 extensive metabolizers and 1.5- and 1.9-fold, respectively, in CYP2D6 poor metabolizers. C_{max} and AUC were 3.4- and 4.2-fold higher, respectively, in subjects who were CYP2D6 poor metabolizers and taking ketoconazole compared to subjects who were CYP2D6 extensive metabolizers and not taking ketoconazole.

There is no clinically relevant effect of moderate CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of fesoterodine. In a drug-drug interaction study evaluating the coadministration of the moderate CYP3A4 inhibitor fluconazole 200 mg twice a day for 2 days, a single 8 mg dose of fesoterodine was administered 1 hour following the first dose of fluconazole on day 1 of the study. The average (90% confidence interval) for the increase in C_{max} and AUC of the active metabolite of fesoterodine was approximately 19% (11% - 28%) and 27% (18% - 36%) respectively.

The effect of weak CYP3A4 inhibitors (e.g. cimetidine) was not examined; it is not expected to be in excess of the effect of moderate inhibitors *[see Drug Interactions (7.2) and Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*.

CYP3A4 Inducers
Following induction of CYP3A4 by coadministration of rifampicin 600 mg once a day, C_{max} and AUC of the active metabolite of fesoterodine decreased by approximately 70% and 75%, respectively, after oral administration of Toviaz 8 mg. The terminal half-life of the active metabolite was not changed.

Induction of CYP3A4 may lead to reduced plasma levels. No dosing adjustments are recommended in the presence of CYP3A4 inducers *[see Drug Interactions (7.3)]*.

CYP2D6 Inhibitors
The interaction with CYP2D6 inhibitors was not studied. In poor metabolizers for CYP2D6, representing a maximum CYP2D6 inhibition, C_{max} and AUC of the active metabolite are increased 1.7- and 2-fold, respectively *[see Drug Interactions (7.4)]*.

Oral Contraceptives
Thirty healthy female subjects taking an oral contraceptive containing 0.03 mg ethinyl estradiol and 0.15 mg levonorgestrel were evaluated in a 2-period cross-over study. Each subject was randomized to receive concomitant administration of either placebo or fesoterodine 8 mg once daily on days 1 - 14 of hormone cycle for 2 consecutive cycles. Pharmacokinetics of ethinyl estradiol and levonorgestrel were assessed on day 13 of each cycle. Fesoterodine increased the AUC and C_{max} of ethinyl estradiol by 1 – 3% and decreased the AUC and C_{max} of levonorgestrel by 11 – 13% *[see Drug Interactions (7.6)]*.

Warfarin
In a cross-over study in 14 healthy male volunteers (18-55 years), a single oral dose of warfarin 25 mg was given either alone or on day 3 of once daily dosing for 9 days with fesoterodine 8 mg. Compared to warfarin alone dosing, the C_{max} and AUC of S-warfarin were lower by ~ 4 %, while the C_{max} and AUC of R-warfarin were lower by approximately 8 % and 6% for the coadministration, suggesting absence of a significant pharmacokinetic interaction.

There were no statistically significant changes in the measured pharmacodynamic parameters for anticoagulant activity of warfarin (INR_{max}, AUC_{INR}), with only a small decrease noted in INR_{max} of ~ 3 % with the co-administration relative to warfarin alone. INR versus time profiles across individual subjects in the study suggested some differences following co-administration with fesoterodine, although there was no definite trend with regard to the changes noted *[see Drug Interactions (7.7)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity
No evidence of drug-related carcinogenicity was found in 24-month studies with oral administration to mice and rats. The highest tolerated doses in mice (females 45 to 60 mg/kg/day, males 30 to 45 mg/kg/day) correspond to 11 to 19 times (females) and 4 to 9 times (males) the estimated human AUC values reached with fesoterodine 8 mg, which is the Maximum Recommended Human Dose (MRHD). In rats, the highest tolerated dose (45 to 60 mg/kg/day) corresponds to 3 to 8 times (females) and 3 to 14 times (males) the estimated human AUC at the MRHD.

Mutagenesis
Fesoterodine was not mutagenic or genotoxic *in vitro* (Ames tests, chromosome aberration tests) or *in vivo* (mouse micronucleus test).

Impairment of Fertility
Fesoterodine had no effect on male reproductive function or fertility at doses up to 45 mg/kg/day in mice. At 45 mg/kg/day, a lower number of corpora lutea, implantation sites and viable fetuses was observed in female mice administered fesoterodine for 2-weeks prior to mating and continuing through day 7 of gestation. The maternal No-Observed-Effect Level (NOEL) and the NOEL for effects on reproduction and early embryonic development were both 15 mg/kg/day. At the NOEL, the systemic exposure, based on AUC, was 0.6 to 1.5 times higher in mice than in humans at the MRHD, whereas based on peak plasma concentrations, the exposure in mice was 5 to 9 times higher.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adult Overactive Bladder

The efficacy of Toviaz extended-release tablets was evaluated in two, Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week studies for the treatment of overactive bladder with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and urinary frequency. Entry criteria required that patients have symptoms of overactive bladder for ≥6-months duration, at least 8 micturitions per day, and at least 6 urinary urgency episodes or 3 urge incontinence episodes per 3-day diary period. Patients were randomized to a fixed dose of Toviaz 4 or 8 mg/day or placebo. In one of these studies, 290 patients were randomized to an active control arm (an oral antimuscarinic agent). For the combined studies, a total of 554 patients received placebo, 554 patients received Toviaz 4 mg/day, and 566 patients received Toviaz 8 mg/day. The majority of patients were Caucasian (91%) and female (79%) with a mean age of 58 years (range 19-91 years).

The primary efficacy endpoints were the mean change in the number of urge urinary incontinence episodes per 24 hours and the mean change in the number of micturitions (frequency) per 24 hours. An important secondary endpoint was the mean change in the voided volume per micturition.

Results for the primary endpoints and for mean change in voided volume per micturition from the two 12-week clinical studies of Toviaz are reported in Table 10.

Table 10: Mean Baseline and Change From Baseline to Week 12 for Urge Urinary Incontinence Episodes, Number of Micturitions, and Volume Voided per Micturition

	Study 1			Study 2		
Parameter	**Placebo N=279**	**Toviaz 4mg/day N=265**	**Toviaz 8mg/day N=276**	**Placebo N=266**	**Toviaz 4mg/day N=267**	**Toviaz 8mg/day N=267**
Number of urge incontinence episodes per 24 hours[a]						
Baseline	3.7	3.8	3.7	3.7	3.9	3.9
Change from baseline	-1.20	-2.06	-2.27	-1.00	-1.77	-2.42
p-value vs. placebo	-	0.001	<0.001	-	<0.003	<0.001
Number of micturitions per 24 hours						
Baseline	12.0	11.6	11.9	12.2	12.9	12.0
Change from baseline	-1.02	-1.74	-1.94	-1.02	-1.86	-1.94
p-value vs. placebo	-	<0.001	<0.001	-	0.032	<0.001
Voided volume per micturition (mL)						
Baseline	150	160	154	159	152	156
Change from baseline	10	27	33	8	17	33
p-value vs. placebo	-	<0.001	<0.001	-	0.150	<0.001

vs. = versus

[a] Only those patients who were urge incontinent at baseline were included for the analysis of number of urge incontinence episodes per 24 hours: In Study 1, the number of these patients was 211, 199, and 223 in the placebo, Toviaz 4 mg/day and Toviaz 8 mg/day groups, respectively. In Study 2, the number of these patients was 205, 228, and 218, respectively.

Figures 1-4: The following figures show change from baseline over time in number of micturitions and urge urinary incontinence episodes per 24 h in the two studies.

Figure 1: Change in Number of Micturitions per 24 h (Study 1)

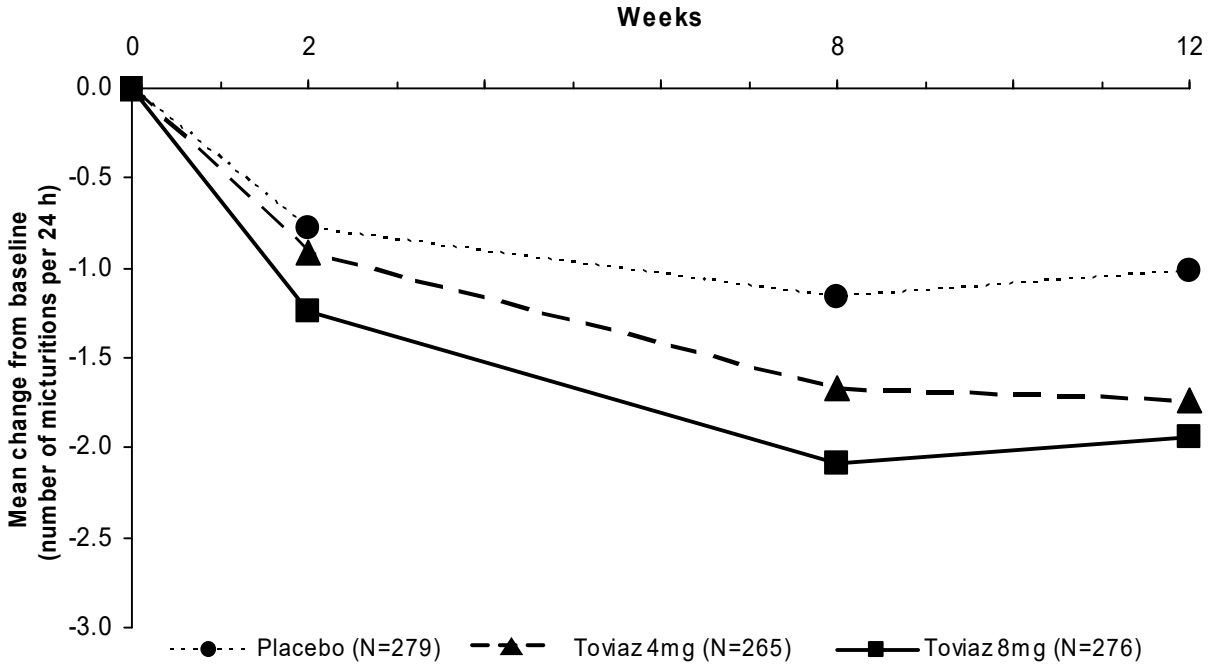


Figure 2: Change in Urge Incontinence Episodes per 24 h (Study 1)

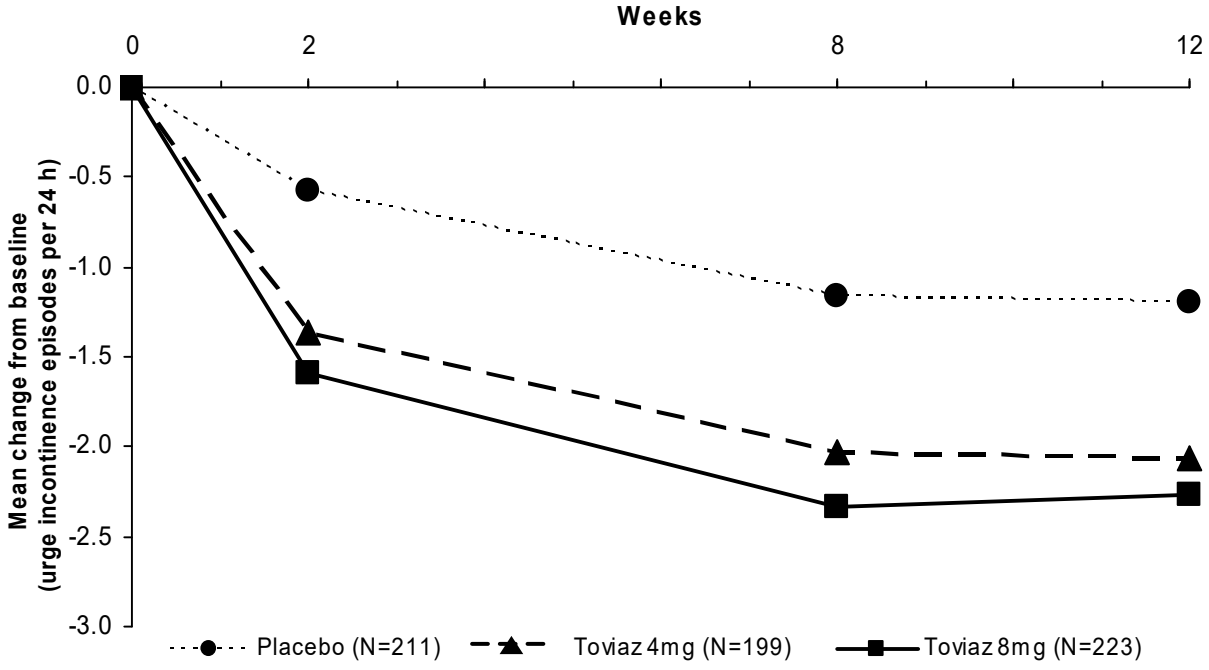


Figure 3: Change in Number of Micturitions per 24 h (Study 2)

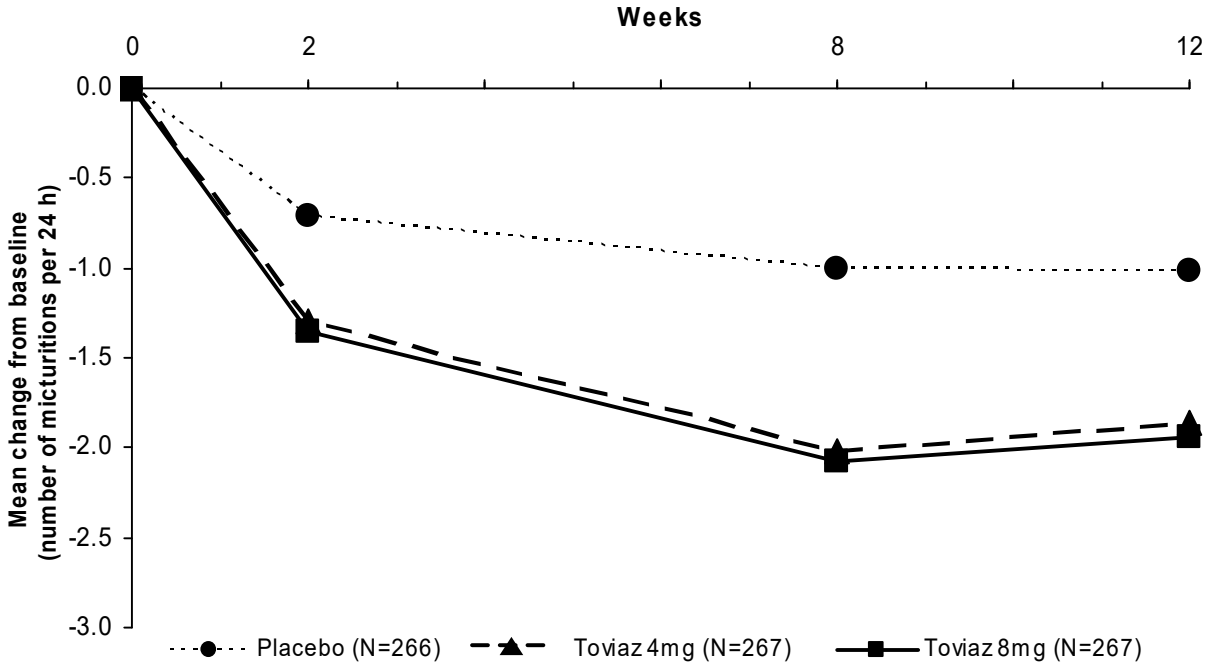
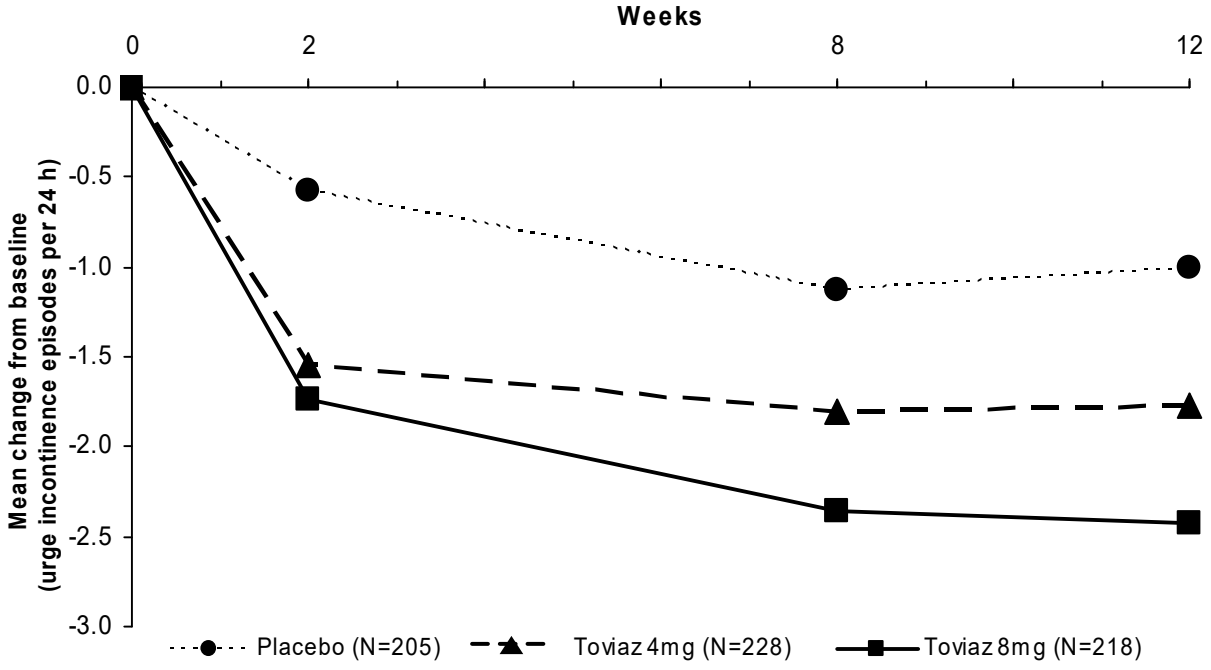


Figure 4: Change in Urge Incontinence Episodes per 24 h (Study 2)



A reduction in number of urge urinary incontinence episodes per 24 hours was observed for both doses as compared to placebo as early as two weeks after starting Toviaz therapy.

14.2 Pediatric Neurogenic Detrusor Overactivity

The efficacy of Toviaz was evaluated in Study 3 (NCT01557244), a Phase 3, randomized, open-label study consisting of a 12-week efficacy phase followed by a 12-week safety extension phase in pediatric patients from 6 years to 17 years of age. Two cohorts were studied. Cohort 1 (patients weighing greater than 25 kg) received a fixed dose of Toviaz 4 mg or Toviaz 8 mg tablets orally once daily, or once daily. In the safety extension phase, patients randomized to the active comparator were switched to Toviaz 4 mg or Toviaz 8 mg once daily. For study inclusion, patients were required to have stable neurological disease and clinically or urodynamically-demonstrated NDO. Cohort 2 patients weighing less than 25 kg received an investigational fesoterodine formulation.

During the 12-week efficacy phase, 124 patients (69 males and 55 females) were randomized to receive Toviaz 4 mg (N=42), Toviaz 8 mg (N=42), or active comparator (N=40) orally once daily. The majority of patients were Caucasian (52%) or Asian (44%) with a mean age of 11 years (range 6 years to 17 years) and a mean weight of 42.8 kg (range 25.1 to 96.0 kg).

Primary Endpoint

The primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in maximum cystometric bladder capacity (MCBC) at Week 12.

Treatment with Toviaz 4 mg or 8 mg daily resulted in improvements from baseline to Week 12 in the primary efficacy endpoint, MCBC, for pediatric patients, with numerically higher changes from baseline for Toviaz 8 mg daily than for Toviaz 4 mg daily.

Results for the primary endpoint MCBC are reported in Table 11.

Table 11: Mean Baseline and Change From Baseline to Week 12 for Maximum Cystometric Bladder Capacity (mL) in Pediatric NDO Patients Receiving Toviaz 4 mg or Toviaz 8 mg and Weighing More Than 25 kg in Study 3

	Toviaz 4 mg	**Toviaz 8 mg**
N	41	41
Baseline	195.1	173.3
Change from baseline (95% CI)[†]	58.1 (28.8, 87.4)	83.4 (54.2, 112.5)

CI = confidence interval

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.

N is the number of patients who took at least one dose and provided a valid value for MCBC at baseline.

[†] Least squares mean change and 95% CI are based on an analysis of covariance model with terms for treatment group, baseline maximum cystometric bladder capacity and baseline weight. Last observation carried forward/baseline observation carried forward was used for imputing missing values at Week 12.

Secondary Endpoints

Results for other urodynamic secondary efficacy endpoints and selected secondary efficacy endpoints derived from patient urinary diaries are reported in Tables 12 and 13, respectively.

Table 12: Summary of Baseline and Change From Baseline to Week 12 in Secondary Urodynamic Endpoints in Pediatric NDO Patients Weighing Greater Than 25 kg in Study 3

	Toviaz 4 mg	Toviaz 8 mg
Detrusor pressure at maximum bladder capacity (cmH_2O)		
N	40	41
Baseline	26.5	27.2
Change from Baseline (95% CI)†	-2.9 (-7.6, 1.9)	-1.6 (-6.3, 3.1)
Number and percentage of patients with IDC at Baseline but not at Week 12 (n (%))		
N	41	41
n (%)	9 (22.0)	18 (43.9)
Bladder volume at first IDC (mL)		
N	26	36
Baseline	88.6	88.5
Change from Baseline (95% CI)†	30.5 (2.4, 58.6)	26.1 (2.2, 49.9)
Bladder compliance (mL/cmH20)		
N	40	40
Baseline	13.8	10.1
Change from Baseline (95% CI)†	6.4 (-0.5, 13.3)	5.4 (-1.5, 12.3)

CI = confidence interval; IDC = involuntary detrusor contractions

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.

N is the number of patients who took at least one dose and provided valid endpoint data at baseline .

† Least squares mean change and 95% CI are based on an analysis of covariance model with terms for treatment group, baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight. Last observation carried forward/baseline observation carried forward was used for imputing missing values at Week 12.

Table 13: Mean Baseline and Change From Baseline to Week 12 in Selected Secondary Bladder-Diary Endpoints in Pediatric NDO Patients Weighing Greater Than 25 kg in Study 3

	Toviaz 4 mg	Toviaz 8 mg
Number of incontinence episodes per 24 hours§		
N	33	33
Baseline	2.8	2.7
Change from Baseline (95% CI)†	-0.5 (-0.9, 0.0)	-0.9 (-1.4, -0.4)
Maximum catheterized urine volume per 24 hours (mL)		
N	36	32
Baseline	222.5	164.7
Change from Baseline (95% CI)†	31.6 (-9.3, 72.6)	51.0 (8.1, 93.8)

CI = confidence interval

Baseline is defined as the last available measurement prior to the start of treatment.

N is the number of patients who took at least one dose and provided valid endpoint data at baseline.

§ Only patients with >0 incontinence episodes at baseline are included.

† Least squares mean change and 95% CI are based on an analysis of covariance model with terms for treatment group, baseline (for the endpoint being analyzed) and baseline weight. Last observation carried forward/baseline observation carried forward was used for imputing missing values at Week 12.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Toviaz (fesoterodine fumarate) extended-release tablets 4 mg are light blue, oval, biconvex, film-coated, and engraved with “FS” on one side. They are supplied as follows:

Bottles of 30	NDC 0069-0242-30

Toviaz (fesoterodine fumarate) extended-release tablets 8 mg are blue, oval, biconvex, film-coated, and engraved with “FT” on one side. They are supplied as follows:

Bottles of 30	NDC 0069-0244-30

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted between 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-Approved Patient Labeling (Patient Information).

Angioedema
Inform patients and/or their caregivers that Toviaz may cause angioedema, which could result in life-threatening airway obstruction. Advise patients and/or their caregivers to promptly discontinue Toviaz and seek immediate medical attention if they experience edema of the lips, tongue or laryngopharynx, or difficulty breathing.

Antimuscarinic Effects
Inform patients that Toviaz, like other antimuscarinic agents, may produce clinically significant adverse effects related to antimuscarinic pharmacological activity including constipation and urinary retention. Toviaz, like other antimuscarinics, may be associated with blurred vision, therefore, patients should be advised to exercise caution in decisions to engage in potentially dangerous activities until the drug’s effects on the patient have been determined. Heat prostration (due to decreased sweating) can occur when Toviaz, like other antimuscarinic drugs, is used in a hot environment.

Alcohol
Patients should also be informed that alcohol may enhance the drowsiness caused by Toviaz, like other anticholinergic agents.

This product’s labeling may have been updated. For the most recent prescribing information, please visit www.pfizer.com.



Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10017

LAB-0381-17.0

Patient Information
TOVIAZ® (TOH-vee-as)
(fesoterodine fumarate)
extended-release tablets, for oral use

Read the Patient Information that comes with TOVIAZ before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is TOVIAZ?

TOVIAZ is a prescription medicine used:

- in adults to treat symptoms of a condition called overactive bladder (OAB), including urge urinary incontinence (leaking or wetting accidents due to a strong need to urinate), urinary urgency (having a strong need to urinate right away), or urinary frequency (having to urinate too often).
- in children 6 years of age and older with a body weight greater than 55 pounds (25 kg) to treat neurogenic detrusor overactivity (NDO). TOVIAZ is used to increase the amount of urine your bladder can hold and reduce urine leakage.

It is not known if TOVIAZ is safe and effective in children younger than 6 years of age or with a body weight 55 pounds (25-kg) or less.

Who should not take TOVIAZ?

Do not take TOVIAZ if you:

- are allergic to TOVIAZ or any of its ingredients. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients.
- are allergic to tolterodine tartrate tablets or tolterodine tartrate extended-release capsules.
- are not able to empty your bladder (urinary retention).
- have delayed or slow emptying of your stomach (gastric retention).
- have an eye problem called uncontrolled narrow-angle glaucoma.

Before you take TOVIAZ, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have problems emptying your bladder or you have a weak urine stream.
- have any stomach or intestinal problems, or problems with constipation.
- are receiving treatment for an eye problem called narrow-angle glaucoma.
- have a condition called Myasthenia Gravis.
- have kidney problems.
- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if TOVIAZ will harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TOVIAZ passes into your breast milk. You should talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while taking TOVIAZ.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal products. TOVIAZ may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how TOVIAZ works. Especially tell your healthcare provider if you are taking antimuscarinic, antibiotics, or antifungal medicines.

Know all the medicines you take. Keep a list of them with you to show your healthcare provider and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I take TOVIAZ?

- Take TOVIAZ exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Your healthcare provider may lower your dose of TOVIAZ if you are an adult with severe kidney problems.
- Your healthcare provider may lower or stop your dose of TOVIAZ if you are a child 6 years of age and older with a body weight greater than 77 pounds (35 kg) and have severe kidney problems or are taking certain medicines.
- Take TOVIAZ with liquid and swallow the tablet whole. Do not chew, divide, or crush the tablet.
- Take TOVIAZ with or without food.
- If you miss a dose of TOVIAZ, begin taking TOVIAZ again the next day. Do not take 2 doses of TOVIAZ in the same day.
- If you take too much TOVIAZ, call your healthcare provider or go to an emergency department right away.

What should I avoid while taking TOVIAZ?

- TOVIAZ can cause blurred vision, dizziness, and drowsiness. Do not drive, operate machinery, or do other dangerous activities until you know how TOVIAZ affects you.
- Use caution in hot environments. Decreased sweating and severe heat illness can happen when medicines such as TOVIAZ are used in a hot environment.
- Drinking alcohol while taking medicines such as TOVIAZ may cause increased drowsiness.

What are the possible side effects of TOVIAZ?

TOVIAZ may cause serious side effects, including:

- **serious allergic reactions**. Symptoms of a serious allergic reaction may include swelling of the face, lips, throat, or tongue. If you have any of these symptoms, you should stop taking TOVIAZ and get emergency medical help right away.
- **inability to empty bladder (urinary retention).** TOVIAZ may increase your chances of not being able to empty your bladder if you have bladder outlet obstruction. Tell your healthcare provider right away if you are unable to empty your bladder.
- **central nervous system (CNS) effects.** Talk to your healthcare provider right away if you get any of these side effects: headache, dizziness, and drowsiness.
- **worsening of Myasthenia Gravis symptoms.**

The most common side effects of TOVIAZ in adults include:

- dry mouth
- constipation

The most common side effects of TOVIAZ in children 6 years of age and older include:

• diarrhea	• dry mouth	• stomach pain	• weight gain
• urinary tract infection	• constipation	• nausea	• headache

Talk to your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all the possible side effects of TOVIAZ. Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store TOVIAZ?

- Store TOVIAZ at room temperature between 68° to 77°F (20° to 25°C).
- Protect the medicine from moisture by keeping the bottle closed tightly.
- Keep TOVIAZ and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of TOVIAZ.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use TOVIAZ for a condition for which it was not prescribed. Do not give TOVIAZ to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TOVIAZ that is written for health professionals.

What are the ingredients in TOVIAZ?

Active ingredient: fesoterodine fumarate.
Inactive ingredients: glyceryl behenate, hypromellose, indigo carmine aluminum lake, lactose monohydrate, soya lecithin, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and xylitol.

This product's labeling may have been updated. For the most recent full prescribing information, please visit www.pfizer.com.

Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc.
New York, NY 10017

LAB-0382-13.0
For more information, go to www.TOVIAZ.com or call 1-877-9-TOVIAZ (1-877)-986-8429.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 6/2021

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

Date of Superseded CDS: [redacted]-[redacted]-20[redacted]

FESOTERODINE FUMARATE

(SUSTAINED RELEASE) TABLETS

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

以下，非開示のためCDS 2～22頁は削除

販売名	トビエース®錠4 mg トビエース®錠8 mg	デトルシトール®カプセル2 mg デトルシトール®カプセル4 mg	ベシケア®錠2.5 mg ベシケア®錠5 mg	ベシケア®OD錠2.5 mg ベシケア®OD錠5 mg	ウリトス®錠0.1 mg ウリトス®OD錠0.1 mg	ポラキス®錠1 ポラキス®錠2 ポラキス®錠3	バップフォー®錠10 バップフォー®錠20 バップフォー®細粒2%	ベタニス®錠25mg ベタニス®錠50mg
一般名	フェソテロジンフマル酸塩	トルテロジン酒石酸塩	コハク酸ソリフェナシン	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	プロピベリン塩酸塩	ミラベグロン
会社名	ファイザー株式会社	ヴィアトリス製薬株式会社	アステラス製薬株式会社	アステラス製薬株式会社	杏林製薬株式会社	クリニジェン株式会社	大鵬薬品工業株式会社	アステラス製薬株式会社
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 ○神経因性膀胱における排尿管理	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	下記疾患又は状態における頻尿、尿意切迫感、尿失禁 神経因性膀胱 不安定膀胱（無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態）	○下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁 神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎） ○過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
作成・改訂年月	202X年X月改訂（第2版、効能変更）	2021年9月改訂（第2版）	2020年11月改訂（第2版）	2019年8月改訂（第1版）	2020年6月改訂（第1版）	2021年2月改訂（第12版）	2021年7月改訂（第2版）	2021年8月改訂（第2版）

VIATRIS

＊2021年9月改訂（第2版）
2019年5月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：2年

過活動膀胱治療剤
徐放性トルテロジン酒石酸塩カプセル

日本標準商品分類番号
87259

処方箋医薬品注）

デトルシトール®カプセル 2mg
デトルシトール®カプセル 4mg

Detrusitol® capsules

	2mg	4mg
承認番号	21800AMY10088	21800AMY10089
販売開始	2006年6月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 尿閉（慢性尿閉に伴う溢流性尿失禁を含む）を有する患者［尿閉が更に悪化するおそれがある。］［8.1、11.1.2参照］

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、症状を悪化させるおそれがある。］

2.3 重篤な心疾患のある患者［抗コリン作用により、症状を増悪させるおそれがある。また、過量投与にてQT間隔の延長がみられている。］［13.1参照］

2.4 麻痺性イレウスのある患者［抗コリン作用により胃腸管の緊張、運動性は抑制され、胃腸管内容物の移動は遅延するため、麻痺性イレウスの患者では、胃腸管内容物の停滞により閉塞状態が強められるおそれがある。］

2.5 胃アトニー又は腸アトニーのある患者［抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。］

2.6 重症筋無力症の患者［抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。］

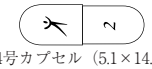
2.7 本剤の成分あるいはフェソテロジンフマル酸塩に対して過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	デトルシトールカプセル 2mg	デトルシトールカプセル 4mg
有効成分	1カプセル中 トルテロジン酒石酸塩 2.00mg	1カプセル中 トルテロジン酒石酸塩 4.00mg
添加剤	エチルセルロース、オレイン酸、精製白糖、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トウモロコシデンプン又はパレイショデンプン、ヒプロメロース（カプセル本体） 青色2号、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム	エチルセルロース、オレイン酸、精製白糖、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トウモロコシデンプン又はパレイショデンプン、ヒプロメロース（カプセル本体） 青色2号、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

含量	外形・大きさ（mm）	識別コード	色調等
2.00mg	 4号カプセル（5.1×14.4）	✗2	頭部・胴部：青緑色 徐放カプセル
4.00mg	 3号カプセル（5.6×15.6）	✗4	頭部・胴部：青色 徐放カプセル

4．効能又は効果

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 過活動膀胱と類似した症状を示す尿路感染症、尿路結石、前立腺癌、膀胱癌等の疾患を有する場合は、その治療を行うこと。［8.1-8.3参照］

5.2 前立腺肥大症における過活動膀胱の症状は、前立腺肥大症の治療により消失又は軽減することがあるので、前立腺肥大症の治療を優先すること。［8.2参照］

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。

6．用法及び用量

通常、成人にはトルテロジン酒石酸塩として4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

腎障害がある患者、肝障害がある患者、又はマクロライド系抗生物質及びアゾール系抗真菌薬等のチトクロムP450分子種（CYP3A4）阻害薬を併用している患者においては、トルテロジン酒石酸塩として2mgを1日1回経口投与する。［9.2、9.3、10.2参照］

8．重要な基本的注意

8.1 慢性尿閉に伴う溢流性尿失禁の患者では、過活動膀胱の症状と類似した症状を示すことがあるため、溢流性尿失禁等の症状が疑われた場合には鑑別のため必要に応じて、投与前に尿流動態検査等を実施すること。［2.1、5.1参照］

8.2 尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁等の症状は、尿路感染症、尿路結石、前立腺癌、膀胱癌、前立腺肥大症等の疾患が原因となっている場合もあるので、問診及び尿検査等によりこれらの疾患を出来るだけ特定し、必要に応じて泌尿器科専門的検査を実施すること。［5.1、5.2参照］

8.3 本剤の服用中に尿検査等を適宜実施し、尿路感染症等の併発の有無を確認することが望ましい。［5.1参照］

8.4 眼調節障害（霧視等）、めまい、眠気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の操作に注意させること。

8.5 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。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 尿閉を発症するおそれのある患者

［11.1.2参照］

9.1.2 排尿困難のある前立腺肥大の患者

排尿困難又は残尿が更に悪化するおそれがある。［11.1.2参照］

9.1.3 胃腸管運動が低下するおそれのある患者

腸管の閉塞を招くおそれがある。

9.1.4 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。

9.1.5 眼圧が調節可能な閉塞隅角緑内障の患者

眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.6 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。

9.1.7 クラスⅠA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者を含むQT延長症候群患者

必要に応じて心電図を測定することが望ましい。QT間隔の更なる延長がみられるおそれがある。［17.3.1参照］

9.1.8 甲状腺機能亢進症の患者

頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。

9.1.9 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。

9.1.10 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。

9.2 腎機能障害患者

トルテロジン及びDD01（薬理活性を有するトルテロジン水酸化代謝物）の血清中濃度が増加する可能性がある。[7.、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

トルテロジン及びDD01の血清中濃度が増加する可能性がある。[7.、16.6.2参照]

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（マウス）において、臨床曝露量を超える高い血清中濃度（AUCで50倍、C_{max}で80倍）において胎児致死作用と催奇形性を示した。

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。

ヒト母乳中への移行の有無は不明である。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ことが報告されている。また授乳期投与試験（マウス）で産児に軽度の体重増加抑制が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤の代謝にはCYP3A4が関与している。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 抗パーキンソン剤 消化性潰瘍治療剤等	口内乾燥、便秘、排尿困難、視力異常等の副作用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 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール ミコナゾール等 シクロスポリン ビンプラスチン等 [7.、16.7.1参照]	トルテロジン及びDD01の血清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CYP3A4阻害作用による。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（血管浮腫を含む）（頻度不明）

11.1.2 尿閉（0.3%）

導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。[2.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	口内乾燥（20.8%）	便秘、消化不良、腹痛	嘔気、鼓腸放屁、下痢、嘔吐	腹部不快感、腹部膨満
精神神経系		頭痛	傾眠、めまい、知覚減退	幻覚[注1)]、健忘[注2)]、失見当識
循環器			心悸亢進、頻脈[注3)]	心電図QT延長
泌尿器			排尿障害、排尿困難、尿失禁、膀胱違和感	
皮膚			皮膚乾燥、発疹	そう痒症
その他		眼球乾燥	味覚倒錯、疲労、口渇、鼻炎、末梢浮腫、視力異常、霧視	潮紅（ほてり、発赤等）

注1）発現した場合はネオスチグミンを投与するなど適切な処置を行うこと。

注2）本剤を服用した際に一過性記憶喪失等が発現したとの報告[1,2]があるので、健忘等が発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3）発現した場合はβ-アドレナリン遮断薬を投与するなど適切な処置を行うこと。

13. 過量投与

13.1 症状

健康成人（外国人）において、最高用量として水溶液12.8mgを単回投与した際に、最も重い副作用として眼調節障害及び排尿困難が認められた。また、トルテロジン非徐放性製剤8mg（4mg、1日2回）[注)]を4日間反復投与した際に、QT間隔の延長が観察された。[2.3、17.3.1参照]

また、本剤投与により、重篤な中枢性抗コリン作用（例えば幻覚、重度の興奮）、痙攣及び著しい興奮、呼吸不全、頻脈、尿閉、散瞳等があらわれることがある。

注）非徐放性製剤は国内未承認であり、8mgは海外承認用量の2倍に相当する。

13.2 措置方法

次の様な症状に対しては胃洗浄及び活性炭の投与を行い、必要に応じて、以下の処置を行うこと。また、必要に応じて心電図検査を実施すること。

13.2.1 重篤な中枢性抗コリン作用（例えば幻覚、重度の興奮）に対してはネオスチグミンを投与するなど適切な処置を行うこと。

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など適切な処置を行うこと。

13.2.3 呼吸不全に対しては人工呼吸を実施するなど適切な処置を行うこと。

13.2.4 頻脈に対してはβ-アドレナリン遮断薬を投与するなど適切な処置を行うこと。

13.2.5 尿閉に対しては導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

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、暗い部屋に移すなど適切な処置を行うこと。あるいは両方の処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 日本人健康成人における薬物動態（徐放性製剤）

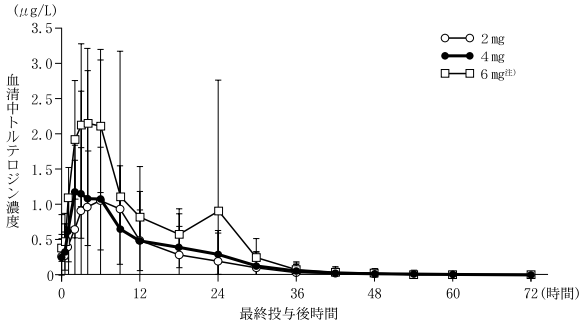
健康成人男女にトルテロジン酒石酸塩4mgを含有する徐放性製剤を24時間毎に反復投与した時のトルテロジン及びDD01の薬物動態パラメータを表に示す。トルテロジン酒石酸塩2、4及び6mg[注)]を徐放性製剤として24時間毎に反復投与した時のトルテロジンの最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は1.12、1.30及び2.87μg/L、血清中濃度曲線下面積（AUC）の平均値は13.0、14.8及び26.7μg・h/L、DD01のC_{max}の平均値は0.76、1.68及び3.34μg/L、AUCの平均値は8.77、19.2及び34.8μg・h/Lであり、投与量に伴って増加した。2、4及び6mgを24時間毎に反復投与した時のトルテロジン及びDD01の血清中濃度推移を図に示す[3)]。

注）本剤の承認用量は1日4mgまでである。

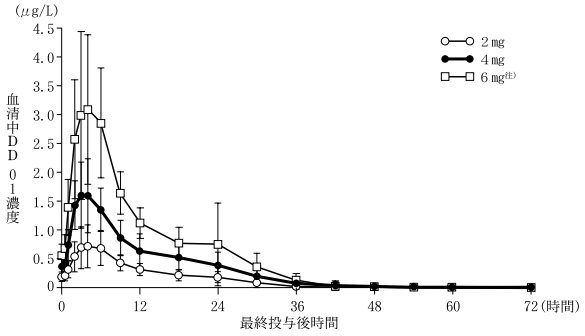
日本人健康成人男女に4mgトルテロジン徐放性製剤反復投与時のトルテロジン及びDD01の薬物動態パラメータ（n＝12、平均値±標準偏差）

トルテロジン				
C_{max}（μg/L）	$AUC_{0\text{-}24}$（μg・h/L）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	CL_{PO}（L/h）
1.30±0.72	14.8±10.2	4.0±1.8	11.3±5.41	265±146
DD01				
C_{max}（μg/L）	$AUC_{0\text{-}24}$（μg・h/L）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	
1.68±0.64	19.2±5.98	4.4±1.5	8.53±2.58	

＜トルテロジン＞



＜DD01＞



日本人健康成人男女にトルテロジン酒石酸塩2、4及び6mgを徐放性製剤として1日1回5日間反復経口投与した後のトルテロジン及びDD01の平均血清中濃度推移（n＝12、平均値±標準偏差）

注）本剤の承認用量は1日4mgまでである。

16.1.2 徐放性製剤と非徐放性製剤との比較

健康成人にて、トルテロジン及びDD01の非結合型血清中濃度（非結合型活性体：薬理活性に寄与する）の合計において、徐放性製剤（4mg、1日1回）投与後のAUCはトルテロジン非徐放性製剤（2mg、1日2回投与）投与後と同等であった[4]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 健康成人にトルテロジン酒石酸塩非徐放性製剤1～4mgを単回経口投与した際に、C_{max}とAUCは投与量に比例した[5]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

徐放性製剤の薬物動態は食事により影響されなかった[6]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 トルテロジンの主な結合蛋白はα_1－酸性糖蛋白質であり、トルテロジン及びDD01のヒト血清中における非結合率はそれぞれ3.7±0.13%及び36±4.0%であった。トルテロジン濃度の全血対血清の比率はトルテロジンで0.6、DD01で0.8であった。トルテロジンの分布容積は、1.28mgを静脈内投与した際に、113Lであった[7～9]（外国人データ）。

16.3.2 組織内分布

雌雄マウスに^{14}C-トルテロジンを4mg/kgにて単回経口投与した後、胆嚢、膀胱、肝臓及び腎臓において高濃度の放射能が認められたが、中枢神経系（脳及び脊髄）及び骨格筋においては低かった。有色マウスを用いた試験では眼球においてメラニンとの結合が認められた[10]。

16.4 代謝

トルテロジンはCYP2D6によりフェニル基5位のメチル基が酸化され、DD01を生成する。トルテロジン及びDD01はCYP3A4により脱アルキル化される。その後、酸化又は脱アルキル化により代謝される。トルテロジン酸及び*N*-脱アルキルトルテロジン酸の尿中回収率はそれぞれ、51±14%及び29±6%であった。PM（CYP2D6活性が欠損又は低い者）における主代謝経路はCYP3A4による*N*-脱アルキル化であると考えられている。

CYP2D6のPMにおいてDD01はほとんど血清中に検出されず、トルテロジンの血清中濃度はEM（CYP2D6活性の正常な者）と比較し高値を示す。DD01はトルテロジンと同程度の薬理活性を持つと考えられるため、トルテロジンとDD01の非結合型血清中濃度の合計（非結合型活性体濃度）が本薬の薬理活性に寄与すると推定される。トルテロジンとDD01の蛋白結合率の違いより、非結合型活性体の主たる構成成分はEMではDD01、PMではトルテロジンである。徐放性製剤及び非徐放性製剤を投与した際のPMにおける非結合型のトルテロジンのAUCはEMにおける非結合型のトルテロジンとDD01のAUCの和と同様であった[4,8,11～13]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-トルテロジン5mg注)を単回経口投与後、尿中及び糞中にそれぞれ77%及び17%の放射能が回収された。尿中には、投与量の1%未満（PMにおいては1.7%）及び7.2%がそれぞれトルテロジン及びDD01として回収された[8,14]（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は1日4mgまでである。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

腎機能障害者［糸球体ろ過速度（イヌリンクリアランス）が30mL/min以下］にトルテロジン酒石酸塩2mgを単回経口投与した時のトルテロジン及びDD01の血清中濃度は、健康成人に比べて2～3倍高値を示し、代謝物（*N*-脱アルキルトルテロジン、トルテロジン酸、*N*-脱アルキルトルテロジン酸、*N*-脱アルキルDD01）の曝露量は10～30倍高値を示した[15]（外国人データ）（非徐放性製剤）。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害者

肝機能障害者（Child-Pugh分類でA又はB）にトルテロジン酒石酸塩2mgを単回経口投与した際の半減期（7.8時間）は健康成人（2～4時間）に比べて延長した。経口投与時のクリアランスは健康成人に比べて低値を示した（肝硬変患者1.0±1.7L/h/kg、健康成人5.7±3.8L/h/kg）[16]（外国人データ）（非徐放性製剤）。[9.3参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者（64～80歳）とそれ以外の健康成人（40歳以下）にトルテロジン酒石酸塩2mgを1日2回反復経口投与した際のトルテロジン及びDD01の血清中濃度推移は類似していた[5,14,17～19]（外国人データ）（非徐放性製剤）。

16.6.4 性差

健康成人男性及び健康成人女性にトルテロジン酒石酸塩2mgを単回経口投与した後、トルテロジン及びDD01のAUCの平均値は男女それぞれトルテロジンにて6.7及び7.8μg・h/L、DD01にて10及び11μg・h/Lであり、類似していた[20]（外国人データ）（非徐放性製剤）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（CYP3A4阻害薬）

PMにおいて1日200mgのケトコナゾール（錠剤及び注射剤は国内未承認）を単回及び反復経口投与した際、それぞれトルテロジン（1日2mg投与）のC_{max}及びAUCは、2及び2.2～2.5倍の値を示した。CYP3A4阻害薬［アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール、ミコナゾール等）、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等）、シクロスポリン、ビンブラスチン等］との併用ではトルテロジンの血清中濃度の上昇が予想される[21]（外国人データ）（非徐放性製剤）。[10.2参照]

16.7.2 フルオキセチン（CYP2D6阻害薬）

1日20mgのフルオキセチン（国内未承認）を反復経口投与にて併用した際、トルテロジン（1日4mg投与）の代謝は阻害され、EM（CYP2D6活性が正常な者）においてトルテロジンのAUCは4.8倍上昇し、PMの薬物動態に類似した。DD01のC_{max}及びAUCは、それぞれ約50%及び約20%減少した。EMにおけるトルテロジン及びDD01の非結合型のAUCの上昇率は25%程度であった[22]（外国人データ）（非徐放性製剤）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際第Ⅲ相試験

尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を主訴とする日本人及び韓国人の過活動膀胱患者を対象に1日4mg投与した二重盲検比較試験の結果、試験全体及び日本人の結果のいずれも、尿失禁回数/週の変化率、1日排尿回数、1回自排尿量の評価項目においてプラセボとの間に統計的な有意差が認められた[23,24]。

排尿記録評価項目の変化（平均値±標準偏差）（日本人・韓国人併合データ）

	投与前	投与12週間後	投与前からの差	プラセボとの比較
1週間当たりの尿失禁回数（回）				
プラセボ群（n＝122）	19.0±15.5	11.4±16.4	-40.9±62.2%注)	p＝0.0031
トルテロジン群（n＝239）	20.3±20.6	9.1±16.9	-58.7±58.3%注)	
1日排尿回数（回）				
プラセボ群（n＝122）	11.1±3.0	9.6±3.0	-1.5±2.5	p＝0.0026
トルテロジン群（n＝239）	11.7±3.6	9.4±3.3	-2.3±2.5	
1回自排尿量（mL）				
プラセボ群（n＝122）	130.7±35.3	145.8±51.1	15.2±35.9	p＝0.0153
トルテロジン群（n＝239）	125.8±38.1	152.7±59.6	26.9±47.5	

注）投与前からの変化率

排尿記録評価項目の変化（平均値±標準偏差）（日本人データ）

	投与前	投与12週間後	投与前からの差	プラセボとの比較
1週間当たりの尿失禁回数（回）				
プラセボ群（n=57）	18.9±15.4	12.5±18.8	-42.9±63.6%[注]	p=0.0009
トルテロジン群（n=114）	19.3±20.2	8.1±19.1	-68.5±39.8%[注]	
1日排尿回数（回）				
プラセボ群（n=57）	11.3±2.9	10.2±3.2	-1.1±2.6	p=0.0020
トルテロジン群（n=114）	11.9±3.0	9.6±2.9	-2.4±2.4	
1回自排尿量（mL）				
プラセボ群（n=57）	125.8±34.0	132.6±47.4	6.8±29.6	p=0.0236
トルテロジン群（n=114）	129.7±38.0	148.9±48.9	19.2±31.4	

注）投与前からの変化率

日本人の過活動膀胱患者を対象に実施したKing's健康質問票（QOL：生活の質）スコアにおいては「排尿の問題の生活への影響」（p=0.0205）、「仕事・家事の制限」（p=0.0382）、「身体的活動の制限」（p=0.0048）、「社会的活動の制限」（p=0.0093）、「個人的な人間関係」（p=0.0278）、「睡眠・活力（エネルギー）」（p=0.0316）、「重症度（対処）の評価」（p=0.0053）及び「症状の重症度」（p=0.0005）において投与後プラセボに対して有意な改善を示した。

本剤を投与された日本人114例において、副作用の発現率は55.3%であった。最も多く認められた副作用は、口内乾燥（36.0%）であった。その他多く認められた副作用は、便秘（10.5%）、腹痛（4.4%）、消化不良（3.5%）、口渇（3.5%）、及び視力異常（3.5%）であった。

17.1.2 国内長期投与試験

尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を主訴とする日本人の過活動膀胱患者188例を対象に1日4mg投与で長期投与試験を行った。1年間の投与を行った145例における有効性を検討した結果、投与前からの尿失禁回数/週の変化率は-77.2%、1日排尿回数は2.6回の減少、1回自排尿量は22.8mLの増加がそれぞれ認められ、有効性は本試験期間を通して維持された。また、King's健康質問票スコアにおいては「心の問題」と「全般的な健康状態に対する印象」を含め、全項目で改善が認められた[25,26]。

排尿記録評価項目の変化（n=145、平均値±標準偏差）

	投与前	投与1年後	投与前からの差
1週間当たりの尿失禁回数（回）	19.5±18.1	5.9±16.3	-77.2±36.0%[注]
1日排尿回数（回）	11.9±3.1	9.3±3.0	-2.6±2.6
1回自排尿量（mL）	124.9±35.2	147.6±51.7	22.8±36.5

注）投与前からの変化率

本剤を投与された日本人188例において、副作用の発現率は54.3%であった。最も多く認められた副作用は、口内乾燥（30.9%）であった。その他多く認められた副作用は、便秘（5.9%）、頭痛（2.7%）、消化不良（2.7%）、及び排尿障害（2.7%）であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人男女被験者（年齢18～55歳、性別及びCYP2D6の遺伝子型（EM・PM）の比率はほぼ均等）48例を対象に、トルテロジン非徐放性製剤4mg/日（2mg、1日2回）、8mg/日（4mg、1日2回）[注]、モキシフロキサシン400mg/日及びプラセボを二重盲検クロスオーバー法により4日間反復投与し、投与4日目の定常状態において12時間（t_{max}時含む）にわたってQT間隔の測定を行った。非徐放性製剤8mg/日（4mg、1日2回）におけるQT間隔への影響は、非徐放性製剤4mg/日（2mg、1日2回）よりも大きかった。PMにおけるトルテロジン投与後のQT間隔の増加はEMより大きい傾向がみられた。なお、心拍数増加の平均は、トルテロジン非徐放性製剤4mg/日（2mg、1日2回）で2.0拍/分、8mg/日（4mg、1日2回）で6.3拍/分、モキシフロキサシン400mg/日で0.5拍/分であった[27]（外国人データ）。[9.1.7、13.1参照]

注）非徐放性製剤は国内未承認であり、8mgは海外承認用量の2倍に相当する。非徐放性製剤8mg（4mg、1日2回）投与時のトルテロジン、DD01の最高血清中濃度は、徐放性製剤における国内承認用量4mg（4mg、1日1回）投与時のトルテロジン、DD01の最高血清中濃度のそれぞれ約3倍に相当する。

定常状態におけるQTc間隔のベースラインからの変化（プラセボとの差）の平均値（信頼区間）

薬剤	QTcF[注1]（msec）（評価者による判読）	QTcF[注1]（msec）（機器読み取り）	QTcP[注2]（msec）（評価者による判読）	QTcP[注2]（msec）（機器読み取り）
トルテロジン非徐放性製剤4mg/日（2mg、1日2回）[注3]	5.01（0.28,9.74）	1.16（-2.99,5.30）	4.45（-0.37,9.26）	2.00（-1.81,5.81）
トルテロジン非徐放性製剤8mg/日（4mg、1日2回）[注3]	11.84（7.11,16.58）	5.63（1.48,9.77）	10.31（5.49,15.12）	8.34（4.53,12.15）
モキシフロキサシン400mg/日[注4]	19.26[注5]（15.49,23.03）	8.90（4.77,13.03）	19.10[注5]（15.32,22.89）	9.29（5.34,13.24）

注1）Fridericia補正QT
注2）集団補正QT
注3）トルテロジン非徐放性製剤t_{max}=1時間；95%信頼区間
非徐放性製剤は国内未承認であり、8mgは海外承認用量の2倍に相当する。
注4）モキシフロキサシンt_{max}=2時間；90%信頼区間
注5）本QT試験におけるモキシフロキサシンのQT間隔の変化は、他の薬剤のQT試験で報告されている値よりも大きかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トルテロジン及びDD01は、ヒト及びモルモットのムスカリン受容体に対してKi値が2.7～4.5nMとほぼ同程度の高い親和性を示した。ムスカリン受容体を介した膀胱収縮に対するトルテロジンのIC_{50}値は14nMであったのに対し、その他の各種受容体に対しては、アドレナリンα受容体を介した門脈収縮、ヒスタミン受容体を介した回腸収縮、又は、カルシウム流入による膀胱収縮に対するIC_{50}値がそれぞれ2800nM、380nM、又は、6500nMと抗ムスカリン作用と比較して高濃度でのみ認められた。DD01のこれらその他の受容体に対する作用はトルテロジンより弱かった。また、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Ki値はトルテロジンで3.0～5.0nM、DD01で2.0～2.9nMとほぼ同程度の親和性を示し、ムスカリン受容体サブタイプに対する選択性は認められなかった。以上のことから、トルテロジン及びDD01の膀胱収縮抑制作用はムスカリン受容体に対する拮抗作用によると考えられた[28～30]（*in vitro*）。

18.2 膀胱収縮に対する作用

18.2.1 生体位膀胱収縮

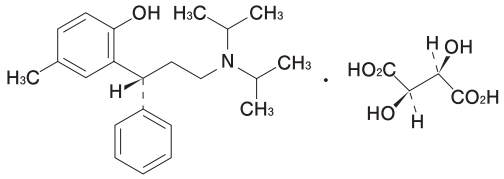
トルテロジン及びDD01は、麻酔ネコにおいてカルバコール又はアセチルコリンによる膀胱収縮を用量依存的に抑制した。一方、電気刺激による唾液分泌の抑制はより高用量で認められたことから、唾液腺より膀胱筋に対する組織選択性が高いと考えられる[28,29]。

18.2.2 摘出膀胱収縮

トルテロジン及びDD01はモルモット、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かつ競合的に抑制し、K_B値はトルテロジンで2.0～4.0nM、DD01で0.84～3.1nMであった。また、トルテロジン及びDD01はヒト摘出膀胱における電気刺激による収縮も0.01～1μMで濃度依存的に抑制した[28,29,31,32]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トルテロジン酒石酸塩（Tolterodine Tartrate）
化学名：(+)-2-{(1*R*)-3-[bis(1-methylethyl)amino]-1-phenylpropyl}-4-methylphenol mono-L-tartrate
分子式：$C_{22}H_{31}NO \cdot C_4H_6O_6$
分子量：475.57
化学構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、アセトニトリル又は2-メチル-1-プロパノールに極めて溶けにくい。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

〈デトルシトールカプセル2mg〉

100カプセル［10カプセル（PTP）×10］

〈デトルシトールカプセル4mg〉

100カプセル［10カプセル（PTP）×10］

23．主要文献

1） Tsao,J.W.et al.：N Engl J Med. 2003; 349（23）：2274-2275
2） Womack,K.B.et al.：Arch Neurol. 2003; 60（5）：771-773
3） 社内資料：日本人、欧米人及び韓国人における徐放性製剤（PR）の薬物動態（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（2）.1））
4） Olsson,B.et al.：Clin Pharmacokinet. 2001; 40（3）：227-235
5） 社内資料:欧米人における非徐放性製剤（IR）単回経口投与時の薬物動態（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.1）.（iii））
6） Olsson,B.et al.：Clin Pharmacokinet. 2001; 40（2）：135-143
7） Påhlman,I.et al.：Biopharm Drug Dispos. 1999; 20（2）：91-99
8） 社内資料：健常人志願者における単回経口投与後の薬物動態（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.4））
9） 社内資料：欧米人における単回静脈内投与時の薬物動態（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.1）.（iii））
10） Påhlman,I.et al.：Arzneimittelforschung. 2001; 51（2）：125-133
11） Postlind,H.et al.：Drug Metab Dispos. 1998; 26（4）：289-293
12） Brynne,N.et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 1997; 35（7）：287-295
13） 社内資料：健常人における徐放性製剤（PR）、非徐放性製剤（IR）の薬物動態的及び薬力学的比較（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（2）.3））
14） 社内資料：Debrisoquine代謝が速い被験者及び遅い被験者における薬理効果及び体内動態（承認年月日:2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.1）.（iii））
15） 社内資料:欧米人の腎機能障害者における非徐放性製剤（IR）の薬物動態（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.7））
16） 社内資料:欧米人の肝機能障害者における非徐放性製剤（IR）の薬物動態（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.8））
17） 社内資料:欧米人における非徐放性製剤（IR）反復経口投与時の薬物動態（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.1）.（iv））
18） 社内資料：高齢者における非徐放性製剤（IR）単回及び反復経口投与時の薬物動態（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.5）.（i））
19） 社内資料：70歳以上の高齢者における非徐放性製剤（IR）反復経口投与時の薬物動態（承認年月日:2006.04.20､申請資料概要 へ.3.（1）.5）.（ii））
20） 社内資料:非徐放性製剤（IR）の薬物動態に性別が及ぼす影響（承認年月日:2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.6））
21） 社内資料:CYP3A4阻害剤（ケトコナゾール）併用時の代謝に及ぼす影響（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.9）.（vi））
22） 社内資料：フルオキセチン併用時の代謝に及ぼす影響（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 へ.3.（1）.9）.（iv））
23） Homma,Y.et al.：BJU Int. 2003; 92（7）：741-747
24） 社内資料：過活動膀胱患者における徐放性カプセル（PR）の第Ⅲ相臨床試験（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 ト.3.（1））
25） Takei,M.et al.：Int J Urol. 2005; 12（5）：456-464
26） 社内資料:過活動膀胱患者における徐放性カプセル（PR）長期投与試験（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 ト.4.（1））
27） 社内資料：健康成人における非徐放性製剤（IR）1日2回投与時のQT間隔に対する影響の評価（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 ト.7）
28） Nilvebrant,L.et al.：Eur J Pharmacol. 1997; 327（2-3）：195-207
29） Nilvebrant,L.et al.：Pharmacol Toxicol. 1997; 81（4）：169-172
30） Nilvebrant,L.：Pharmacol Toxicol. 2002; 90（5）：260-267
31） 社内資料：ムスカリン受容体に対する作用（承認年月日：2006.04.20、申請資料概要 ホ.1.（2）.1））
32） Yono,M.et al.：Eur J Pharmacol. 1999; 368（2-3）：223-230

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5-11-2
フリーダイヤル　0120-419-043

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売

ヴィアトリス製薬株式会社
東京都港区虎ノ門5-11-2

Ⓡ登録商標

astellas
＊2020年11月改訂（第２版）
2019年８月改訂

日本標準商品分類番号
８７２５９

過活動膀胱治療剤
コハク酸ソリフェナシン錠

ベシケア®錠2.5mg
ベシケア®錠5mg

Vesicare® Tablets 2.5mg・5mg

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠2.5mg	錠５mg
承認番号	21800AMZ10357	21800AMZ10358
販売開始	2006年６月	

貯法：室温保存
有効期間：３年

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 尿閉を有する患者［排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.3参照］
2.3 閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.7参照］
2.4 幽門部、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者［胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.5参照］
2.5 胃アトニー又は腸アトニーのある患者［抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。］
2.6 重症筋無力症の患者［抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。］
2.7 重篤な心疾患の患者［期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.4、17.3.1参照］
2.8 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）［9.3.1参照］

3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分（１錠中）	添加剤
ベシケア錠2.5mg	コハク酸ソリフェナシン2.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、マクロゴール
ベシケア錠５mg	コハク酸ソリフェナシン５mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール、黄色三二酸化鉄

＊3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
ベシケア錠2.5mg	フィルムコーティング錠	白色			
			直径	厚さ	重量
			6.1mm	2.7mm	0.077g
			表	裏	側面
ベシケア錠５mg	フィルムコーティング錠	ごくうすい黄色			
			直径	厚さ	重量
			7.6mm	3.5mm	0.154g

4.効能又は効果

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等）があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
5.2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、それに対する治療（α_1遮断薬等）を優先させること。
5.3 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。

6.用法及び用量

通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして５mgを１日１回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、１日最高投与量は10mgまでとする。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）への投与は１日１回2.5mgから開始し、慎重に投与する。投与量の上限は１日１回５mgまでとする。軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）への投与は１日１回５mgから開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。［9.3.2、9.3.3、9.8参照］
7.2 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）への投与は１日１回2.5mgから開始し、慎重に投与する。投与量の上限は１日１回５mgまでとする。軽度及び中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min以上かつ80mL/min以下）への投与は１日１回５mgから開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。［9.2.1、9.2.2、9.8参照］
7.3 高齢者では１日１回５mgから投与を開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。［9.8参照］

8.重要な基本的注意

8.1 眼調節障害（霧視等）、傾眠が起こることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

① ②

8.2 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 排尿困難のある患者（下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）又は排尿筋収縮障害等）

本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて専門的な検査を考慮すること。また、投与中も十分に観察を行い、排尿困難の増悪を来していないかを定期的に確認すること。[11.1.3 参照]

9.1.2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者

抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.3 QT延長症候群患者

過量投与に注意すること。[11.1.4、17.3.1 参照]

9.1.4 潰瘍性大腸炎のある患者

中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。

9.1.5 甲状腺機能亢進症の患者

抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。

9.1.6 認知症又は認知機能障害のある患者

抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.7 パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者

症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.1 参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min以上かつ80mL/min以下）

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

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

9.3.2 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.1、16.6.2 参照]

9.3.3 軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）

血中濃度が上昇するおそれがある。[7.1、16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

肝機能、腎機能が低下していることが多い。[7.1-7.3、16.6.3 参照]

10.相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール [16.7.1 参照]	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	これらの薬剤はCYP3A4を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	これらの薬剤はCYP3A4を誘導し、併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [11.1.4、17.3.1 参照]	QT延長があらわれるおそれがあるので、過量投与に注意すること。	これらの薬剤によりQTが延長している患者に本剤が過量投与された場合、本剤のQT延長作用が相加的に作用する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害

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

11.1.3 尿閉（頻度不明）

[2.2、9.1.1、9.1.2 参照]

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

[2.7、9.1.3、10.2、17.3.1 参照]

11.1.5 麻痺性イレウス（頻度不明）

著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4 参照]

11.1.6 幻覚・せん妄（頻度不明）

11.1.7 急性緑内障発作（頻度不明）

眼圧亢進、嘔気、頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。[2.3 参照]

11.2 その他の副作用

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

13.過量投与

13.1 症状

尿閉、散瞳、肝機能障害等

13.2 処置

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

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 本剤をかみ砕かないで、そのまま服用するよう患者に指導すること。有効成分に刺激性があるため。

16.薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤を絶食下単回経口投与したときのCmax及びAUCは、投与量にほぼ比例して上昇した。Tmax、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値は各用量間でほぼ一定であった[1)]。

単回投与時のパラメータ

投与量(mg)	例数	Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	AUCinf(ng･h/mL)	$t_{1/2}$(h)	CL/F(L/h)
5	12	6.54±2.41	5.50±1.17	314.57±110.61	38.03±7.48	13.68±5.81
10	12	14.87±3.41	5.67±0.78	751.65±255.96	40.28±9.21	11.04±3.46
20(注)	12	25.94±4.01	5.67±1.15	1,191.59±316.94	36.94±8.51	13.57±3.74
40(注)	12	53.09±9.18	5.33±1.23	2,535.55±613.92	40.55±13.17	12.54±2.89
80(注)	12	100.31±27.54	4.08±1.78	4,144.65±1,571.57	34.20±4.79	16.43±6.17

(平均値±標準偏差)

16.1.2 反復投与

健康高齢・非高齢男女に本剤10mgを1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中濃度は、非高齢者では投与後1～2週間で、高齢者では投与後2～3週間で定常状態に達した。また、反復投与により血漿中濃度は単回投与時に比べ2～4倍に上昇した[2)3)]。

反復投与時のパラメータ

対象	例数	Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	AUC_{24h}(ng･h/mL)	$t_{1/2}$(h)	CL/F(L/h)
非高齢男性	15	34.47±11.12	3.9±1.1	624.71±226.48	44.0±10.1	13.76±5.20
非高齢女性	14	37.57±18.31	5.2±1.4	732.82±375.83	39.2±9.1	12.83±5.71
高齢男性	16	52.89±23.47	4.6±1.6	1,091.27±493.88	71.1±28.3	8.60±4.68
高齢女性	16	53.82±10.27	5.6±1.8	1,095.61±213.19	61.3±13.1	7.18±1.69

(平均値±標準偏差)

16.1.3 過活動膀胱患者

第Ⅱ相試験において、母集団薬物動態解析により推定した過活動膀胱患者におけるCL/Fの母集団平均値は、男性が6.95L/h、女性が5.76L/hであった。母集団推定値から予想される10mg投与時の定常状態におけるAUC_{24h}は、男性が1,085ng･h/mL、女性が1,309ng･h/mLであり、本剤を10mg投与したときの血漿中濃度は健康高齢者とほぼ同じと考えられた[4)]。

16.2 吸収

本剤10mgを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは88％であった[5)](外国人データ)。本剤5mgを食後に投与したときのCmax及びAUCは絶食時とほぼ同じであり、食事の影響は認められなかった[6)]。

16.3 分布

静脈内投与時の定常状態における分布容積は600Lであった[5)](外国人データ)。血漿蛋白結合率は96％であり、主結合蛋白はα_1-酸性糖蛋白質であった。

16.4 代謝

本剤は肝臓において、主としてCYP3A4によって代謝され、一部CYP1A1、2C8、2C19、2D6及び3A5並びにグルクロン酸抱合酵素も代謝に関与していた。本剤を経口投与後、未変化体の他に薬理学的に活性のある代謝物4*R*-水酸化体と、活性がない3種の代謝物*N*-グルクロン酸抱合体、*N*-酸化体及び4*R*-水酸化-*N*-酸化体が血漿中及び尿中に認められた。血漿中では大部分が未変化体として存在し、4*R*-水酸化体の薬効への寄与は未変化体よりも低いと考えられた。未変化体及びこれら4種の代謝物は、本剤10mg投与時に予想される曝露レベルにおいて、CYP1A1/2、2C9、2C19、2D6及び3A4の代謝活性に影響を及ぼさなかった。[10.参照]

16.5 排泄

^{14}C標識体10mgを単回経口投与した後、投与量の69.2％の放射活性が尿中に、22.5％が糞中に回収された。尿中では投与量の15％未満が未変化体として排泄され、17.8％が*N*-酸化体、8.9％が4*R*-水酸化-*N*-酸化体、そして8.3％が4*R*-水酸化体としてそれぞれ排泄された[7)](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度（クレアチニンクリアランス50～80mL/min）から中等度（クレアチニンクリアランス30～49mL/min）の腎機能障害を持つ患者では、本剤10mg投与時のAUCは健康成人と比べてそれぞれ1.4倍及び1.3倍高かった。重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）を持つ患者では、健康成人と比べてAUCが2.1倍高かった[8]（外国人データ）。［9.2.1、9.2.2 参照］

16.6.2 肝機能障害患者

中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を持つ患者では、本剤10mg投与時のAUCは健康成人と比べて1.6倍高く、$t_{1/2}$は２倍に延長した[9]（外国人データ）。［9.3.1-9.3.3 参照］

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65～75歳）に本剤10mgを投与したときのCmax及びAUCは、非高齢者（21～34歳）と比べて1.5～1.8倍高く、$t_{1/2}$は1.4～1.6倍に延長した[2]。［9.8 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

本剤10mgをケトコナゾール200mg及び400mgと併用したとき、本剤のAUCinfは併用によりそれぞれ２倍及び2.8倍に上昇した[10][11]（外国人データ）。［10.2 参照］

注）国内で承認された本剤の１日最高投与量は10mgである。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

国内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における成績は以下のとおりであった。本剤５mgあるいは10mgを１日１回経口投与したときの結果は、主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量、副次的評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量及び24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量に関して本剤５mg群、10mg群ともプラセボ群に比し有意な減少が認められた[12]。

副作用の発現率は、本剤５mg群で33.6%、10mg群で52.8%、プラセボ群で16.8%であり、本剤投与群において発現率が２%以上であった副作用は、口内乾燥、便秘、霧視、排尿困難であった[13]。

最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	395	－0.94	2.286	－1.164	－0.712
コハク酸ソリフェナシン５mg	383	－1.93	1.974	－2.133	－1.736
コハク酸ソリフェナシン10mg	371	－2.19	2.090	－2.406	－1.979

最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	395	－1.28	2.899	－1.563	－0.989
コハク酸ソリフェナシン５mg	383	－2.41	2.877	－2.697	－2.119
コハク酸ソリフェナシン10mg	371	－2.78	2.819	－3.072	－2.497

最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	260	－0.69	2.002	－0.932	－0.443
コハク酸ソリフェナシン５mg	235	－1.45	1.886	－1.688	－1.204
コハク酸ソリフェナシン10mg	255	－1.52	1.771	－1.735	－1.298

最終評価時の24時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
				下限	上限
プラセボ	283	－0.72	1.951	－0.950	－0.493
コハク酸ソリフェナシン５mg	274	－1.59	2.117	－1.843	－1.339
コハク酸ソリフェナシン10mg	270	－1.60	1.810	－1.817	－1.383

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

本剤反復投与時のQT間隔に及ぼす影響を検討することを目的として、健康成人女性86例を対象に二重盲検比較対照試験を実施した。本剤10mg投与時の定常状態において、QT間隔の変化はプラセボと同程度であった。一方、本剤30mg投与時の定常状態、及びモキシフロキサシン400mgの単回投与時においてQT間隔の増加が認められた[14]（外国人データ）。［2.7、9.1.3、10.2、11.1.4 参照］

定常状態におけるQT間隔のベースラインからの変化量（プラセボとの差）

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

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

注）国内で承認された本剤の１日最高投与量は10mgである。

18.薬効薬理

18.1 作用機序

膀胱平滑筋において、ムスカリンM_3受容体拮抗作用を示すことにより、膀胱の過緊張状態を抑制し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

18.2 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を用いた結合実験において、ムスカリンM_3受容体に対する親和性はムスカリンM_1、M_2、M_4及びM_5受容体に対する親和性より高かった[15]（*in vitro*）。

18.3 ムスカリン受容体拮抗作用

18.3.1 ラット及びモルモット膀胱平滑筋標本を用いた摘出実験において、カルバコール刺激による収縮に対して濃度依存的かつ競合的な拮抗作用を示した。また、ラット及びカニクイザルの膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞において、カルバコール刺激による細胞内カルシウム濃度上昇に対して濃度依存的な抑制作用を示したが、顎下腺よりも膀胱平滑筋に対する抑制作用がそれぞれ3.6倍及び2.1倍強かった[16][17]（*in vitro*）。

18.3.2 麻酔ラットにおいて、カルバコール刺激による膀胱内圧上昇及び唾液分泌に対して用量依存的な抑制作用を示した。膀胱内圧上昇及び唾液分泌をそれぞれ30%及び50%抑制する用量で比較すると、唾液分泌よりも膀胱内圧上昇に対する抑制作用がそれぞれ6.5倍及び3.7倍強かった[16]（*in vivo*）。

18.4 排尿機能に対する作用

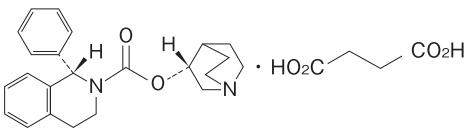
麻酔ラットの膀胱内圧測定試験（シストメトリー）において、用量依存的な膀胱容量増加作用を示した。また、無麻酔脳梗塞ラットにおいて、排尿圧及び残尿量に影響を及ぼすことなく、用量依存的な膀胱容量及び排尿量増加作用を示した[18]。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般名：コハク酸ソリフェナシン
（Solifenacin Succinate）

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

構造式：



分子式：$C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_4$

分子量：480.55

融　点：144～149℃

性　状：コハク酸ソリフェナシンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

22. 包装

〈ベシケア錠2.5mg〉
100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（バラ）
〈ベシケア錠 5 mg〉
100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（バラ）、700錠（14錠×50）

23. 主要文献

1）田中孝典 他：薬理と治療 2006; 34(Suppl.1)：S5-S13［VC-00080］
2）鈴木真奈絵 他：薬理と治療 2006; 34(Suppl.1)：S29-S40［VC-00082］
3）田中孝典 他：薬理と治療 2006; 34(Suppl.1)：S15-S27［VC-00081］
4）山口　脩 他：薬理と治療 2006; 34(Suppl.1)：S47-S68［VC-00084］
5）Kuipers, M. E. et al.：Drugs in R&D. 2004; 5(2)：73-81［VC-00040］
6）田中孝典 他：薬理と治療 2006; 34(Suppl.1)：S41-S45［VC-00083］
7）社内報告書：海外健康成人・代謝（2006年 4 月20日承認 CTD 2.7.6.6）（DIR060026）
8）Smulders, R. A. et al.：J. Pharmacol. Sci. 2007; 103(1)：67-74［VC-00181］
9）Kuipers, M. et al.：J. Pharmacol. Sci. 2006; 102(4)：405-412［VC-00174］
10）Swart, P. J. et al.：Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2006; 99(1)：33-36［VC-00142］
11）社内報告書：海外健康成人・相互作用（2006年 4 月20日承認 CTD 2.7.6.12）（DIR060030）
12）Yamaguchi, O. et al.：BJU Int. 2007; 100(3)：579-587［VC-00232］
13）社内報告書：国内二重盲検群間比較試験（2006年 4 月20日承認 CTD 2.7.4.7）（DIR060032）
14）社内報告書：海外健康成人・二重盲検比較対照試験（2006年 4 月20日承認 CTD 2.7.6.17）（DIR060031）
15）Ohtake, A. et al.：Biol. Pharm. Bull. 2007; 30(1)：54-58［VC-00178］
16）Ohtake, A. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2004; 492(2-3)：243-250［VC-00043］
17）Kobayashi, S. et al.：Life Sci. 2004; 74(7)：843-853［VC-00038］
18）Suzuki, M. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2005; 512(1)：61-66［VC-00055］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号
フリーダイヤル　0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

781AsK
astellas
2019年8月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87259

過活動膀胱治療剤
コハク酸ソリフェナシン口腔内崩壊錠

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

ベシケア®OD錠2.5mg
ベシケア®OD錠5mg

Vesicare® OD Tablets 2.5mg・5mg

	OD錠2.5mg	OD錠5mg
承認番号	22200AMX00967	22200AMX00968
販売開始	2011年4月	

貯法：室温保存
有効期間：3年

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 尿閉を有する患者［排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.3参照］
2.3 閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.7参照］
2.4 幽門部、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者［胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.5参照］
2.5 胃アトニー又は腸アトニーのある患者［抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。］
2.6 重症筋無力症の患者［抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。］
2.7 重篤な心疾患の患者［期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.4、17.3.1参照］
2.8 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）［9.3.1参照］

3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1錠中）	添加剤
ベシケアOD錠2.5mg	コハク酸ソリフェナシン2.5mg	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、アメ粉、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ソルビン酸、ポリソルベート80、マクロゴール、D-マンニトール、メチルセルロース、リン酸二水素ナトリウム、pH調節剤
ベシケアOD錠5mg	コハク酸ソリフェナシン5mg	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、アメ粉、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ソルビン酸、ポリソルベート80、マクロゴール、D-マンニトール、メチルセルロース、リン酸二水素ナトリウム、pH調節剤、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
ベシケアOD錠2.5mg	口腔内崩壊錠	白色	表	裏	側面
					
			直径	厚さ	重量
			約7.0mm	約3.8mm	約0.13g
ベシケアOD錠5mg	口腔内崩壊錠	淡黄色	表	裏	側面
					
			直径	厚さ	重量
			約7.5mm	約4.0mm	約0.15g

4.効能又は効果

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等）があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
5.2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、それに対する治療（α_1遮断薬等）を優先させること。
5.3 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。

6.用法及び用量

通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして5mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は10mgまでとする。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）への投与は1日1回2.5mgから開始し、慎重に投与する。投与量の上限は1日1回5mgまでとする。軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）への投与は1日1回5mgから開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。［9.3.2、9.3.3、9.8参照］

7.2 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）への投与は１日１回2.5mgから開始し、慎重に投与する。投与量の上限は１日１回５mgまでとする。軽度及び中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min以上かつ80mL/min以下）への投与は１日１回５mgから開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。［9.2.1、9.2.2、9.8参照］

7.3 高齢者では１日１回５mgから投与を開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。［9.8参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 眼調節障害（霧視等）、傾眠が起こることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

8.2 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 排尿困難のある患者（下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）又は排尿筋収縮障害等）

本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて専門的な検査を考慮すること。また、投与中も十分に観察を行い、排尿困難の増悪を来していないかを定期的に確認すること。［11.1.3参照］

9.1.2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者

抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。［11.1.3参照］

9.1.3 QT延長症候群患者

過量投与に注意すること。［11.1.4、17.3.1参照］

9.1.4 潰瘍性大腸炎のある患者

中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。

9.1.5 甲状腺機能亢進症の患者

抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。

9.1.6 認知症又は認知機能障害のある患者

抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.7 パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者

症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）

血中濃度が上昇するおそれがある。［7.2、16.6.1参照］

9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/min以上かつ80mL/min以下）

血中濃度が上昇するおそれがある。［7.2、16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

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

9.3.2 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）

血中濃度が上昇するおそれがある。［7.1、16.6.2参照］

9.3.3 軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）

血中濃度が上昇するおそれがある。［7.1、16.6.2参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

肝機能、腎機能が低下していることが多い。［7.1-7.3、16.6.3参照］

10. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール ［16.7.1参照］	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	これらの薬剤はCYP3A4を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	これらの薬剤はCYP3A4を誘導し、併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 ［11.1.4、17.3.1参照］	QT延長があらわれるおそれがあるので、過量投与に注意すること。	これらの薬剤によりQTが延長している患者に本剤が過量投与された場合、本剤のQT延長作用が相加的に作用する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害

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

11.1.3 尿閉（頻度不明）
［2.2、9.1.1、9.1.2 参照］
11.1.4 QT延長、心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈（いずれも頻度不明）
［2.7、9.1.3、10.2、17.3.1 参照］
11.1.5 麻痺性イレウス（頻度不明）
著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［2.4 参照］
11.1.6 幻覚・せん妄（頻度不明）
11.1.7 急性緑内障発作（頻度不明）
眼圧亢進、嘔気、頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。［2.3 参照］

11.2 その他の副作用

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

13.過量投与

13.1 症状
尿閉、散瞳、肝機能障害等

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

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 本剤をかみ砕かないで服用するよう患者に指導すること。本剤をかみ砕いた際にマスキング粒が壊れ、有効成分由来の刺激性を感じる可能性がある。
14.1.3 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
14.1.4 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

16.薬物動態

16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
健康成人男性にベシケア錠を絶食下単回経口投与したときのCmax及びAUCは、投与量にほぼ比例して上昇した。Tmax、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値は各用量間でほぼ一定であった[1)]。

単回投与時のパラメータ

投与量（mg）	例数	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	AUCinf（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL/F（L/h）
5	12	6.54±2.41	5.50±1.17	314.57±110.61	38.03±7.48	13.68±5.81
10	12	14.87±3.41	5.67±0.78	751.65±255.96	40.28±9.21	11.04±3.46
20[注)]	12	25.94±4.01	5.67±1.15	1,191.59±316.94	36.94±8.51	13.57±3.74
40[注)]	12	53.09±9.18	5.33±1.23	2,535.55±613.92	40.55±13.17	12.54±2.89
80[注)]	12	100.31±27.54	4.08±1.78	4,144.65±1,571.57	34.20±4.79	16.43±6.17

（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与
健康高齢・非高齢男女にベシケア錠10mgを1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中濃度は、非高齢者では投与後1～2週間で、高齢者では投与後2～3週間で定常状態に達した。また、反復投与により血漿中濃度は単回投与時に比べ2～4倍に上昇した[2)3)]。

反復投与時のパラメータ

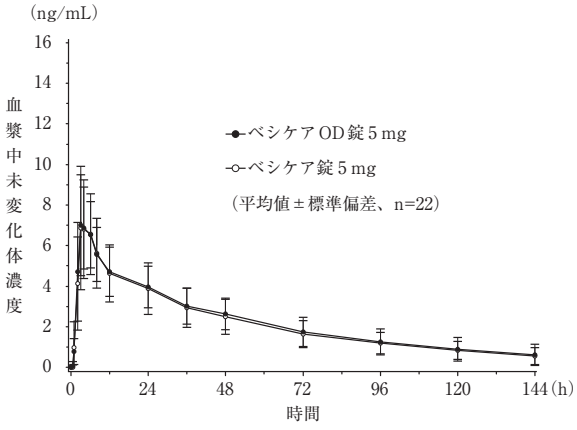
対象	例数	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	AUC_{24h}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL/F（L/h）
非高齢男性	15	34.47±11.12	3.9±1.1	624.71±226.48	44.0±10.1	13.76±5.20
非高齢女性	14	37.57±18.31	5.2±1.4	732.82±375.83	39.2±9.1	12.83±5.71
高齢男性	16	52.89±23.47	4.6±1.6	1,091.27±493.88	71.1±28.3	8.60±4.68
高齢女性	16	53.82±10.27	5.6±1.8	1,095.61±213.19	61.3±13.1	7.18±1.69

（平均値±標準偏差）

16.1.3 過活動膀胱患者
第Ⅱ相試験において、母集団薬物動態解析により推定した過活動膀胱患者におけるCL/Fの母集団平均値は、男性が6.95L/h、女性が5.76L/hであった。母集団推定値から予想される10mg投与時の定常状態におけるAUC_{24h}は、男性が1,085ng･h/mL、女性が1,309ng･h/mLであり、ベシケア錠を10mg投与したときの血漿中濃度は健康高齢者とほぼ同じと考えられた[4)]。

16.1.4 生物学的同等性試験
非高齢健康成人男性に2×2クロスオーバー法にてベシケアOD錠5mgとベシケア錠5mgをそれぞれ水とともに単回経口投与した場合、投与後4時間に最高血中濃度に達する。血中消失半減期

は、約48時間であった。ヒトにベシケアOD錠及びベシケア錠を経口投与した場合、それぞれの剤形で血漿中未変化体濃度の推移はほぼ同じであり、生物学的に同等である[5)6)]。



投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
ベシケアOD錠5mg	7.35±2.19	3.8±1.2	380.43±170.68	48.3±18.2	12.68±10.22
ベシケア錠5mg	7.46±2.73	4.1±1.2	358.23±133.57	47.7±11.6	14.88±18.50

(平均値±標準偏差)

16.2 吸収

ベシケア錠10mgを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは88%であった[7)](外国人データ)。ベシケア錠5mgを食後に投与したときのCmax及びAUCは絶食時とほぼ同じであり、食事の影響は認められなかった[8)]。

16.3 分布

静脈内投与時の定常状態における分布容積は600Lであった[7)](外国人データ)。血漿蛋白結合率は96%であり、主結合蛋白はα_1-酸性糖蛋白質であった。

16.4 代謝

本剤は肝臓において、主としてCYP3A4によって代謝され、一部CYP1A1、2C8、2C19、2D6及び3A5並びにグルクロン酸抱合酵素も代謝に関与していた。本剤を経口投与後、未変化体の他に薬理学的に活性のある代謝物4*R*-水酸化体と、活性がない3種の代謝物*N*-グルクロン酸抱合体、*N*-酸化体及び4*R*-水酸化-*N*-酸化体が血漿中及び尿中に認められた。血漿中では大部分が未変化体として存在し、4*R*-水酸化体の薬効への寄与は未変化体よりも低いと考えられた。未変化体及びこれら4種の代謝物は、本剤10mg投与時に予想される曝露レベルにおいて、CYP1A1/2、2C9、2C19、2D6及び3A4の代謝活性に影響を及ぼさなかった。[10.参照]

16.5 排泄

^{14}C標識体10mgを単回経口投与した後、投与量の69.2%の放射活性が尿中に、22.5%が糞中に回収された。尿中では投与量の15%未満が未変化体として排泄され、17.8%が*N*-酸化体、8.9%が4*R*-水酸化-*N*-酸化体、そして8.3%が4*R*-水酸化体としてそれぞれ排泄された[9)](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度(クレアチニンクリアランス50～80mL/min)から中等度(クレアチニンクリアランス30～49mL/min)の腎機能障害を持つ患者では、ベシケア錠10mg投与時のAUCは健康成人と比べてそれぞれ1.4倍及び1.3倍高かった。重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)を持つ患者では、健康成人と比べてAUCが2.1倍高かった[10)](外国人データ)。[9.2.1、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害を持つ患者では、ベシケア錠10mg投与時のAUCは健康成人と比べて1.6倍高く、$t_{1/2}$は2倍に延長した[11)](外国人データ)。[9.3.1-9.3.3参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者(65～75歳)にベシケア錠10mgを投与したときのCmax及びAUCは、非高齢者(21～34歳)と比べて1.5～1.8倍高く、$t_{1/2}$は1.4～1.6倍に延長した[2)]。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

ベシケア錠10mgをケトコナゾール200mg及び400mgと併用したとき、コハク酸ソリフェナシンのAUCinfは併用によりそれぞれ2倍及び2.8倍に上昇した[12)13)](外国人データ)。[10.2参照]

注)国内で承認された本剤の1日最高投与量は10mgである。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

国内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における成績は以下のとおりであった。ベシケア錠5mgあるいは10mgを1日1回経口投与したときの結果は、主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量、副次的評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量及び24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量に関してベシケア錠5mg群、10mg群ともプラセボ群に比し有意な減少が認められた[14)]。副作用の発現率は、ベシケア錠5mg群で33.6%、10mg群で52.8%、プラセボ群で16.8%であり、ベシケア錠投与群において発現率が2%以上であった副作用は、口内乾燥、便秘、霧視、排尿困難であった[15)]。

最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

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

最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

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

最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

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

最終評価時の24時間あたりの平均尿失禁回数変化量

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

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

ベシケア錠反復投与時のQT間隔に及ぼす影響を検討することを目的として、健康成人女性86例を対象に二重盲検比較対照試験を実施した。ベシケア錠10mg投与時の定常状態において、QT間隔の変化はプラセボと同程度であった。一方、ベシケア錠30mg投与時の定常状態、及びモキシフロキサシン400mgの単回投与時においてQT間隔の増加が認められた[16)](外国人データ)。[2.7、9.1.3、10.2、11.1.4参照]

定常状態におけるQT間隔のベースラインからの変化量
（プラセボとの差）

薬剤	QTc[注1)] (msec)	90％信頼区間	
		下限	上限
コハク酸ソリフェナシン10mg/日	0	−5	5
コハク酸ソリフェナシン30mg/日[注)]	6	1	11
モキシフロキサシン400mg/日	10	6	13

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

注）国内で承認された本剤の１日最高投与量は10mgである。

18.薬効薬理

18.1 作用機序

膀胱平滑筋において、ムスカリンM_3受容体拮抗作用を示すことにより、膀胱の過緊張状態を抑制し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

18.2 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を用いた結合実験において、ムスカリンM_3受容体に対する親和性はムスカリンM_1、M_2、M_4及びM_5受容体に対する親和性より高かった[17)]（*in vitro*）。

18.3 ムスカリン受容体拮抗作用

18.3.1 ラット及びモルモット膀胱平滑筋標本を用いた摘出実験において、カルバコール刺激による収縮に対して濃度依存的かつ競合的な拮抗作用を示した。また、ラット及びカニクイザルの膀胱平滑筋細胞及び顎下腺細胞において、カルバコール刺激による細胞内カルシウム濃度上昇に対して濃度依存的な抑制作用を示したが、顎下腺よりも膀胱平滑筋に対する抑制作用がそれぞれ3.6倍及び2.1倍強かった[18)19)]（*in vitro*）。

18.3.2 麻酔ラットにおいて、カルバコール刺激による膀胱内圧上昇及び唾液分泌に対して用量依存的な抑制作用を示した。膀胱内圧上昇及び唾液分泌をそれぞれ30％及び50％抑制する用量で比較すると、唾液分泌よりも膀胱内圧上昇に対する抑制作用がそれぞれ6.5倍及び3.7倍強かった[18)]（*in vivo*）。

18.4 排尿機能に対する作用

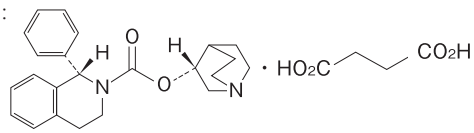
麻酔ラットの膀胱内圧測定試験（シストメトリー）において、用量依存的な膀胱容量増加作用を示した。また、無麻酔脳梗塞ラットにおいて、排尿圧及び残尿量に影響を及ぼすことなく、用量依存的な膀胱容量及び排尿量増加作用を示した[20)]。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般名：コハク酸ソリフェナシン
（Solifenacin Succinate）

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

構造式：



分子式：$C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_4$

分子量：480.55

融　点：144～149℃

性　状：コハク酸ソリフェナシンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

20.取扱い上の注意

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

22.包装

〈ベシケアOD錠2.5mg〉

100錠（10錠×10、乾燥剤入り）、140錠（14錠×10、乾燥剤入り）

〈ベシケアOD錠５mg〉

100錠（10錠×10、乾燥剤入り）、140錠（14錠×10、乾燥剤入り）、700錠（14錠×50、乾燥剤入り）

23.主要文献

1）田中孝典 他：薬理と治療 2006; 34(Suppl.1)：S5-S13［VC-00080］
2）鈴木真奈絵 他：薬理と治療 2006; 34(Suppl.1)：S29-S40［VC-00082］
3）田中孝典 他：薬理と治療 2006; 34(Suppl.1)：S15-S27［VC-00081］
4）山口　脩 他：薬理と治療 2006; 34(Suppl.1)：S47-S68［VC-00084］
5）社内報告書：健康成人・口腔内崩壊錠水あり（DIR100103）
6）社内報告書：健康成人・口腔内崩壊錠水なし（DIR100104）
7）Kuipers, M. E. et al.：Drugs in R&D. 2004; 5(2)：73-81［VC-00040］
8）田中孝典 他：薬理と治療 2006; 34(Suppl.1)：S41-S45［VC-00083］
9）社内報告書：海外健康成人・代謝（ベシケア錠 2006年４月20日承認 CTD 2.7.6.6）（DIR060026）
10）Smulders, R. A. et al.：J. Pharmacol. Sci. 2007; 103(1)：67-74［VC-00181］
11）Kuipers, M. et al.：J. Pharmacol. Sci. 2006; 102(4)：405-412［VC-00174］
12）Swart, P. J. et al.：Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2006; 99(1)：33-36［VC-00142］
13）社内報告書：海外健康成人・相互作用（ベシケア錠 2006年４月20日承認 CTD 2.7.6.12）（DIR060030）
14）Yamaguchi, O. et al.：BJU Int. 2007; 100(3)：579-587［VC-00232］
15）社内報告書：国内二重盲検群間比較試験（ベシケア錠 2006年４月20日承認 CTD 2.7.4.7）（DIR060032）
16）社内報告書：海外健康成人・二重盲検比較対照試験（ベシケア錠2006年４月20日承認 CTD 2.7.6.17）（DIR060031）
17）Ohtake, A. et al.：Biol. Pharm. Bull. 2007; 30(1)：54-58［VC-00178］
18）Ohtake, A. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2004; 492(2-3)：243-250［VC-00043］
19）Kobayashi, S. et al.：Life Sci. 2004; 74(7)：843-853［VC-00038］
20）Suzuki, M. et al.：Eur. J. Pharmacol. 2005; 512(1)：61-66［VC-00055］

24.文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町２丁目５番１号
フリーダイヤル　0120-189-371

26.製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

2020年6月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87259

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

過活動膀胱治療剤

処方箋医薬品注)

イミダフェナシン錠・イミダフェナシン口腔内崩壊錠

ウリトス®錠0.1mg
ウリトス®OD錠0.1mg
URITOS® Tablets 0.1mg, OD Tablets 0.1mg

	錠0.1mg	OD錠0.1mg
承認番号	21900AMZ00066000	22200AMX00986000
販売開始	2007年6月	2011年4月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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。］［11.1.2参照］
2.2 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。］［11.1.4参照］
2.3 消化管運動・緊張が低下している患者
［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 閉塞隅角緑内障の患者
［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.1参照］
2.5 重症筋無力症の患者
［抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。］
2.6 重篤な心疾患の患者
［期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.6参照］
2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ウリトス錠0.1mg	ウリトスOD錠0.1mg
有効成分	1錠中 イミダフェナシン0.1mg	
添加剤	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、クロスポビドン、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	ウリトス錠0.1mg	ウリトスOD錠0.1mg
剤形	フィルムコーティング錠	素錠（口腔内崩壊錠）
色調	淡赤色～淡赤褐色又は淡赤紫色	白色
外形	 直径：7.1mm 厚さ：3.5mm 質量：約140mg	 直径：7.6mm 厚さ：4.1mm 質量：約180mg
識別コード	ウリトス0.1（薬物本体） KP-197（包装）	KP-121

4. 効能又は効果
過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等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 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。

6. 用法及び用量
通常、成人にはイミダフェナシンとして1回0.1mgを1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与する。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして1回0.2mg、1日0.4mgまで増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 イミダフェナシンとして1回0.1mgを1日2回投与し、効果不十分かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すること。本剤を1回0.2mg1日2回で投与開始した場合の有効性及び安全性は確立していない。
7.2 中等度以上の肝障害のある患者については、1回0.1mgを1日2回投与とする。［9.3.1参照］
7.3 重度の腎障害のある患者については、1回0.1mgを1日2回投与とする。［9.2.1参照］

8. 重要な基本的注意
8.1 眼調節障害（羞明、霧視、眼の異常感等）、めまい、眠気があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に注意させること。
8.2 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者
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。［11.1.2参照］
9.1.2 排尿困難のある患者
抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。［11.1.2参照］
9.1.3 不整脈のある患者
抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。
9.1.4 認知症又は認知機能障害のある患者
抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。
9.1.5 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。
9.1.6 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。
9.1.7 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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎障害のある患者

腎排泄が遅延するおそれがある。[7.3、16.8.1参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎障害のある患者

腎排泄が遅延するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝障害のある患者

主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。[7.2、16.8.1参照]

9.3.2 軽度の肝障害のある患者

主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。[16.8.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）において胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。[16.6.1参照]

10. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。[16.4参照]

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
CYP3A4を阻害する薬剤 イトラコナゾール エリスロマイシン クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	健康成人男性においてイトラコナゾールと併用したとき、本剤のC_{max}は約1.3倍上昇し、AUCは約1.8倍に上昇した。	本剤は主としてCYP3A4で代謝されるので、これらの薬剤により本剤の代謝が阻害される。
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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性緑内障（0.06%）

眼圧亢進があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。[2.4参照]

11.1.2 尿閉（頻度不明）

[2.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.4 麻痺性イレウス（頻度不明）

著しい便秘、腹部膨満感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.2参照]

11.1.5 幻覚・せん妄（頻度不明）

11.1.6 QT延長、心室性頻拍（頻度不明）

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。[2.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒　等	
精神神経系		眠気、味覚異常、めまい、頭痛	しびれ
消化器	便秘	胃・腹部不快感、悪心、腹痛、腹部膨満、下痢、食欲不振、消化不良、胃炎、嘔吐、口唇乾燥、異常便、口内炎	
循環器		動悸、期外収縮、血圧上昇	
呼吸器		咽喉頭疼痛、咳嗽、咽喉乾燥、嗄声	
血液		赤血球減少、白血球減少、血小板減少	
泌尿器・腎臓		排尿困難、残尿、尿中白血球・赤血球陽性、尿路感染（膀胱炎、腎盂腎炎等）、尿中蛋白陽性、クレアチニン増加	
眼		羞明、霧視、眼の異常感、眼球乾燥、眼精疲労、眼瞼浮腫、複視	
肝臓		γ-GTP、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、ビリルビンの上昇	
その他	口渇・口内乾燥（33.1%）	トリグリセリド増加、浮腫、LDH増加、血中尿酸上昇、倦怠感、コレステロール増加、胸痛、背部痛、脱力感、皮膚乾燥	

13. 過量投与

13.1 症状

尿閉、散瞳、興奮、頻脈等

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

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。

〈OD錠〉

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

14.1.3 寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスに2年間経口投与したがん原性試験（30、100及び300mg/kg）において、雌雄の300mg/kg群で肝細胞腺腫の増加が認められたとの報告がある。また、ラットに2年間経口投与したがん原性試験（3、7、15及び30mg/kg）において、肝細胞腺腫の増加は認められなかったとの報告がある。

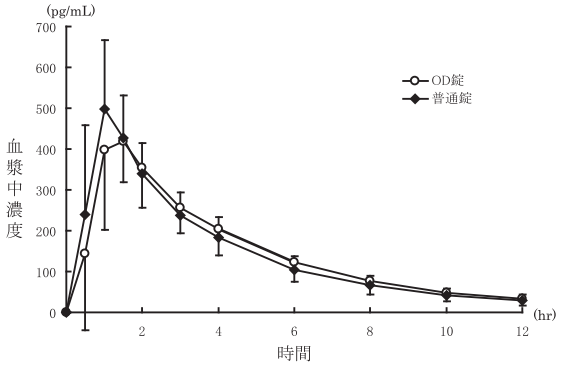
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（生物学的同等性試験）

健康成人男性を対象としたイミダフェナシン錠0.1mg（普通錠）及びイミダフェナシンOD錠0.1mg（口腔内崩壊錠）のクロスオーバー法による水なし（24例）及び水あり（24例）の空腹時単回経口投与における同等性試験において、それぞれ生物学的に同等であることが確認された[1)]。

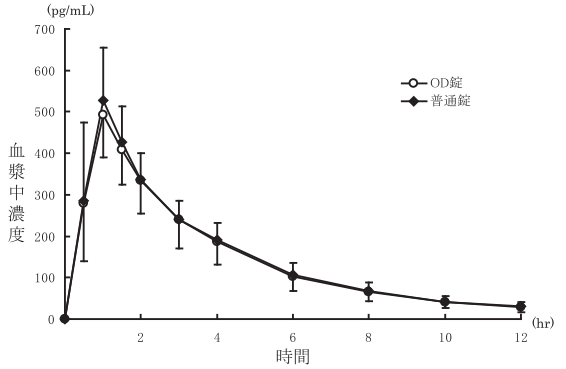
水なし投与試験



製剤	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\rightarrow12}$ (pg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
OD錠	1.4±0.7	487±137	1830±492	3.09±0.46
普通錠	1.1±0.3	552±140	1810±467	3.04±0.41

平均値±標準偏差

水あり投与試験



製剤	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\rightarrow12}$ (pg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
OD錠	1.0±0.2	495±99.8	1810±449	3.08±0.44
普通錠	1.0±0.2	541±119	1860±381	3.15±0.52

平均値±標準偏差

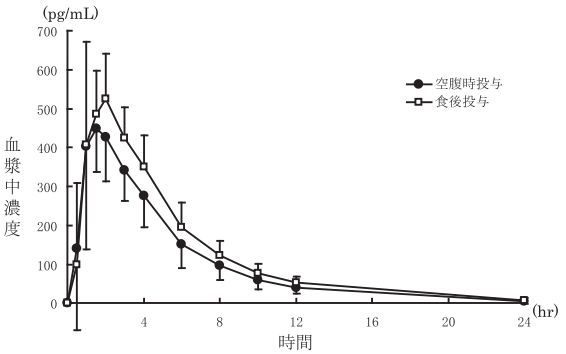
16.1.2 反復投与

健康成人男性5例にイミダフェナシン0.25mgを1日2回5日間反復投与した時[注)]、初回投与後と最終回投与後の血漿中濃度推移はほぼ同様であった。また、薬物動態パラメータにも変動は認められず、反復投与による蓄積性は認められなかった[2)]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性12例にイミダフェナシン0.1mgを空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後1.5時間で最高に達し、その濃度は471pg/mLで、消失半減期は2.9時間であった。また、食後投与では空腹時投与に比しC_{max}は1.3倍、$AUC_{0\rightarrow12}$は1.2倍であった[3)]。



投与条件	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\rightarrow12}$ (pg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
空腹時	1.5	471±107	2230±540	2.9±0.2
食後	1.3	611±113	2690±470	2.9±0.2

平均値±標準偏差、T_{max}のみ中央値

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性において、イミダフェナシンは消化管からほぼ100%吸収され、絶対的バイオアベイラビリティは57.8%であった[4)]。

16.3 分布

16.3.1 動物における分布

イミダフェナシンをラットに単回経口投与した時、膀胱組織中濃度は1時間後に最大値を示し、1.8時間の半減期で血清中濃度よりも緩徐に消失した。膀胱におけるC_{max}及び$AUC_{0\rightarrow12}$は、それぞれ血清中の10.7及び25.4倍高い値を示した。

16.3.2 蛋白結合

血漿蛋白結合率は、87.1～88.8%であり、主結合蛋白はアルブミン及びα_1-酸性糖蛋白であった。

16.4 代謝

イミダフェナシンは経口投与後に約40%が肝臓で初回通過効果を受ける。血漿中主代謝物は、メチルイミダゾール基が酸化されたM-2、またM-2のメチルイミダゾール基が環開裂を受けたM-4及び未変化体のN-グルクロン酸抱合体であるM-9であった。M-2及びM-4への代謝には主としてCYP3A4が、M-9への代謝には主としてUGT1A4が関与する[5)]。[10.参照]

また、イミダフェナシン及びその主代謝物M-2、M-4、M-9は、ヒトCYP分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4）を阻害しなかった（*in vitro*）[5)]。

16.5 排泄

外国人健康成人男性6例に、[^{14}C]イミダフェナシンを0.25mgの用量で空腹時に単回経口投与した時[注)]、投与量の95%が投与後192時間までに尿及び糞中に排泄された（尿中65.6%、糞中29.4%）。未変化体の尿中排泄率は10%未満であり、糞中への未変化体の排泄は認められなかった[6)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

健康な非高齢男性6例及び65歳以上の高齢者9例にイミダフェナシン0.1mgを空腹時に単回経口投与した時、高齢者ではC_{max}が非高齢男性に比べて1.2倍高かったが、$AUC_{0\rightarrow\infty}$はほぼ同様であった[7)、8)]。[9.8参照]

	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\rightarrow\infty}$ (pg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
非高齢	1.5	382±106	2010±1050	2.6±0.7
高齢	1.0	445±136	2140±480	3.1±0.4

平均値±標準偏差、T_{max}のみ中央値

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人男性10例に対して、イトラコナゾール200mgを1日1回9日間反復投与時に、イミダフェナシン0.1mgを経口投与した時、イミダフェナシンのC_{max}及び$AUC_{0\rightarrow\infty}$は単独投与時と比較して、それぞれ1.3倍及び1.8倍に上昇した[9)]。[10.2参照]

16.8 その他

16.8.1 母集団薬物動態（PPK）解析

NONMEMによる母集団薬物動態解析には、吸収のラグタイムがある1次吸収を伴う2-コンパートメントモデルを用いた。長期投与試験及び増量長期投与試験の過活動膀胱患者（20～85歳）852例（軽度の肝機能障害患者101例、軽度の腎機能障害患者116例、中等度の腎機能障害患者14例を含む）と、健康成人（20～75歳）90例の計3,168時点の血漿中濃度を測定した。体重、年齢、性差、飲酒歴、喫煙歴、肝機能指標（AST、ALT、γ-GTP、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン）、腎機能指標（血清クレアチニン、血中尿素窒素）、血中アルブミン値とイミダフェナシンの経口クリアランス（CL/F）との関係を評価したところ、アルカリホスファターゼが正常な患者に対して軽度異常患者のCL/Fは4%低かった。また、非高齢者に対して高齢者のCL/Fは14%低かった。腎機能指標（血清クレアチニン、血中尿素窒素）を含むその他の共変量はCL/Fに影響を及ぼさなかった[10)]。[9.2.1、9.3.1、9.3.2参照]

母集団パラメータ	推定値 (95%信頼区間)	個体間変動
全身クリアランス(L/hr)	23.1(21.2-25.0)	32.4%
中心コンパートメントの分布容積(L)	109(102-116)	23.3%
コンパートメント間のクリアランス(L/hr)	3.50(2.95-4.05)	
末梢コンパートメントの分布容積(L)	44.3(33.8-54.8)	
吸収速度定数(1/hr)	3.07(2.55-3.59)	136.7%
吸収のラグタイム(hr)	0.436(0.422-0.450)	
個体内変動	37.3%	

なお、増量長期投与試験を含む臨床試験の0.2mg/日及び0.4mg/日投与例において、中等度以上の肝障害患者及び重度の腎障害患者での使用経験はなかった。

注）本剤の承認された用量は0.2mg/日、効果不十分な場合は0.4mg/日まで増量である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

過活動膀胱患者781例を対象として、イミダフェナシン0.1mgを1日2回12週間経口投与する試験を実施した。主要評価項目である1週間あたりの合計尿失禁回数の投与前値に対する変化率において、イミダフェナシン群はプラセボ群に対し有意な改善効果を示した。また、1日あたりの平均排尿回数及び1日あたりの平均尿意切迫感回数の投与前値に対する変化についても、プラセボ群に対し有意な改善効果を示した[11]。

副作用集計の対象となったイミダフェナシン群321例中130例（40.5%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められ、主な副作用は口渇87例（27.1%）、便秘30例（9.3%）であった。

評価項目	投与群[注1)]	投与前[注2)]	4週間後	12週間後又は中止時
1週間あたりの合計尿失禁回数（変化率：%）	プラセボ群	17.55±11.18	-33.50±51.34	-49.50±57.22
	イミダフェナシン群	18.56±14.81	-48.67±44.75##	-68.24±36.90###
1日あたりの平均排尿回数（変化量：回）	プラセボ群	11.47±2.50	-1.04±1.74	-1.08±1.62
	イミダフェナシン群	11.20±2.28	-1.19±1.58	-1.52±1.70#
1日あたりの平均尿意切迫感回数（変化率：%）	プラセボ群	5.42±3.57	-20.83±46.24	-35.63±53.71
	イミダフェナシン群	4.87±2.90	-34.58±43.83##	-53.39±41.35###

注1）：プラセボに対する優越性及びプロピベリン塩酸塩に対する非劣性の検証を目的とした第Ⅲ相比較試験の成績より抜粋
プラセボ群143例、イミダフェナシン群318例
平均値±標準偏差　#：p<0.05、##：p<0.01、###：p<0.001［vs プラセボ］

注2）：投与前は各評価項目とも実測値（回）

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

過活動膀胱患者481例を対象とし、イミダフェナシン0.1mgを1日2回52週間経口投与する試験を実施した。1週間あたりの合計尿失禁回数、1日あたりの平均排尿回数及び1日あたりの平均尿意切迫感回数の投与前値に対する変化において改善が認められ、投与52週間後まで減弱することなく維持された[12]。

副作用集計の対象となった478例中223例（46.7%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められ、主な副作用は口渇164例（34.3%）、便秘43例（9.0%）であった。

評価項目	投与前[注3)]	12週間後	28週間後	52週間後又は中止時
症例数	364	355	355	363
1週間あたりの合計尿失禁回数（変化率：%）	14.53±14.47	-55.92±72.52#	-70.83±50.56#	-83.51±35.48#
1日あたりの平均排尿回数（変化量：回）	11.56±2.81	-1.65±2.12#	-2.05±2.26#	-2.35±2.14#
1日あたりの平均尿意切迫感回数（変化率：%）	4.84±3.18	-45.81±53.37#	-55.67±48.65#	-70.53±38.37#

平均値±標準偏差　#：p<0.05［vs 投与前値］

注3）：投与前は各評価項目とも実測値（回）

17.1.3 国内第Ⅲ相増量長期投与試験

過活動膀胱患者435例を対象とし、イミダフェナシン0.1mgを1日2回12週間経口投与し、その後増量基準[注4)]に従い、増量例はイミダフェナシン0.2mgを1日2回52週間経口投与し、非増量例はイミダフェナシン0.1mgを1日2回40週間経口投与する試験を実施した。0.4mg/日に増量した結果、1週間あたりの合計尿失禁回数、1日あたりの平均排尿回数及び1日あたりの平均尿意切迫感回数の投与前値に対する変化において改善が認められ、その効果は64週間後（増量52週間後）まで減弱することなく維持された[13]。

副作用集計の対象となった435例中215例（49.4%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められ、増量例は182例中114例（62.6%）、非増量例は253例中101例（39.9%）であった。主な副作用は増量例では口内乾燥97例（53.3%）、便秘34例（18.7%）、非増量例では口内乾燥67例（26.5%）、便秘25例（9.9%）であった。

増量長期投与試験　0.4mg/日（増量例）での成績

評価項目	投与前[注5)]	12週間後	24週間後（増量12週間後）	64週間後（増量52週間後）又は中止時
症例数	159	159	158	159
1週間あたりの合計尿失禁回数（変化率：%）	14.01±13.29	-22.92±75.22###	-69.97±42.93###	-79.30±41.01###
1日あたりの平均排尿回数（変化量：回）	11.86±2.44	-0.82±1.70###	-2.03±2.01###	-2.11±2.06###
1日あたりの平均尿意切迫感回数（変化率：%）	4.96±2.99	-23.67±43.29###	-58.58±40.25###	-65.62±38.69###

平均値±標準偏差　###：p<0.001［vs 投与前値］

注4）：増量基準：投与12週後の来院時において、過活動膀胱のいずれの症状も正常化の定義（1日あたりの尿意切迫感の平均回数：0回（消失）、1日あたりの平均排尿回数：8回未満、1週間あたりの合計切迫性尿失禁回数：0回（消失））を満たさない場合を参考に、治験担当医師が増量を必要と判断し、かつ被験者も増量を希望した場合に増量した。ただし、投与12週後の来院時までに中等度以上の副作用が発現した場合は、増量しないこととした。

注5）：投与前は各評価項目とも実測値（回）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

膀胱収縮は、アセチルコリンにより誘発され、膀胱平滑筋のムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプM3を介していることが知られている。また、膀胱の神経終末からのアセチルコリン遊離はムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプM1刺激により促進されると考えられている。

イミダフェナシンは*in vitro*において受容体サブタイプM3及びM1に対して拮抗作用を示し、膀胱においてはM1拮抗によるアセチルコリン遊離抑制とM3拮抗による膀胱平滑筋収縮抑制作用を示す。唾液腺の分泌抑制作用に比べ膀胱の収縮抑制作用が相対的に強く、臨床における本剤の有効性と安全性に寄与していることが推察される[14]。

18.2 ムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプに対する作用

18.2.1 ウサギ及びモルモットの摘出組織標本を用いて精管（M1）、心房（M2）及び回腸（M3）におけるムスカリン性アゴニストの反応に対する拮抗作用を検討した結果、心房（M2）に比べ回腸（M3）及び精管（M1）に強い拮抗作用を示した（*in vitro*）。ヒト主代謝物は、ムスカリン性アセチルコリン受容体に対する拮抗作用を示さなかった（*in vitro*）[15]。

18.2.2 受容体結合試験において、組み換えヒトムスカリン受容体サブタイプM1、M2及びM3に対する拮抗作用を検討した結果、M3及びM1受容体に高親和性を示した（*in vitro*）[15]。

18.2.3 ラット摘出膀胱のM3及びM1受容体に拮抗しアセチルコリン遊離及び膀胱収縮に対して抑制効果を示した（*in vitro*）[15)、16)]。

18.3 膀胱に対する作用

18.3.1 ラットを用いた検討において、律動的膀胱収縮を用量依存的に低下させた[17]。

18.3.2 ラットを用いた検討において、カルバコールにより誘発した膀胱容量の減少を、用量依存的に抑制した[17]。

18.4 膀胱選択性

18.4.1 ラットを用いた検討において、律動的膀胱収縮抑制作用とカルバコール刺激唾液分泌抑制作用との作用比は、プロピベリン塩酸塩に比べ約10倍大きく、イミダフェナシンは高い膀胱選択性を示した[17]。

18.4.2 ラットのモリス水迷路を用いた空間認知機能の評価において、イミダフェナシンのM1受容体拮抗作用により空間認知機能が障害される可能性は低いと推測された[17]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：イミダフェナシン（Imidafenacin）［JAN］

化学名：4-(2-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2,2-diphenylbutanamide

分子式：$C_{20}H_{21}N_3O$

分子量：319.40

融点　：192～196℃

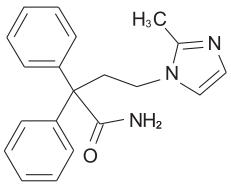
性状　：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品は酢酸（100）に溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数：

有機溶媒相	水相	分配係数
1-オクタノール	pH4.03（McIlvaineの緩衝液）	0.0664
1-オクタノール	pH6.08（McIlvaineの緩衝液）	4.47
1-オクタノール	pH8.07（McIlvaineの緩衝液）	240

（25±2℃）

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

〈OD錠〉

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈ウリトス錠0.1mg〉

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

〈ウリトスOD錠0.1mg〉

100錠［10錠（PTP）×10、乾燥剤入り］
500錠［10錠（PTP）×50、乾燥剤入り］

23. 主要文献

1) 島田英世，他．：臨床医薬．2011；27（2）：171-182
2) 島田英世，他．：臨床医薬．2007；23（4）：249-262
3) 島田英世，他．：臨床医薬．2007；23（4）：273-285
4) Ohno，T. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2008；65（2）：197-202
5) Kanayama，N. et al.：Xenobiotica. 2007；37（2）：139-154
6) Ohmori，S. et al.：Drug Metab. Dispos. 2007；35（9）：1624-1633
7) 島田英世，他．：臨床医薬．2007；23（4）：233-248
8) 島田英世，他．：臨床医薬．2007；23（4）：263-272
9) Ohno，T. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2008；48：330-334
10) Hasegawa，C. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2013；28（3）：203-212
11) Homma，Y. et al.：Int. J. Urol. 2009；16：499-506
12) Homma，Y. et al.：Int. J. Urol. 2008；15：986-991
13) 山口脩，他．：薬理と治療．2009；37：909-930
14) 小林文義，他．：日本排尿機能学会誌．2007；18（2）：292-298
15) Kobayashi，F. et al.：Arzneimittelforschung. 2007；57（2）：92-100
16) 宇野隆司，他．：日本薬理学雑誌．2008；131：379-387
17) Kobayashi，F. et al.：Arzneimittelforschung. 2007；57（3）：147-154

24. 文献請求先及び問い合わせ先

杏林製薬株式会社　くすり情報センター
〒101-8311　東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
電話　0120-409341
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

1_1

**2021年２月改訂（第12版）
*2019年７月改訂

日本標準商品分類番号
８７２５９

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示

	ポラキス錠１	ポラキス錠２	ポラキス錠３
承認番号	20400AMZ00551	16300AMZ00503	16300AMZ00504
薬価収載	1992年５月	1988年５月	1988年５月
販売開始	1992年８月	1988年５月	1988年５月
再審査結果	1998年３月		

D0088119

尿失禁・尿意切迫感・頻尿治療剤

ポラキス®錠1
ポラキス®錠2
ポラキス®錠3
Pollakisu®

オキシブチニン塩酸塩製剤

【 禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 明らかな下部尿路閉塞症状である排尿困難・尿閉等を有する患者［排尿困難・尿閉等が更に悪化するおそれがある。］
* 2. 閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］
3. 重篤な心疾患のある患者［抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起こし心臓の仕事量が増加するおそれがある。］
4. 麻痺性イレウスのある患者［抗コリン作用により胃腸管の緊張、運動性は抑制され、胃腸管内容物の移動は遅延するため、麻痺性イレウスの患者では、胃腸管内容物の停滞により閉塞状態が強められるおそれがある。］
5. 衰弱患者又は高齢者の腸アトニー、重症筋無力症の患者［抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。］
6. 授乳婦［「**6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］
7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組成・性状 】

販　売　名	ポラキス錠１	ポラキス錠２	ポラキス錠３
有効成分（１錠中）	オキシブチニン塩酸塩１mg	オキシブチニン塩酸塩２mg	オキシブチニン塩酸塩３mg
添　加　物	乳糖水和物、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	白色素錠	白色割線入り素錠	白色割線入り素錠
外　　形			
直径(mm)	8.1	8.1	8.1
厚さ(mm)	3.4	3.4	3.4
重量(mg)	178	178	178
識別コード	1 KL600	2 KL600	3 KL600

【 効能又は効果 】

下記疾患又は状態における頻尿、尿意切迫感、尿失禁
　神経因性膀胱
　不安定膀胱（無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態）

【 用法及び用量 】

通常成人１回オキシブチニン塩酸塩として２～３mgを１日３回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【 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）

⑴排尿困難のおそれのある前立腺肥大患者［前立腺肥大患者では、排尿障害を来してない場合でも、抗コリン剤の投与により排尿障害を起こすおそれがある。］
⑵甲状腺機能亢進症の患者［心拍数の増加等の症状の悪化を招くおそれがある。］
⑶うっ血性心不全の患者［代償性交感神経系の亢進を更に亢進させるおそれがある。］
⑷不整脈のある患者［頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こるおそれがある。］
⑸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。］
⑹高温環境にある患者［抗コリン作用により発汗抑制が起こり、外部の温度上昇に対する不耐性が生じて、急激に体温が上昇するおそれがある。］
⑺重篤な肝又は腎疾患のある患者
⑻パーキンソン症候群又は認知症・認知機能障害のある高齢者［抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。］
*⑼開放隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。］

2. 重要な基本的注意

視調節障害、眠気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の操作に注意させること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口渇、便秘、排尿困難、目のかすみ等の副作用が増強されるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

総症例5,359例中、743例（13.86％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

その主なものは口渇（8.98％）、排尿困難（1.90％）、便秘（0.84％）、胃部不快感（0.58％）等であった。（再審査調査終了時）

⑴重大な副作用

1）血小板減少…血小板減少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。

2）麻痺性イレウス…麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3）尿閉…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。

⑵その他の副作用

	５％以上	0.1～５％未満	0.1％未満	頻度不明[注)]
精神神経系		めまい、眠気、頭痛	しびれ、振戦等	認知機能障害、抑うつ
循環器				頻脈
消化器系	口渇	下痢、胃腸障害、胃部不快感、嘔気、食欲不振、胸やけ、便秘、腹部膨満感、口内炎	嘔吐、舌炎等	嚥下障害
過敏症		発疹等		血管浮腫、蕁麻疹
泌尿器系		排尿困難、残尿等		
肝臓		AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇		
その他		浮腫、倦怠感、口が苦い	発熱、熱感、目のかすみ、眼瞼結膜充血、汗が出なくなる、咽頭部痛、胸痛、皮膚乾燥、嗄声等	眼乾燥、潮紅

注）市販後の国内報告あるいは海外で認められた副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者に投与する場合には少量から投与し、観察を十分行うとともに、過量投与にならぬよう注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

動物実験で乳汁への移行が報告されているので授乳中の婦人には投与しないこと。

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。］

【 薬物動態 】

1. 血漿中濃度

⑴単回投与[1)]

健常成人男子にオキシブチニン塩酸塩２～９mgを経口投与した場合、速やかに吸収され、血漿中濃度は約0.7時間後に最高に達し、その半減期は約１時間であった。

血漿中濃度パラメータ（n＝６）

用量（mg/body）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$t_{1/2}$（hr）
2	5.22±0.39	0.67±0.11	0.94±0.12
3	6.67±0.99	0.75±0.11	0.97±0.13
6	9.28±1.01	0.67±0.11	1.40±0.26
9	16.32±1.71	0.67±0.11	1.38±0.22

⑵反復投与[2)]

健常成人男子にオキシブチニン塩酸塩２～６mgを１日３回５日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は0.5時間後に最高に達し、投与後４時間で血漿中から消失した。各投与量群とも投与２回目以降の血漿中オキシブチニンの濃度推移は、第１回投与後と類似していた。また、５日間の反復投与試験において蓄積を思わせる変化も認められなかった。

2. 分布

⑴単回投与[3)]（参考）

雄ラットに標識オキシブチニン23.4μCi/mg/kgを経口投与し、臓器、組織中の放射能濃度を測定した。雌については肝臓及び生殖器について測定した。雄ラットで特に高濃度を示したのは消化器系、肝臓及び腎臓で、雌の肝臓も高濃度であった。低濃度を示したのは中枢神経系、脂肪、筋肉、骨及び睾丸、雌の卵巣及び子宮であった。

⑵反復投与[3)]（参考）

雄ラットの標識オキシブチニン23.4μCi/mg/kg１日１回７日間連続経口投与し、単回投与時と同様に放射能を測定した結果、高濃度を示したのは肝臓、腸及び腎臓で、中枢神経系は低濃度であった。また、単回投与の結果と同様、蓄積を示した臓器はみられなかった。

3. 代謝[4)]

健常成人男子にオキシブチニン塩酸塩６mgを経口投与した場合、尿中代謝物としてシクロヘキサン環の水酸化、エステル加水分解、脱エチル反応による代謝物が数種同定されている。

4. 排泄

⑴単回投与[4]

健常成人男子にオキシブチニン塩酸塩３mg及び９mgを投与した結果、投与後短時間の内に排泄され（ピークは０～４時間）、48時間後に投与量の8.2％及び22.2％が尿中に排泄された。

⑵反復投与[4]

健常成人男子にオキシブチニン塩酸塩１回３mg、１日３回を５日間連続投与した結果、最終投与後62時間迄に総投与量の27.4％が尿中に排泄された。

【 臨床成績 】

1. 一般臨床試験

頻尿、尿意切迫感、尿失禁を主訴とする神経因性膀胱、不安定膀胱に対しての一般臨床試験で、有効率（有効以上）は神経因性膀胱56.7％（181/319）、不安定膀胱57.1％（96/168）であった。

2. 比較臨床試験[5]

神経因性膀胱、不安定膀胱患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験で、改善率（改善以上）は、神経因性膀胱47.1％（32/68）、不安定膀胱60.0％（12/20）であった。

【 薬効薬理 】

1. 膀胱運動抑制作用[6, 7]

ネコ、イヌを用いた実験で、オキシブチニン塩酸塩は骨盤神経刺激、下腹神経刺激及びアセチルコリン等による膀胱収縮をいずれも抑制し、また、カルバコール等による膀胱運動亢進を抑制した。

2. 排尿調節作用[7]

ウサギ及びラットのシストメトログラム（膀胱内圧曲線）において、オキシブチニン塩酸塩は、膀胱容積及び排尿閾値圧を増加した。

3. 膀胱平滑筋直接作用及び向神経作用[8]

ウサギ、ラット、モルモットの摘出平滑筋（膀胱、回腸）を用いた*in vitro*試験で、オキシブチニン塩酸塩は、塩化カルシウム、塩化バリウム及び塩化カリウムによる収縮を抑制し（膀胱平滑筋直接作用）、また、アセチルコリン及びATPによる収縮を抑制した（向神経作用）。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

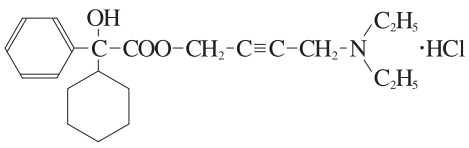
一般名：オキシブチニン塩酸塩（Oxybutynin Hydrochloride）

化学名：4-Diethylamino-2-butynyl（±）-α-cyclohexyl-α-phenylglycollate hydrochloride

分子式：$C_{22}H_{31}NO_3$･HCl

分子量：393.95

構造式：



性　状：本品は白色の結晶性の粉末である。本品はメタノールに極めて溶けやすく、水、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品の水溶液（1→50）は旋光性を示さない。

【 包　装 】

ポラキス錠１：

100錠［10錠(PTP)×10］

ポラキス錠２：

100錠［10錠(PTP)×10］、
500錠［10錠(PTP)×50］、
1000錠(バラ)

ポラキス錠３：

100錠［10錠(PTP)×10］、
500錠［10錠(PTP)×50］、
1000錠(バラ)

【 主要文献 】

1）岸本　孝　他：基礎と臨床，**20**(2)，1343，1986
2）岸本　孝　他：基礎と臨床，**20**(2)，1353，1986
3）秋本義雄　他：医薬品研究，**15**(4)，519，1984
4）篠崎　豊　他：薬物動態，**1**(4)，341，1986
5）小柳知彦　他：西日本泌尿器科，**48**(3)，1051，1986
6）渡辺　潔　他：応用薬理，**31**(5)，995，1986
7）黛　　清　他：日薬理誌，**87**，557，1986
8）会田陽子　他：日薬理誌，**87**，629，1986

**【 文献請求先 】

クリニジェン株式会社　カスタマーセンター
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3
TEL 0120-192-109

CLINIGEN

** 製造販売元
クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3

2021年7月改訂（第2版）
2019年9月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号	87259

	バップフォー錠10	バップフォー錠20	バップフォー細粒2%
承認番号	20500AMZ00143000	20500AMZ00142000	21800AMZ10046000
販売開始	1993年5月	1993年5月	2006年7月

尿失禁・頻尿・過活動膀胱治療剤

日本薬局方　プロピベリン塩酸塩錠

バップフォー® 錠10
バップフォー® 錠20

プロピベリン塩酸塩細粒

バップフォー® 細粒2%

BUP-4® tablets・fine granules

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者［胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.3参照］
2.2 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症状が悪化するおそれがある。］
2.3 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。］［11.1.2参照］
2.4 閉塞隅角緑内障の患者［抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.1参照］
2.5 重症筋無力症の患者［抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。］
2.6 重篤な心疾患の患者［期外収縮等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.9参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	バップフォー錠10	バップフォー錠20	バップフォー細粒2%
有効成分	1錠中 プロピベリン塩酸塩 10mg	1錠中 プロピベリン塩酸塩 20mg	1g中 プロピベリン塩酸塩 20mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ	D－マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖、リン酸二カリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸ポリオキシル40

3.2 製剤の性状

販売名	バップフォー錠10			バップフォー錠20			バップフォー細粒2%	
性状	白色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。						白色の細粒剤である。	
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面	細粒	
	TC 271	10		TC 272	20			
大きさ・質量	直径（mm）	厚み（mm）	質量（mg）	直径（mm）	厚み（mm）	質量（mg）	1包中 0.5g（プロピベリン塩酸塩 10mg）	1包中 1.0g（プロピベリン塩酸塩 20mg）
	7.1	3.2	125	7.1	3.2	125		
識別コード	TC271			TC272			TC269	TC270

4．効能又は効果

○下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁
神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）
○過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等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。

6．用法及び用量

通常、成人にはプロピベリン塩酸塩として20mgを1日1回食後経口投与する。
年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mgを1日2回まで増量できる。

7．用法及び用量に関連する注意

20mgを1日1回投与で効果不十分であり、かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すること。

8．重要な基本的注意

眼調節障害、眠気、めまいがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう十分に注意すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 排尿困難のある患者

前立腺肥大症等では排尿困難が更に悪化又は残尿が増加するおそれがある。［11.1.2参照］

9.1.2 緑内障の患者（閉塞隅角緑内障の患者を除く）

閉塞隅角緑内障以外でも抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。［11.1.1参照］

9.1.3 不整脈又はその既往歴のある患者

期外収縮等が報告されており、症状が悪化又は再発するおそれがある。［11.1.9参照］

9.1.4 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。

9.1.5 潰瘍性大腸炎のある患者

中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。

9.1.6 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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者

腎排泄が減少し、副作用が発現しやすいおそれがある。［16.5参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者

主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすいおそれがある。[16.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[1)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

安全性を考慮して10mg/日より投与を開始するなど慎重に投与すること。肝機能、腎機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

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	口渇、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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性緑内障発作（頻度不明）

眼圧亢進、嘔気・頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。[2.4、9.1.2参照]

11.1.2 尿閉（0.62%）

[2.3、9.1.1参照]

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1参照]

11.1.4 幻覚・せん妄（0.25%）

11.1.5 腎機能障害（頻度不明）

BUN、血中クレアチニンの上昇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。

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 血小板減少（0.12%）

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 QT延長（0.25%）、心室性頻拍（頻度不明）

QT延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある。[2.6、9.1.3参照]

11.1.10 肝機能障害（1.0%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	口渇（12.8%）	便秘、腹痛、嘔気・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎	消化不良、舌炎
泌尿器		排尿困難、残尿	尿意消失
精神神経系		めまい、頭痛、しびれ、眠気	意識障害（見当識障害、一過性健忘）、パーキンソン症状（すくみ足、小刻み歩行等の歩行障害、振戦等）、ジスキネジア
循環器		血圧上昇	動悸、徐脈、期外収縮、胸部不快感
過敏症		そう痒、発疹、蕁麻疹	
眼		調節障害、眼球乾燥	
肝臓		AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇	
腎臓			BUN上昇、クレアチニン上昇
血液		白血球減少	
その他		浮腫、脱力感、味覚異常	倦怠感、咽頭部痛、腰痛、嗄声、痰のからみ

13. 過量投与

13.1 症状

せん妄、興奮、全身痙攣、歩行障害、言語障害、散瞳、麻痺性イレウス、尿閉、頻脈、血圧上昇、全身紅潮、肝機能障害等。

13.2 処置

胃洗浄し、次にアトロピン過量投与の場合と同様の処置を行う。例えば、ネオスチグミン（抗コリン症状に対して）、抗不安剤、補液等の対症療法を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

〈細粒剤〉

主薬が包材に吸着する場合があるので、再分包は避けること。

14.2 薬剤交付時の注意

〈細粒剤〉

14.2.1 苦味が残ることがあるので、水等で速やかに服用すること。

〈錠剤〉

14.2.2 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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラット及びマウスに2年間経口投与したところ、雄ラットにおいて臨床用量の122倍（49mg/kg/日）投与群に腎腫瘍、雄マウスにおいて臨床用量の447倍（179mg/kg/日）投与群に肝腫瘍の発生率が対照群に比べ高いとの報告がある[2)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

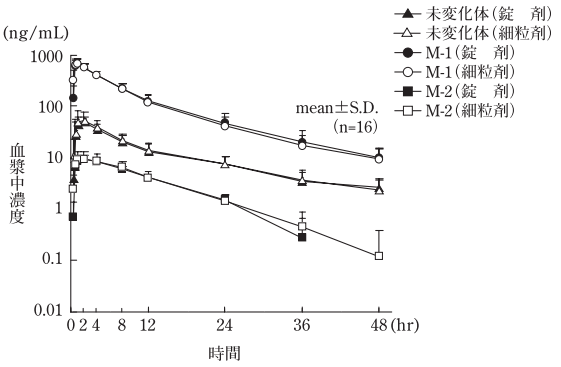
健康成人男子にプロピベリン塩酸塩20mgを経口投与し、血漿中の未変化体及び代謝物を測定した。

16.1.1 単回投与

単回投与における未変化体とその主代謝物である1-メチル-4-ピペリジル ジフェニルプロポキシ酢酸 *N*-オキシド（本剤の*N*-オキシド体であり、以下M-1と略す。）及び1-メチル-4-ピペリジル ベンジル酸 *N*-オキシド（M-1の脱プロピル体であり、以下M-2と略す。）の血漿中濃度は図のように推移した[3)]。

		T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\sim48hr}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
錠剤	未変化体	1.67±0.52	52.42±17.32	559.97±167.17	14.78±3.12※1
	M-1	1.04±0.40	682.41±151.02	5540.65±1349.29	9.60±1.12
	M-2	1.69±0.48	9.50±2.23	117.88±23.33	10.07±1.95※2
細粒剤	未変化体	1.69±0.79	56.08±27.55	589.43±244.33	13.87±2.04※1
	M-1	0.98±0.31	685.04±144.64	5390.68±1444.51	9.39±1.12
	M-2	2.13±1.02	10.02±3.43	131.61±28.03	10.41±2.12※3

(n=16，mean±S.D.，ただし※1:n=15，※2:n=5，※3:n=9)



16.1.2 反復投与

1日1回、7日間反復投与における未変化体の血漿中濃度（C_{max}及びC_{min}）は4日目まで漸次上昇し、以降4～7日の投与期間中はほぼ一定した値を示し、投与終了後の半減期は約25時間であった。一方、主代謝物であるM-1の血漿中濃度（C_{min}）は未変化体同様の推移を示し、投与終了後の半減期は約14時間であった[4]。

16.4 代謝

プロピベリン塩酸塩から主代謝物M-1への代謝には主としてCYP3A4が関与する[5,6]（*in vitro*）。また、プロピベリン塩酸塩は治療時の血漿中濃度ではCYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害しなかった[7]（*in vitro*）。[9.3.1参照]

16.5 排泄

健康成人男子にプロピベリン塩酸塩20mgを単回経口投与した時の0～48時間尿には代謝物であるM-1、M-2及び2,2-ジフェニル-5-メチル-1,4-ジオキサン-3-オンなどが主に排泄され、それらの尿中総排泄量は投与量の約16%であった[8]。[9.2.1参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁
神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、刺激膀胱（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）患者を対象に本剤を1日10mg～40mg[注]経口投与した複数の臨床試験を合算した結果、効果判定可能症例は607例で、有効率（有効以上）は54.0%（328/607例）であった。疾患別有効率は次のとおりであった[9~21]。

疾患	有効率（有効以上）
神経因性膀胱	53.6%（149/278）
神経性頻尿	52.7%（108/205）
不安定膀胱	70.0%（ 42/ 60）
刺激膀胱（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）	45.3%（ 29/ 64）
合計	54.0%（328/607）

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

頻尿・尿失禁を主訴とした神経因性膀胱及び不安定膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤20mg又はプラセボを1日1回経口投与した結果、本剤の全般改善度評価可能症例は64例で、改善率（有効以上）は51.6%（33/64例）で優越性が検証された（U-test:p=0.001、χ^2-test：p=0.001）[12]。

本剤の副作用評価可能症例は65例であり、副作用発現率は7.7%（5/65例）であった。主な副作用は口渇3.1%（2/65例）であった。さらに頻尿を主訴とした神経性頻尿及び刺激膀胱患者を対象としたフラボキサート塩酸塩対照二重盲検比較試験において、本剤20mgを1日1回経口投与又はフラボキサート塩酸塩1日600mgを毎食後3回投与した結果、本剤の全般改善度評価可能症例は96例で、改善率（有効以上）は45.8%（44/96例）で優越性が検証された（U-test：p=0.029、χ^2-test：p=0.017）[13]。

本剤の副作用評価可能症例は100例であり、副作用発現率は25%（25/100例）であった。主な副作用は口渇15%（15/100例）、排尿困難5%（5/100例）、腹痛3%（3/100例）、頭痛2%（2/100例）であった。

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

17.1.3 国内第Ⅲ相比較試験

過活動膀胱患者を対象に本剤20mgを1日1回経口投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験（投与期間：12週間）における成績は以下のとおりであった。主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量、副次評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量及び24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量に関して本剤20mg群がプラセボ群に比し有意な減少が認められた[22]。

最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前値		最終評価時変化量			
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
						下限	上限
プラセボ	270	11.10	2.52	-1.36	1.67	-1.56	-1.16
プロピベリン塩酸塩20mg	284	11.03	2.16	-1.86	1.86	-2.07	-1.64

最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	投与前値		最終評価時変化量			
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
						下限	上限
プラセボ	270	4.17	3.01	-1.99	2.59	-2.30	-1.68
プロピベリン塩酸塩20mg	284	4.33	2.92	-2.84	2.52	-3.13	-2.54

最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前値		最終評価時変化量			
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間	
						下限	上限
プラセボ	229	1.22	1.05	-0.68	1.04	-0.81	-0.54
プロピベリン塩酸塩20mg	231	1.61	1.84	-1.18	1.64	-1.40	-0.97

本剤の副作用評価可能症例は291例であり、副作用発現率は27.5%（80/291例）であった。主な副作用は口渇19.6%（57/291例）、便秘6.2%（18/291例）、悪心1.4%（4/291例）等であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相高用量試験

本剤20mgを1日1回投与で効果不十分な過活動膀胱患者を対象に、本剤20mgを1日2回へ増量した高用量試験（非盲検非対照試験）（投与期間：12週間）の結果、評価対象44例において過活動膀胱の主症状である排尿回数、尿意切迫感及び切迫性尿失禁のすべての症状に対して増量前後で有意差が認められた[23]。副作用評価可能症例は45例であり、副作用発現率は42.2%（19/45例）であった。主な副作用は口渇24.4%（11/45例）、便秘15.6%（7/45例）等であった。

注）本剤の承認用法及び用量：通常、成人にはプロピベリン塩酸塩として20mgを1日1回食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mgを1日2回まで増量できる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

摘出膀胱においてアセチルコリン及び塩化カリウム収縮を抑制し、ムスカリン受容体への親和性を有し、アトロピンで抑制されない経壁電気刺激収縮の抑制作用を示す。また、骨盤神経の切断末梢端刺激による膀胱収縮が抑制されることより、本剤の作用は膀胱平滑筋側にあることが示唆される。一方、主代謝物であるM-1は平滑筋直接作用を、M-2は抗コリン作用を有する。本剤は平滑筋直接作用及び抗コリン作用を有し、主として平滑筋直接作用により排尿運動抑制作用を示すと推定される。

18.2 生体位膀胱の排尿運動抑制作用

18.2.1 膀胱容量の増加作用

麻酔ラット及びイヌを用いたシストメトリーにおいて最大膀胱容量の増加作用を、また、除脳イヌを用いたシストメトリーにおいて最大膀胱容量並びに有効膀胱容量（1回排尿量）の増加作用を示すが、残尿量の有意な増加は認められなかった[24~27]。

18.2.2 排尿運動の抑制作用

麻酔ラット及びイヌにおいて膀胱充満時の律動的収縮（排尿運動）の回数減少が認められた[24,25]。

18.2.3 電気刺激による膀胱収縮の抑制作用

骨盤神経を非切断あるいは切断した麻酔イヌにおいて骨盤神経の電気刺激による膀胱収縮力の低下作用がいずれも認められた[28,29]。

18.3 摘出膀胱に対する作用

膀胱平滑筋においてアセチルコリン及び塩化カリウムによる収縮（ラット、イヌ及びモルモット）と経壁電気刺激による収縮（ラット、イヌ及びウサギ）の抑制が用量依存的に認められた[30,31]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プロピベリン塩酸塩（Propiverine Hydrochloride）

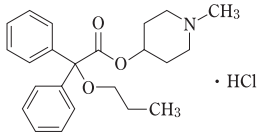
化学名：1-Methylpiperidin-4-yl 2,2-diphenyl-2-propoxyacetate monohydrochloride

分子式：$C_{23}H_{29}NO_3$・HCl

分子量：403.94

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はエタノール（99.5）にやや溶けやすい。

化学構造式：



融　点：213～218℃

22. 包装

〈バップフォー錠10〉

PTP包装：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（10錠×10×5）

バラ包装（プラスチックボトル）：100錠、500錠

〈バップフォー錠20〉

PTP包装：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（10錠×10×5）

バラ包装（プラスチックボトル）：100錠、500錠

〈バップフォー細粒2%〉

ヒートシール：0.5g×60包、1.0g×60包

23. 主要文献

1) 宇田和彦　他：薬物動態．1989；4（5）：581-593
2) 井上博之　他：塩酸プロピベリンの癌原性に関する試験，社内資料，研究報告書No.57
3) 西村貴子　他：薬理と治療．2006；34（7）：859-867
4) 花岡一雄　他：塩酸プロピベリン（P- 4）の体内動態－ヒトにおける20mg錠1日1回反復経口投与における吸収及び排泄－，社内資料，研究報告書No.60
5) 久世治朗　他：塩酸プロピベリンにおけるヒト代謝反応に関与する薬物代謝酵素の同定，社内資料，研究報告書No.198
6) 吉田健一郎　他：塩酸プロピベリンの代謝に及ぼすCYP3A4阻害剤の影響，社内資料，研究報告書No.217
7) 飯田理文　他：塩酸プロピベリンのヒトチトクロムP450分子種に対する阻害試験，社内資料，研究報告書No.178
8) 釘宮豊城　他：臨床薬理．1990；21（3）：555-565
9) 高安久雄　他：診療と新薬．1990；27（1）：75-83
10) 高安久雄　他：臨床医薬．1990；6（4）：745-760
11) 高安久雄　他：臨床医薬．1990；6（4）：761-776
12) 高安久雄　他：医学のあゆみ．1990；153（8）：459-471
13) 高安久雄　他：西日本泌尿器科．1990；52（2）：248-258
14) 岩坪暎二　他：西日本泌尿器科．1990；52（2）：233-240
15) 阿曾佳郎　他：泌尿器外科．1990；3（5）：671-675
16) 大森弘之　他：西日本泌尿器科．1990；52（2）：241-247
17) 高木隆治　他：泌尿器外科．1990；3（3）：321-327
18) 渡邉泱　他：新薬と臨牀．1990；39（4）：699-706
19) 小島弘敬　他：新薬と臨牀．1990；39（6）：1153-1159
20) 横山修　他：泌尿器科紀要．1990；36（4）：517-523
21) 大友英一　他：薬理と治療．1990；18（4）：1731-1740
22) Gotoh，M.，et al.：Int. J. Urol. 2011；18（5）：365-373
23) 横山修　他：泌尿器外科．2011；24（6）：1023-1030
24) 金子茂　他：日本薬理学雑誌．1989；93（2）：55-60
25) 野村鳴夫　他：日本薬理学雑誌．1989；94（3）：173-180
26) 金子茂　他：日本薬理学雑誌．1990；95（2）：55-61
27) 土田正義　他：泌尿器科紀要．1990；36（8）：915-919
28) 長尾光啓　他：頻尿改善剤Propiverine hydrochlorideのイヌの膀胱機能に及ぼす作用：経口投与による効果について，社内資料，研究報告書No.58
29) 金子茂　他：日本薬理学雑誌．1989；94（2）：151-157
30) 金子茂　他：ラットおよびイヌ摘出膀胱におけるP-4の作用，社内資料，研究報告書No.59
31) 春野明弘　他：日本薬理学雑誌．1989；94（2）：145-150

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社　医薬品情報課

〒101-8444　東京都千代田区神田錦町1-27

TEL　0120-20-4527

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田錦町1-27

astellas

＊2021年８月改訂（第２版）
2019年７月改訂

日本標準商品分類番号
８７２５９

選択的β_3アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療剤
ミラベグロン錠

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

ベタニス®錠25mg
ベタニス®錠50mg

Betanis® Tablets 25mg・50mg

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠25mg	錠50mg
承認番号	22300AMX00592	22300AMX00593
販売開始	2011年９月	

貯法：室温保存
有効期間：３年

1.警告

生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること。動物実験（ラット）で、精嚢、前立腺及び子宮の重量低値あるいは萎縮等の生殖器系への影響が認められ、高用量では発情休止期の延長、黄体数の減少に伴う着床数及び生存胎児数の減少が認められている。[9.4参照]

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

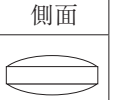
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な心疾患を有する患者［心拍数増加等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。］
2.3 妊婦及び妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.4 授乳婦［9.6参照］
2.5 重度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア10以上）［9.3.1参照］
2.6 フレカイニド酢酸塩あるいはプロパフェノン塩酸塩投与中の患者［10.1参照］

3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分(1錠中)	添加剤
ベタニス錠25mg	ミラベグロン25mg	ポリエチレンオキシド、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
ベタニス錠50mg	ミラベグロン50mg	ポリエチレンオキシド、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、黄色三二酸化鉄

＊3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
ベタニス錠25mg	フィルムコーティング錠	褐色	表	裏	側面
					
			直径	厚さ	重量
			長径：約12.1mm 短径：約6.1mm	約5.2mm	約0.258g
ベタニス錠50mg	フィルムコーティング錠	黄色	表	裏	側面
					
			直径	厚さ	重量
			長径：約12.1mm 短径：約6.1mm	約5.2mm	約0.258g

4.効能又は効果

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

5.効能又は効果に関連する注意

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

6.用法及び用量

通常、成人にはミラベグロンとして50mgを１日１回食後に経口投与する。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 中等度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア７～９）への投与は１日１回25mgから開始する。[9.3.2、9.8参照]
7.2 重度の腎機能障害患者(eGFR15～29mL/min/1.73m^2）への投与は１日１回25mgから開始する。[9.2.1、9.8参照]

8.重要な基本的注意

8.1 過活動膀胱の適応を有する抗コリン剤と併用する際は尿閉などの副作用の発現に十分注意すること。[11.1.1参照]
8.2 現時点では、ステロイド合成・代謝系への作用を有する５α還元酵素阻害薬と併用した際の安全性及び臨床効果が確認されていないため併用は避けることが望ましい。
8.3 血圧の上昇があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。[11.1.2参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心血管系障害を有する患者

本剤の投与を開始する前に心電図検査を実施するなどし、心血管系の状態に注意をはらうこと。QT延長を生じるおそれがある。

9.1.2 QT延長又は不整脈の既往歴を有する患者

定期的に心電図検査を行うこと。QT延長を来すリスクが高いと考えられる。

9.1.3 クラスⅠA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者を含むQT延長症候群患者
定期的に心電図検査を行うこと。QT延長を来すリスクが高いと考えられる。

9.1.4 重度の徐脈等の不整脈、急性心筋虚血等の不整脈を起こしやすい患者
心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。

9.1.5 低カリウム血症のある患者
心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。

9.1.6 緑内障の患者
定期的な眼科的診察を行うこと。眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFR15～29mL/min/1.73m^2）
血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.1参照]

9.2.2 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pughスコア10以上）
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。[2.5、16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pughスコア７～９）
血中濃度が上昇するおそれがある。[7.1、16.6.2参照]

9.3.3 軽度の肝機能障害のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者
生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること。動物実験（ラット）で、精嚢、前立腺及び子宮の重量低値あるいは萎縮等の生殖器系への影響が認められ、高用量では発情休止期の延長、黄体数の減少に伴う着床数及び生存胎児数の減少が認められている。[1.参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）で、胎児において着床後死亡率の増加、体重低値、肩甲骨等の屈曲及び波状肋骨の増加、骨化遅延（胸骨分節、中手骨、中節骨等の骨化数低値）、大動脈の拡張及び巨心の増加、肺副葉欠損が認められている。[2.3参照]

＊9.6 授乳婦
投与しないこと。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている。[2.4参照]

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

9.8 高齢者
副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多い。[7.1、7.2、16.6.4参照]

10. 相互作用
本剤は、一部が薬物代謝酵素CYP3A4により代謝され、CYP2D6を阻害する。また、P-糖蛋白の基質であり、P-糖蛋白阻害作用を有する。[16.2、16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フレカイニド酢酸塩（タンボコール） プロパフェノン塩酸塩（プロノン） [2.6参照]	QT延長、心室性不整脈（Torsades de Pointesを含む）等を起こすおそれがある。	ともに催不整脈作用があり、また本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン 等	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	カテコールアミンの併用によりアドレナリン作動性神経刺激の増大が起こる。
イトラコナゾール リトナビル アタザナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル クラリスロマイシン [16.7.1参照]	心拍数増加等があらわれるおそれがある。	これらの薬剤はCYP3A4を強く阻害し、また一部の薬剤はP-糖蛋白の阻害作用も有することから、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン [16.7.2参照]	本剤の作用が減弱する可能性がある。	これらの薬剤はCYP3A4及びP-糖蛋白を誘導し、併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2D6の基質 デキストロメトルファン フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン ドネペジル 等	これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 等 [16.7.4参照]		
メトプロロール [16.7.3参照]	メトプロロールの作用を増強するおそれがある。	
ピモジド	QT延長、心室性不整脈（Torsades de Pointesを含む）等を起こすおそれがある。	本剤のCYP2D6阻害作用により、ピモジドの血中濃度が上昇する可能性があり、かつ本剤及びピモジドがともに催不整脈作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン ［16.7.5 参照］	併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	本剤のP-糖蛋白阻害作用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 尿閉（頻度不明）

［8.1 参照］

11.1.2 高血圧（頻度不明）

収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されている。［8.3 参照］

11.2 その他の副作用

	1～5％未満	1％未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		血小板数増加、白血球数増加、血小板数減少、白血球数減少	
心臓障害		右脚ブロック、動悸、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮、血圧上昇、心拍数増加	心房細動
耳及び迷路障害		回転性めまい	
眼障害			霧視
胃腸障害	便秘、口内乾燥	腹部不快感、腹部膨満、下痢、十二指腸潰瘍、胃炎、口内炎	悪心、嘔吐、腹痛、上腹部痛、下腹部痛
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫、口渇	胸部不快感、胸痛
肝胆道系障害	AST上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇	
感染症	尿沈渣異常	膀胱炎	
代謝及び栄養障害	CK上昇	CK減少、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、コレステロール上昇、尿酸上昇	食欲減退
神経系障害		浮動性めまい、頭痛	振戦、感覚鈍麻、傾眠
腎及び尿路障害	尿中蛋白陽性	尿中ブドウ糖陽性、クレアチニン上昇、BUN上昇、BUN減少、残尿	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	そう痒症
血管障害		高血圧	

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 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、薬物動態が変わるおそれがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤を空腹時[注)]単回経口投与したときのCmax及びAUCinfは、用量比を超えて上昇した。Tmax及び$t_{1/2}$は各用量間でほぼ一定であった[1)]。

単回投与時のパラメータ

投与量（mg）	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	AUCinf※（ng･h/mL）	$t_{1/2}$※（h）	CL/F※（L/h）
50	31.01±18.06	3.5±1.4	292.24±76.93	36.4±11.8	183.49±58.11
100[注)]	130.67±43.79	3.3±0.8	882.40±234.53	30.8±3.4	119.34±28.11
200[注)]	164.51±82.99	2.8±1.3	1382.68±441.45	26.4±3.6	157.61±50.64
300[注)]	548.52±92.50	3.7±1.0	3285.08±333.94	25.1±4.3	92.24±10.89
400[注)]	720.14±264.40	4.0±1.3	4142.50±735.89	23.9±4.9	99.79±22.03

（平均値±標準偏差、n＝6）

※：投与後72時間までの測定可能な時点までの実測値に基づいた値

16.1.2 反復投与

健康成人男性に本剤100mg[注)]及び200mg[注)]を1日1回食後7日間反復投与したときの血漿中濃度は、投与開始後第4日目以降トラフ値はほぼ一定となり、7日以内に定常状態に達した。また、AUC_{24h}は反復投与により、1.75～2.12倍上昇することが示唆された[1)]。

反復投与時のパラメータ

投与量（mg）	評価日（日）	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	AUC_{24h}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL/F（L/h）
100[注)]	1	91.23±42.00	4.8±0.5	377.16±90.67	28.8±6.8	167.16±31.36
	10	136.14±52.52	5.0±0.0	792.75±156.88	30.0±4.4	131.76±33.39
200[注)]	1	313.08±77.57	5.0±0.0	1102.22±284.28	27.4±7.7	127.95±27.23
	10	290.94±90.64	5.0±0.5	1909.36±366.20	28.0±1.8	108.03±19.75

（平均値±標準偏差、n＝8）

16.2 吸収

本剤25mg[注)]、50mg及び100mg[注)]を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティはそれぞれ28.9％、35.4％及び45.0％であった[2)]（外国人データ）。高脂肪食食後に投与したときに比べ空腹時[注)]投与で本剤血漿中濃度が高くなり、本剤50mg及び100mg[注)]を空腹時に投与したときのCmaxは2.11倍及び1.95倍に増加した。AUClastは1.47倍及び1.40倍に増加した[3)]。また、本剤はP-糖蛋白の基質である[4)]（*in vitro*試験）。［10.参照］

16.3 分布

ミラベグロン15mg[注)]を静脈内[注)]単回投与したときの分布容積は1643Lであった[2)]（外国人データ）。血漿蛋白結合率は76.3～76.9％であり、主結合蛋白はアルブミンであった（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

本剤は主としてエステラーゼによって加水分解を受け、一部はCYP及びグルクロン酸抱合酵素によっても代謝される[5)6)]。本剤を経口投与後、未変化体の他に8種の代謝物が血漿中に認められたが、代謝物の濃度はいずれも未変化体に比べ顕著に低かった[7)]。また、いずれの代謝物も薬理活性は弱かったことから、薬効への寄与は低いと考えられた。本剤はCYP2D6に対して中等度の阻害作用を示すことが示されたが、その他のCYP分子種に対しては阻害作用は弱かった[8)]。また、本剤は、CYP1A2及び3A4/5に対して誘導作用を示さなかった[8)]（*in vitro*試験）。［10.参照］

16.5 排泄

^{14}Cで標識したミラベグロン溶液160mg[注)]を投与したマスバランス試験の結果、投与放射能の55％が尿中に、34％が糞中に排泄され、呼気中には排泄されなかった。尿中放射能の45％が未変化体であり、糞中では放射能のほとんどが未変化体であった[9)]。

健康成人男性に本剤を絶食下[注)]単回経口投与したときの尿中排泄率は用量増加に伴い上昇する傾向が認められた[1)]。

ミラベグロン単回投与時の72時間までの尿中未変化体排泄率

投与量（mg）	Ae_{72h}%
50	7.20±2.32
100[注)]	7.61±3.62
200[注)]	9.01±2.66
300[注)]	14.57±2.48
400[注)]	11.81±2.55

（平均値±標準偏差、n＝6）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害（eGFR60～89mL/min/1.73m^2）を持つ患者では、健康成人と比べて本剤100mg[注)]投与時のCmax及びAUCinfがそれぞれ1.06倍及び1.31倍高かった。中等度の腎機能障害（eGFR30～59mL/min/1.73m^2）を持つ患者では、健康成人と比べてCmax及びAUCinfが1.23倍及び1.66倍高かった。重度の腎機能障害（eGFR15～29mL/min/1.73m^2）を持つ患者では、健康成人と比べてCmax及びAUCinfが1.92倍及び2.18倍高かった[10)]（外国人データ）。［9.2.1、9.2.2参照］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度の肝機能障害（Child-Pughスコア5～6）を持つ患者では、本剤100mg[注)]投与時のCmax及びAUCinfは健康成人に比べてそれぞれ1.09倍及び1.19倍高かった。中等度の肝機能障害（Child-Pughスコア7～9）を持つ患者では、本剤100mg[注)]投与時のCmax及びAUCinfは健康成人に比べてそれぞれ2.75倍及び1.65倍高かった[10)]（外国人データ）。［9.3.1-9.3.3参照］

16.6.3 性差

非高齢及び高齢外国健康成人男女に本剤25mg[注)]、50mg及び100mg[注)]を反復投与したときのCmax及びAUCtauは、男女間で差が認められ、男性被験者に比べ女性被験者で1.44倍及び1.38倍の高い値を示した[7)]（外国人データ）。

16.6.4 高齢者

55～77歳の外国健康成人に本剤25mg[注)]、50mg及び100mg[注)]を反復投与したときのCmax及びAUCtauは、18～45歳の外国健康成人と比べて差は認められなかった[7)]（外国人データ）。

日本人過活動膀胱患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度は、65歳未満より65歳以上の患者集団で1.32倍に増加した[11)]。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

本剤100mg[注)]とケトコナゾール400mgと併用したとき、本剤のAUCinfは1.81倍に上昇した[12)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

本剤100mg[注)]とリファンピシン600mgと併用したとき、本剤のAUCinfは0.56倍に減少した[12)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 メトプロロール

ミラベグロン160mg（IRカプセル）[注)]とメトプロロール100mgと併用したとき、メトプロロールのAUCinfは3.29倍に上昇した[13)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 デシプラミン

本剤100mg[注)]とデシプラミン50mgと併用したとき、デシプラミンのAUCinfは併用により3.41倍に上昇した[13)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 ジゴキシン

本剤100mg[注)]とジゴキシン0.25mgと併用したとき、ジゴキシンのAUClastは併用により1.27倍に上昇した[14)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 トルテロジン

本剤50mgとトルテロジン4mgと併用したとき、トルテロジン及びその活性代謝物5-HMTのAUC_{24h}はそれぞれ1.86倍及び1.25倍に、Cmaxはそれぞれ2.06倍及び1.36倍に上昇した[15)]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、通常50mgを1日1回食後経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 二重盲検比較試験（国内第Ⅱ相試験）

過活動膀胱患者を対象に本剤25mg[注)]、50mg、100mg[注)]又はプラセボを、1日1回食後に12週間経口投与したときの主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量及び副次的評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の成績を次に示した。二重盲検比較試験の結果、主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量は本剤のいずれの投与量でもプラセボに比べ有意な改善が認められた[16)]。

最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較※
プラセボ	211	11.17±2.526	−1.18±2.155	−
ミラベグロン25mg[注)]	209	11.47±2.835	−1.94±2.158	P<0.001
ミラベグロン50mg	208	11.77±2.606	−2.12±2.383	P<0.001
ミラベグロン100mg[注)]	207	11.20±2.761	−1.97±1.970	P<0.001

（平均値±標準偏差）

※：Williamsの多重比較法、有意水準片側0.025

最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較※
プラセボ	211	4.57±3.160	−1.83±2.965	−
ミラベグロン25mg[注)]	208	4.68±3.209	−2.15±2.731	−※※
ミラベグロン50mg	208	4.84±3.255	−2.24±3.120	P=0.084
ミラベグロン100mg[注)]	207	4.53±3.093	−2.48±2.605	P=0.011

（平均値±標準偏差）

※：Williamsの多重比較法、有意水準片側0.025
※※：Williamsの多重比較法のため、検定対象外

最終評価時の24時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較※
プラセボ	140	1.68±1.471	−0.64±1.360	−
ミラベグロン25mg[注)]	134	2.20±2.499	−1.29±1.938	P<0.001
ミラベグロン50mg	144	2.00±2.228	−1.20±1.455	P<0.001
ミラベグロン100mg[注)]	150	1.86±1.666	−1.28±1.355	P<0.001

（平均値±標準偏差）

※：Williamsの多重比較法、有意水準片側0.025

最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較※
プラセボ	132	1.55±1.376	−0.68±1.358	−
ミラベグロン25mg[注)]	128	1.97±2.378	−1.14±1.809	P=0.006
ミラベグロン50mg	137	1.82±2.098	−1.09±1.345	P=0.008
ミラベグロン100mg[注)]	142	1.77±1.640	−1.24±1.278	P<0.001

（平均値±標準偏差）

※：Williamsの多重比較法、有意水準片側0.025

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群、本剤25mg[注)]群、50mg群、100mg[注)]群でそれぞれ212例中40例（18.9%）、210例中49例（23.3%）、208例中51例（24.5%）、208例中54例（26.0%）であった。本剤50mg群において発現率が2%以上であった副作用は、便秘5例（2.4%）、血中CK増加7例（3.4%）、γ-GTP増加11例（5.3%）、血中Al-P増加6例（2.9%）であった[17)]。

17.1.2 二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相試験）

過活動膀胱患者を対象に本剤50mg又はプラセボを、1日1回食後に12週間経口投与したときの主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量及び副次的評価

項目である24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の成績を次に示した。二重盲検比較試験の結果、いずれの評価項目でもプラセボに比べ有意な改善が認められた[18]。

最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較※
プラセボ	368	11.29±2.748	−0.86±2.354	−
ミラベグロン50mg	369	11.15±2.650	−1.67±2.212	P<0.001

（平均値±標準偏差）

※：t 検定、有意水準両側0.05

最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較※
プラセボ	368	4.42±2.989	−1.37±3.191	−
ミラベグロン50mg	369	4.27±2.848	−1.85±2.555	P=0.025

（平均値±標準偏差）

※：t 検定、有意水準両側0.05

最終評価時の24時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較※
プラセボ	264	1.91±1.760	−0.66±1.861	−
ミラベグロン50mg	266	1.99±2.054	−1.12±1.475	P=0.003

（平均値±標準偏差）

※：Wilcoxonの順位和検定、有意水準両側0.05

最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較※
プラセボ	258	1.67±1.366	−0.60±1.745	−
ミラベグロン50mg	254	1.78±1.752	−1.01±1.338	P=0.008

（平均値±標準偏差）

※：Wilcoxonの順位和検定、有意水準両側0.05

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、本剤50mg群で379例中93例（24.5%）、プラセボ群で379例中91例（24.0%）であった。また、本剤50mg群において発現率が2%以上であった副作用は、379例中、便秘13例（3.4%）、口内乾燥10例（2.6%）、ALT増加9例（2.4%）、血中CK増加10例（2.6%）、γ-GTP 増加15例（4.0%）、血中Al-P増加10例（2.6%）であった[18]。

17.1.3 国内長期投与試験

過活動膀胱患者を対象に本剤50mgを1日1回食後に52週間経口投与した。また、本剤50mgを8週間投与した後、治験担当医師が効果不十分で安全性に問題なしと判断し、被験者も増量を希望した場合、100mg[注]へ増量することを可能とした。最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数の変化量、24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量、24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量、24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量の成績を次に示した。いずれの評価項目でも本剤50mg維持例及び100mg[注]増量例ともに改善が認められ、最終評価時まで減弱することなく維持された[19]。

最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン50mg維持例	146	11.11±2.600	−2.16±2.673
ミラベグロン100mg[注]増量例	50	11.27±2.702	−1.57±2.341

（平均値±標準偏差）

最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン50mg維持例	146	4.79±2.993	−3.31±2.948
ミラベグロン100mg[注]増量例	50	5.43±3.512	−2.72±2.884

（平均値±標準偏差）

最終評価時の24時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン50mg維持例	104	1.95±1.632	−1.30±1.400
ミラベグロン100mg[注]増量例	45	2.40±2.259	−1.56±2.143

（平均値±標準偏差）

最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン50mg維持例	103	1.79±1.581	−1.32±1.401
ミラベグロン100mg[注]増量例	44	2.11±2.076	−1.33±1.909

（平均値±標準偏差）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、本剤50mg維持例で152例中51例（33.6%）、100mg[注]増量例で50例中15例（30.0%）であった。また、本剤50mg維持例において発現率が2%以上の副作用は、152例中、便秘9例（5.9%）、血圧上昇5例（3.3%）、白血球数減少4例（2.6%）であった[20]。

17.3 その他

17.3.1 QT/QTc評価試験

外国健康成人男女（48例）を対象に、QT/QTc評価試験を実施した結果、女性被験者のQTcは本剤100mg[注]及び200mg[注]投与時に延長する傾向が認められた。外国健康成人男女（352例）を対象に、QT/QTc評価試験（追加試験）を実施した結果、200mg[注]投与において女性被験者で延長する傾向が認められた[21][22]（外国人データ）。

定常状態におけるQT間隔のベースラインからの変化量（プラセボとの差）

薬剤	性別	投与後経過時間※（h）	QTc※※（ms）	90%信頼区間	
				下限	上限
ミラベグロン100mg[注]	男性	2	4.21	1.57	6.86
	女性	3	7.48	4.50	10.46
ミラベグロン200mg[注]	男性	2	6.62	3.97	9.27
	女性	3	15.05	12.08	18.01
モキシフロキサシン400mg	男性	2	10.36	7.71	13.01
	女性	3	13.10	10.16	16.04

※：評価時点の中で90%信頼区間上限が最も大きな値を示した時点

※※：被験者毎の補正係数を用い心拍数により補正したQTcの推定値

定常状態におけるQT間隔のベースラインからの変化量（プラセボとの差）（追加試験）

薬剤	性別	投与後経過時間※（h）	QTc※※（ms）	90%信頼区間	
				下限	上限
ミラベグロン50mg	男性	4	2.96	0.92	5.00
	女性	3.5	4.49	2.17	6.81
ミラベグロン100mg[注]	男性	4	4.63	2.81	6.45
	女性	4	7.70	5.68	9.72
ミラベグロン200mg[注]	男性	4	7.33	5.23	9.42
	女性	5	10.42	7.40	13.44
モキシフロキサシン400mg	男性	4.5	9.60	7.84	11.35
	女性	3	9.54	7.22	11.85

※：評価時点の中で90%信頼区間上限が最も大きな値を示した時点

※※：被験者毎の補正係数を用い心拍数により補正したQTcの推定値

注）本剤の承認された用法及び用量は、通常50mgを1日1回食後経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

膀胱平滑筋のβ_3アドレナリン受容体を刺激し、膀胱を弛緩させることで蓄尿機能を亢進し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

18.2 β_3アドレナリン受容体に対する刺激作用

ヒトβ_3アドレナリン受容体を発現させた細胞において、濃度依存的な細胞内cAMP濃度上昇作用を示した。ヒト

β_1及びβ_2アドレナリン受容体を発現させた細胞においては、細胞内cAMP濃度上昇作用をほとんど示さなかった[23]（*in vitro*試験）。

18.3 膀胱弛緩作用

ラット摘出膀胱において、組織内cAMP濃度上昇作用を示した[24]。カルバコールにより持続性収縮を惹起させたラット及びヒト摘出膀胱において弛緩作用を示した[25]（*in vitro*試験）。

18.4 膀胱内圧に対する作用

麻酔ラットにおいて、静止時膀胱内圧低下作用を示した[26]。

18.5 膀胱機能に対する作用

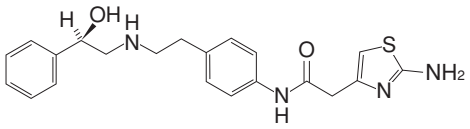
無麻酔カニクイザルにおいて、平均一回排尿量増加作用及び排尿回数減少作用を示した[27]。また、無麻酔脳梗塞ラットにおいて、平均一回排尿量増加作用を示した[23]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ミラベグロン（Mirabegron）

化学名：2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-*N*-[4-(2-{[(2*R*)-2-hydroxy-2-phenylethyl]-amino}ethyl)phenyl]acetamide

構造式：



分子式：$C_{21}H_{24}N_4O_2S$

分子量：396.51

融　点：約144℃

性　状：ミラベグロンは白色～微帯褐白色の結晶又は粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

PTP品はアルミ袋により品質保持をはかっているので、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。ボトル品は乾燥剤で品質保持をはかっているので、蓋を開けたままにしないこと。

22. 包装

〈ベタニス錠25mg〉

100錠（10錠×10、乾燥剤入り）

〈ベタニス錠50mg〉

100錠（10錠×10、乾燥剤入り）、500錠（10錠×50、乾燥剤入り）、500錠（バラ、乾燥剤入り）

23. 主要文献

1）Iitsuka, H. et al.：Clin. Drug Investig. 2014；34(1)：27-35［BE-00287］
2）社内報告書：健康成人・IVIVC試験（2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.6）（DIR110061）
3）Iitsuka, H. et al.：Clin. Ther. 2015；37(5)：1031-1044［BE-00331］
4）Takusagawa, S. et al.：Mol. Pharma. 2013；10(5)：1783-1794［BE-00146］
5）Takusagawa, S. et al.：Xenobiotica 2012；42(10)：957-967［BE-00069］
6）Konishi, K. et al.：Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2018；43(3)：301-309［BE-00658］
7）Krauwinkel, W. et al.：Clin. Ther. 2012；34(10)：2144-2160［BE-00091］
8）Takusagawa, S. et al.：Xenobiotica 2012；42(12)：1187-1196［BE-00094］
9）Takusagawa, S.：Drug Metab. Dispos. 2012；40(4)：815-824［BE-00307］
10）Dickinson, J. et al.：Clin. Drug Investig. 2013；33(1)：11-23［BE-00098］
11）社内報告書：過活動膀胱患者・第Ⅲ相二重盲検比較試験（2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.27、CTD 2.7.2.3.2.2）（DIR110065）
12）Lee, J. et al.：Clin. Drug Investig. 2013；33(6)：429-440［BE-00147］
13）Krauwinkel, W. et al.：Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2014；39(1)：43-52［BE-00242］
14）Groen-Wijnberg, M. et al.：Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2017；42(3)：417-429［BE-00511］
15）Nomura, Y. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2016；31(6)：411-416［BE-00501］
16）社内報告書：過活動膀胱患者・第Ⅱ相二重盲検比較試験（2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.26）（DIR110075）
17）社内報告書：過活動膀胱患者・第Ⅱ相二重盲検比較試験（DIR180383）
18）Yamaguchi, O. et al.：BJU Int. 2014；113(6)：951-960［BE-00245］
19）社内報告書：過活動膀胱患者・長期投与試験（2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.28）（DIR110076）
20）社内報告書：過活動膀胱患者・長期投与試験（DIR180384）
21）社内報告書：海外健康成人・QT/QTc試験（2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.24）（DIR110073）
22）Malik, M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 2012；92(6)：696-706［BE-00099］
23）Hatanaka, T. et al.：Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2013；386(3)：247-253［BE-00144］
24）社内報告書：ラット摘出膀胱組織内cAMP濃度・薬理試験（2011年7月1日承認 CTD 2.6.2.2.2.1）（DIR110078）
25）Takasu, T. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007；321(2)：642-647［BE-00010］
26）Hatanaka, T. et al.：Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2013；386(1)：71-78［BE-00100］
27）Hatanaka, T. et al.：Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2013；386(11)：1001-1008［BE-00212］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル　0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

38849SgM
BE031102Z31

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

トビエース小児
1.8 添付文書（案）
1.8.1 添付文書（案）

202X 年 X 月改訂（第 2 版、効能変更）

貯　　法：室温保存
有効期間：3 年

処方箋医薬品注）

過活動膀胱・神経因性膀胱治療剤
徐放性フェソテロジンフマル酸塩錠

トビエース®錠4mg
トビエース®錠8mg
Toviaz® Tablets

日本標準商品分類番号
87259

	4mg	8mg
承認番号	22400AMX01484	22400AMX01485
販売開始	2013 年 3 月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

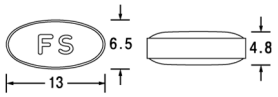
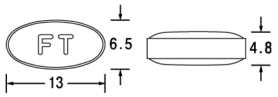
2.1 尿閉を有する患者［抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。］［11.1.1 参照］
2.2 眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の患者［眼圧の上昇を招き、症状が悪化するおそれがある。］
2.3 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者［抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。］
2.4 胃アトニー又は腸アトニーのある患者［抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。］
2.5 重症筋無力症の患者［抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。］
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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トビエース錠 4mg	トビエース錠 8mg
有効成分	1 錠中 フェソテロジンフマル酸塩　4.0mg	1 錠中 フェソテロジンフマル酸塩　8.0mg
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	

3.2 製剤の性状

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

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

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。

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 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。

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 30mL/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 4mg とし、8mg への増量は行わないものとする。[9.2.1、9.3.2、10.2 参照]

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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、症状を悪化させるおそれがある。
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 30mL/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]
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]
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[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）

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。

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[1)]。

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］

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、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。

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。

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）

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[注)]	
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[注)]、ALT 増加、γ-GTP 増加	

	10%以上	1～10%未満	0.3～1%未満	頻度不明
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[注]	
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

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β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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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 16mg[注] 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 16mg[注] 単回経口投与時の C_{max} の平均値は 2.68、5.65 及び 11.1ng/mL、血漿中濃度曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の平均値は 27.1、57.6 及び 116ng・h/mL であり、投与量に比例して増加した[2)]。

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 16mg[注] 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	4mg	8mg	16mg[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)
$AUC_{0-\infty}$（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）本剤の承認最大用量は 1 日 1 回 8mg である。

16.1.2 反復投与

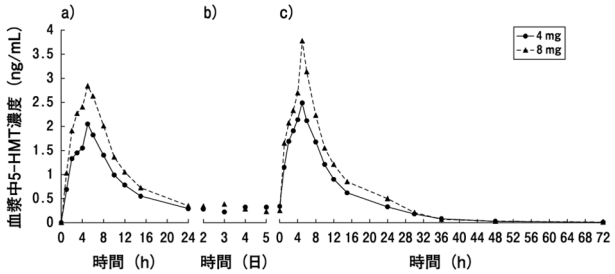
健康成人男性に、フェソテロジンフマル酸塩 4 及び 8mg を含有する本剤を 24 時間毎に反復経口投与した時の活性代謝物 5-HMT の薬物動態パラメータを表に、平均血漿中濃度推移を図に示す。本剤 4 及び 8mg を 24 時間毎に反復投与した時の 5-HMT の C_{max} の平均値は 2.55 及び 3.77ng/mL、投与間隔での血漿中濃度曲線下面積（AUC_{τ}）の平均値は 25.7 及び 35.1ng・

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[3)]。

日本人健康成人男性に本剤 4 及び 8mg 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	4mg	8mg
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)
$AUC_{τ}$ (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
日本人健康成人男性に本剤 4 及び 8mg 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）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に、絶食時及び高脂肪食摂取後に本剤 8mg 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、AUC_{36} の上昇は 10%であり、臨床上問題となる影響はないと考えられた[4)]。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

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：0.02ng/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[5、6)]（外国人データ）。

16.3 分布

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 $α_1$-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 169L である[6、7)]（外国人データ）。

16.4 代謝

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[5、8～11)]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

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、6、11)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

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：30～80mL/min）に、本剤 4mg 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：30mL/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[12)]（外国人データ）。[9.2.1、9.2.2 参照]

16.6.2 肝機能障害者

中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する人に本剤 8mg 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[13)]（外国人データ）。[9.3.1-9.3.3 参照]

16.6.3 年齢及び性差

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 8mg 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 [14]（外国人データ）。

16.6.4 小児

体重 25kg 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Ⅲ相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 8mg 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 [1]。

国際共同第Ⅲ相試験の本剤 4mg 群及び 8mg 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)］

投与群	症例数	$C_{max,ss}$（ng/mL）	$AUC_{\tau,ss}$（ng・h/mL）
本剤 4mg 群[注 1)]	32	4.88（48.2）	59.1（51.7）
本剤 8mg 群[注 2)]	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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（CYP3A4 阻害薬）

ケトコナゾール 200mg 1 日 2 回投与と本剤 8mg 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 [15]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 リファンピシン（CYP3A4 誘導薬）

リファンピシン 600mg 1 日 1 回投与と本剤 8mg 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 [16]（外国人データ）。［10.2 参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験

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 4mg、8mg 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 4mg 群、8mg 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 [17、18]。

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 4mg/日	314	2.23（1.814）	-1.35	-0.34	-0.56	-0.13
フェソテロジン 8mg/日	306	2.26（1.788）	-1.40	-0.39	-0.60	-0.17

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 4mg/日	314	11.32（2.576）	-1.15	-0.56	-0.91	-0.22
フェソテロジン 8mg/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 4mg/日	314	4.81（3.123）	-1.65	-0.65	-1.07	-0.22
フェソテロジン 8mg/日	306	5.01（3.538）	-1.66	-0.66	-1.09	-0.23

因果関係を否定できない主な有害事象 [a)]

	プラセボ群	フェソテロジン 4mg/日	フェソテロジン 8mg/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（%）
a）いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた事象

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

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 4mg、8mg 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 4mg 群、8mg 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 [19)]。

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 4mg/日	228	3.9（3.51）	-1.65	-0.69	-1.14	-0.24
フェソテロジン 8mg/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 4mg/日	267	12.9（3.86）	-1.61	-0.53	-1.02	-0.04

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
フェソテロジン 8mg/日	267	12.0 (3.31)	-2.09	-1.01	-1.50	-0.52

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 4mg/日	267	12.5 (4.05)	-1.91	-1.13	-1.67	-0.59
フェソテロジン 8mg/日	267	11.6 (3.72)	-2.30	-1.52	-2.05	-0.98

因果関係を否定できない主な有害事象 [b)]

	プラセボ群	フェソテロジン 4mg/日	フェソテロジン 8mg/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（%）
b）いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた事象

17.1.3 国内長期投与試験

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 4mg（1 日 1 回投与）から投与を開始し、投与 4 週時点で 8mg/日へ増量可能とした。また、投与 8 週時点で 8mg/日から 4mg/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 [20、21]。

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

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	-	-

投与時期		症例数	平均値	標準偏差	両側 95%信頼区間	
					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

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

因果関係を否定できない主な有害事象 [c)]

	全体			
評価例数	152			
因果関係を否定できない有害事象	102（67.1）			
	合計	軽度	中等度	重度
口内乾燥	77（50.7）	68	9	0
便秘	16（10.5）	15	1	0
排尿困難	6（3.9）	5	1	0
胃炎	5（3.3）	4	1	0
下痢	4（2.6）	4	0	0
浮動性めまい	4（2.6）	3	1	0
尿流量減少	4（2.6）	4	0	0
ALT 増加	3（2.0）	2	1	0
AST 増加	3（2.0）	3	0	0

例数（%）
c）投与群全体で 2%以上の被験者に認められた事象

〈神経因性膀胱における排尿管理〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（A0221047 試験）

日本人を含む小児神経因性排尿筋過活動患者（年齢 6 歳～17 歳）を対象とした無作為化、非盲検、並行群間比較試験で、体重 25kg を超える被験者における本剤 4mg 及び 8mg の有効性及び安全性を検討した。12 週間の有効性評価期間と 12 週間の安全性評価延長期間の 2 つのパートで構成した。なお、本剤 8mg 群の開始用量は 4mg/日とし、1 週間後に 8mg/日に増量した。

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膀胱容量、又は排尿/尿失禁開始時若しくは 40cmH_2O 時の容量）のベースラインからの変化量（全体集団及び日本人集団）を以下に示す。

有効性評価期間及び安全性評価延長期間の両期間ともに本剤の投与を受けた症例（本剤 4mg 群 30 例、及び本剤 8mg 群 37 例）における主な副作用は、口内乾燥（10.0%、10.8%）、便秘（3.3%、8.1%）、下痢（3.3%、0%）及び腹痛（0%、2.7%）であった [22)]。

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（mL、全体集団）

投与群	症例数	投与前	12 週後（投与前からの変化量）		
		最大膀胱容量の平均値（標準偏差）	最小二乗平均値[注 1,2)]（標準誤差）	95% CI	P 値[注 3)]
本剤 4mg 群	41	195.1（100.75）	58.12（14.78）	（28.84, 87.39）	0.0001
本剤 8mg 群	41	173.3（104.45）	83.36（14.71）	（54.22, 112.49）	<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

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（mL、日本人集団）

投与群	症例数	投与前	12週後（投与前からの変化量）	
		最大膀胱容量の平均値（標準偏差）	最小二乗平均値[注1,2]（標準誤差）	95% CI
本剤4mg群	10	193.4（93.68）	51.72（25.23）	(-0.74, 104.18)
本剤8mg群	10	197.1（85.88）	85.98（25.32）	(33.32, 138.64)

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

17.3 その他
17.3.1 QT間隔に対する影響
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 4mg/日又は28mg/日[注)]、モキシフロキサシン 400mg/日又はプラセボを 3 日間投与した。モキシフロキサシン 400mg/日投与後にはQTc間隔の延長（3日目の時間平均QTcFの延長：8.6msec）が認められたが、本剤4mg/日及び28mg/日[注)]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[23)]（外国人データ）。

定常状態におけるQTcF[d)]のベースライン値との比較

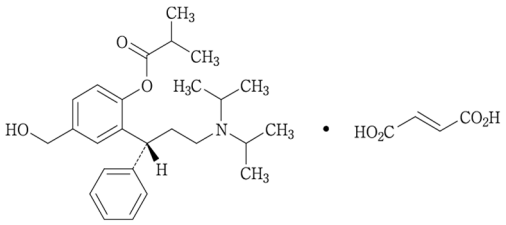
投与群	例数	平均値（標準偏差）	中央値	最小値, 最大値	95% CI[e)]
プラセボ	64	-4.7（5.89）	-3.8	-20.2, 11.6	(-6.2, -3.2)
フェソテロジン4mg/日	64	-4.6（6.71）	-4.9	-18.5, 11.9	(-6.3, -2.9)
フェソテロジン28mg/日[注)]	64	-5.0（7.85）	-5.3	-20.8, 16.3	(-6.9, -3.0)
モキシフロキサシン400mg/日	64	8.6（5.94）	7.7	-2.7, 21.2	(7.1, 10.1)

d）Friderica補正QT
e）平均値の信頼性区間

注）本剤の承認最大用量は1日1回8mgである。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
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Ki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[24)]。
18.2 膀胱に対する作用
18.2.1 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（ID_{50}＝7.5μg/kg、静脈内投与）。また、10μg/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[25～28)]。
18.2.2 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、pA_2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0.01～1μMで濃度依存的に抑制した[25～28)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：フェソテロジンフマル酸塩（Fesoterodine Fumarate）
化学名：2-{(1*R*)-3-[Bis(1-methylethyl)amino]-1-phenylpropyl}-4-(hydroxymethyl)phenyl 2-methylpropanoate monofumarate
分子式：$C_{26}H_{37}NO_3 \cdot C_4H_4O_4$
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。

21. 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。

22. 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］

23. 主要文献

1）社内資料：母集団薬物動態解析結果（承認年月日：2022.X.XX、申請資料概要 2.7.2.3.2）
2）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 2.5.3.1.1）［L20120627049］
3）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 2.5.3.1.2）［L20120627050］
4）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 2.7.1.2.1.2）［L20120627051］
5）社内資料：外国人健康男性での反復投与試験（SP566）（承認年月日：2012.12.25、申請資料概要 2.7.2.2.2.2.2）［L20120627052］
6）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）（承認年月日：2012.12.25、申請資料概要 2.7.1.2.2.1、2.7.2.2.2.2.2、2.7.2.3.2）［L20120627053］
7）社内資料：*in vitro* でのタンパク結合率の検討試験（BA 496-02）（承認年月日：2012.12.25、申請資料概要 2.7.2.2.1.1）［L20120627054］
8）社内資料：*in vitro* での代謝検討試験（DHGY1009）（承認年月日：2012.12.25、申請資料概要 2.7.2.2.1.2、2.6.4.5）［L20120627055］
9）社内資料：*in vitro* での代謝検討試験（DHGY1030）（承認年月日：2012.12.25、申請資料概要 2.7.2.2.1.2、2.6.4.5）［L20120627056］
10）社内資料：*in vitro* での代謝検討試験（DHGY1029）（承認年月日：2012.12.25、申請資料概要 2.7.2.2.1.2、2.6.4.5）［L20120627057］
11）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 2.7.2.2.2.2.2）［L20120627058］
12）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 2.7.2.2.2.2.3）［L20120627059］
13）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 2.7.2.2.2.2.3）［L20120627060］
14）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 2.7.2.2.2.2.3）［L20120627061］
15）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 2.7.2.2.2.2.4）［L20120627062］
16）社内資料：外国人でのリファンピシンとの薬物相互作用試験（SP683）（承認年月日：2012.12.25、申請資料概要 2.7.2.2.2.2.4）［L20120627063］
17）Yamaguchi, O. et al.：LUTS. 2011; 3（1）：43-50
18）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、2.7.6（A0221005））［L20120627068］
19）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 2.5.4.5.1、2.7.3.2.2.1.2、2.7.6（SP584））［L20120627083］

20）武田正之ほか：泌尿器外科. 2012; 25 (1) : 55-68
21）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、2.7.6 (A0221006)）[L20120627069]
22）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.xx.xx、申請資料概要 2.7.6）
23）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]
24）社内資料：ムスカリン受容体に対する作用（承認年月日：2012.12.25、申請資料概要 2.6.2.2）[L20120627065]
25）Modiri AR et al. : Urology. 2002; 59 (6) : 963-968
26）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]
27）Nilvebrant L et al. : Pharmacol Toxicol. 1997; 81 (4) : 169-172
28）Yono M et al. : Eur J Pharmacol. 1999; 368 (2-3) : 223-230

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

Ⓡ登録商標

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

本剤の効能又は効果（案）は以下のとおりである（下線部：変更箇所）。

○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

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

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）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）では本剤の長期投与時の安全性と有効性が示唆された。さらに，本剤は排尿筋の過活動を抑制することにより，過活動膀胱の尿意切迫感，頻尿および切迫性尿失禁を改善するため，申請時の効能又は効果を設定した。

詳細は，M2.5.4 項および M2.5.5 項を参照。

その後，審査の過程における照会事項を踏まえ，以下の理由より，上記のとおり効能又は効果を設定した。

神経因性膀胱は，排尿に関与する神経の障害によって膀胱の排尿および蓄尿機能に異常が生じた状態であり，蓄尿期の機能障害により尿意切迫感や切迫性尿失禁等の症状を呈する排尿筋過活動と，排尿期の機能障害により排尿困難等の症状を呈する排尿筋低活動に大別される。本剤は，排尿筋の不随意収縮を抑制することで排尿筋過活動に伴う症状を改善するものであり，排尿筋低活動の患者は本剤の投与対象とはならない。一方，本邦では既に，効能・効果に神経因性膀胱を表記して承認されている抗コリン薬が，実臨床においてはその薬理作用から症状の改善効果が期待できる NDO の患者に投与されている状況にあることを踏まえ，本剤の効能・効果は，「神経因性排尿筋過活動」ではなく，既承認薬で使用されている「神経因性膀胱」に係るものとすることが妥当と考える。また，小児と成人で NDO の病態に違いはないことから，本剤の効能・効果は小児に限定したものとはせずに小児に係る用法・用量を新たに設定した。さらに，NDO の小児患者に対する本剤を含む抗コリン薬の投与目的および治療目標は，膀胱容量を増加させることにより，膀胱コンプライアンスを改善させ，導尿間隔の延長や尿禁制の改善といった適切な排尿管理を可能とすることであること，および A0221047 試験において，本剤の投与により，主要評価項目とされた最大膀胱容量について臨床的に意義のある増加が示され，副次的評価項目とされた膀胱コンプライアンス，排尿回数，尿失禁回数等においても改善が認められたことを踏まえると，NDO の小児患者への本剤の投与が示す臨床的意義は，膀胱容量を増加させることにより，膀胱コンプライアンスを改善させ，導尿間隔の延長や尿禁制の改善といった適切な排尿管理を可能とすることであると考える。以上より，本剤の効能・効果は，本剤の投与目的および治療目標，ならびに臨床試験で示された有効性が明確になるよう，「神経因性膀胱における排尿管理」とすることが適切と考えた。

2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）

本剤の用法及び用量（案）は以下のとおりである（下線部：変更箇所）。

〈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。

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

A0221047 試験および A0221109 試験の結果に加え，母集団薬物動態解析および曝露-反応解析の結果，ならびに有効性および安全性の事後解析結果より，申請時の用法及び用量を設定した。

詳細は，M2.5.4 項，M2.5.5 項および M2.5.6.4 項参照。

その後，審査の過程における照会事項を踏まえ，以下の理由より，上記のとおり用法及び用量を設定した。

体重 25 kg 超の小児患者を対象とした A0221047 試験のコホート 1 において本剤 4 mg 群および本剤 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と考える。本剤 4 mg 群と比較して本剤 8 mg 群でより有効性が高いと判断したこと，ならびに本剤 8 mg 群の安全性は臨床的に許容可能なものと判断したことから，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 または 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が，本剤の投与開始から 1 週間は，A0221047 試験のコホート 1 の本剤 8 mg 群の用法・用量と同様に本剤 4 mg を 1 日 1 回投与する必要があると考え，上記のとおり設定することが適切と考えた。

使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は，「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）および「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生安発 0608 第 1 号（令和 4 年 7 月 21 日最終改正）厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）に準拠し，本剤の臨床試験成績，ファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）および本剤の米国添付文書（USPI）を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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	現行のとおり
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。	現行のとおり 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。
7. 用法及び用量に関連する注意	現行のとおり

使用上の注意（案）	設定根拠
重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 30mL/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 4mg とし、8mg への増量は行わないものとする。[9.2.1、9.3.2、10.2 参照]	
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。	現行のとおり
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **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、症状を悪化させるおそれがある。	現行のとおり
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 30mL/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]	現行のとおり
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、	現行のとおり

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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］</td><td></td></tr>
<tr><td>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）
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。</td><td>現行のとおり</td></tr>
<tr><td>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 [1)]。</td><td>A0221047試験および A0221109試験で6歳以上の小児を対象とした臨床試験を実施したため設定した。

A0221047 試験（コホート 1）において，体重 25kg 超の小児患者に本剤 8mg を投与したとき，一部の低体重の小児患者では成人 OAB 患者に本剤 8mg を投与したときの 5-HMT の曝露の範囲を上回ったことから設定した。</td></tr>
<tr><td>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］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></table></td><td>現行のとおり</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
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、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。	
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。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 尿閉**（2.0%）			既存の成人データと A0221047試験（コホート1のみ）および A0221109試験（コホート1のみ）のデータの併合解析結果に基づ

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>［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）</td><td>き，副作用の発現率をアップデートした。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>0.3～1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>眼　障　害</td><td></td><td>眼乾燥</td><td>霧視</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛、めまい</td><td>傾眠、味覚異常</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td></td><td>心電図 QT 延長、頻脈、動悸注)</td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>高血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>咽喉乾燥</td><td>鼻乾燥、咳嗽、口腔咽頭痛、鼻出血</td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>AST 増加注)、ALT 増加、γ-GTP 増加</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>口内乾燥（36.5%）</td><td>便秘、消化不良、腹痛、悪心、下痢</td><td>胃食道逆流性疾患、腹部不快感、腹部膨満、嘔吐、胃炎、鼓腸注)</td><td></td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td>排尿困難、尿路感染</td><td>膀胱炎、排尿躊躇、尿流量減少、残尿、尿失禁</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>皮膚乾燥、発疹、そう痒症</td><td>蕁麻疹、血管浮腫</td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td></td><td></td><td>CK 増加、疲労、浮腫</td><td></td></tr>
</table>
注）発現頻度は0.3%未満であった。</td><td>既存の成人データとA0221047試験（コホート1のみ）および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。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>現行のとおり</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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 β 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。	
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。	現行のとおり

1. JAN

平成 20 年 9 月 5 日付け薬食審査発第 0905002 号により以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）フェソテロジンフマル酸塩

（英　名）Fesoterodine Fumarate

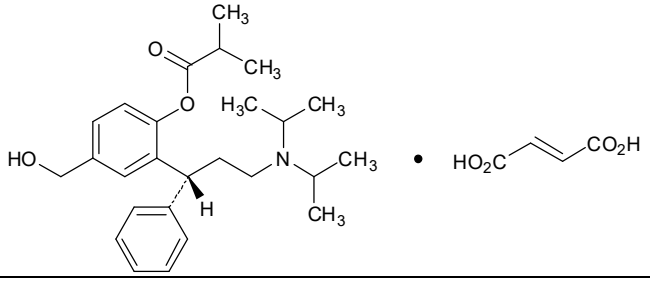
2. INN

本薬は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 15, No.3-4, 2001 (List 46), p200 に掲載されている。

一般的名称：fesoterodine

化　学　名：2-[(1*R*)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate
（別名　フェソテロジンフマル酸塩）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>過活動膀胱における尿意切迫感，頻尿及び切迫性尿失禁</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：フェソテロジンフマル酸塩
製剤：トビエース錠4mg　（1錠中フェソテロジンフマル酸塩として4 mg 含有）
　　トビエース錠8mg　（1錠中フェソテロジンフマル酸塩として8mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><td>概略のLD_{50} (mg/kg)</td><td>経口</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td>マウス　♂♀</td><td>316</td><td>31.6</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>♂681
♀316</td><td>♂♀31.6</td></tr>
<tr><td>概略の致死量(mg/kg)</td><td>経口</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td>イヌ　♂♀</td><td>30
(最大耐量検討試験結果)</td><td>＞10
(3日間投与試験結果)</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>無毒性量
(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>13週</td><td>経口</td><td>0, 5, 25, 75, 125</td><td>25</td><td>死亡，立毛，体重増加抑制</td></tr>
<tr><td></td><td>6ヵ月</td><td>経口</td><td>0, 5, 25,
75/100(♂)[1)],
75/125(♀)[1)]</td><td>25</td><td>死亡，立毛，血小板数の減少，尿素濃度の上昇</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13週</td><td>経口</td><td>0, 5, 25, 75</td><td>5</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>13週</td><td>経口</td><td>0, 0.5, 2.5, 10</td><td>2.5</td><td>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</td></tr>
<tr><td></td><td>9ヵ月</td><td>経口</td><td>0, 0.5, 2.5, 12.5</td><td>2.5</td><td>心拍数増加，涙液分泌減少（結</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

						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[2)]	0.5[3)]	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

1) 投与 16 週より変更　　2) 5-HMT を投与　　3) 5-HMT の投与量

副作用

日本を含むアジアで実施した臨床試験

副作用の発現率　342/633（54.0%）

副作用の種類	例数	（発現率）	臨床検査異常の種類	例数	（発現率）
口内乾燥	244例	（38.5%）	CK（CPK）増加	7例	（1.1%）
便秘	49例	（ 7.7%）	心電図QT延長	3例	（0.5%）
残尿	18例	（ 2.8%）	Al-P増加	1例	（0.2%）
排尿困難	15例	（ 2.4%）	血中コレステロール増加	1例	（0.2%）
膀胱炎	14例	（ 2.2%）	血中ビリルビン増加	1例	（0.2%）
			好酸球数増加	1例	（0.2%）
			白血球数減少	1例	（0.2%）

外国で実施した臨床試験

副作用の発現率　1207/2288（52.8%）

副作用の種類	例数	（発現率）	臨床検査異常の種類	例数	（発現率）
口内乾燥	848例	（37.1%）	心電図QT延長	11例	（0.5%）
便秘	142例	（ 6.2%）	CK（CPK）増加	9例	（0.4%）
頭痛	117例	（ 5.1%）	心電図異常	6例	（0.3%）
眼乾燥	61例	（ 2.7%）	血中乳酸脱水素酵素増加	3例	（0.1%）
咽喉乾燥	55例	（ 2.4%）	体重増加	3例	（0.1%）

会社	ファイザー株式会社

（変更）

化学名・別名	
構造式	
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 ○神経因性膀胱における排尿管理 下線部を追記
用法・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。 下線部を追記
劇薬等の指定	
市販名及び	

有効成分・分量	
毒性	
副作用	成人OAB患者を対象として日本を含むアジアで実施した臨床試験 （A0221005試験，A0221006試験）

副作用の発現率　342/633（54.0%）

副作用の種類	例数	（発現率）
口内乾燥	244例	（38.5%）
便秘	49例	（ 7.7%）
残尿	18例	（ 2.8%）
排尿困難	15例	（ 2.4%）
膀胱炎	14例	（ 2.2%）

臨床検査異常の種類	例数	（発現率）
CK（CPK）増加	7例	（1.1%）
心電図QT延長	3例	（0.5%）
Al-P増加	1例	（0.2%）
血中コレステロール増加	1例	（0.2%）
血中ビリルビン増加	1例	（0.2%）
好酸球数増加	1例	（0.2%）
白血球数減少	1例	（0.2%）

成人OAB患者を対象として外国で実施した臨床試験
（582試験，583試験，584試験，668試験，669試験，738試験，739試験）

副作用の発現率　1207/2288（52.8%）

副作用の種類	例数	（発現率）
口内乾燥	848例	（37.1%）
便秘	142例	（ 6.2%）
頭痛	117例	（ 5.1%）
眼乾燥	61例	（ 2.7%）
咽喉乾燥	55例	（ 2.4%）

臨床検査異常の種類	例数	（発現率）
心電図QT延長	11例	（0.5%）
CK（CPK）増加	9例	（0.4%）
心電図異常	6例	（0.3%）
血中乳酸脱水素酵素増加	3例	（0.1%）
体重増加	3例	（0.1%）

小児NDO患者を対象として国内外で実施した臨床試験
［国際共同試験（A0221047試験）および国内試験（A0221109試験）］

副作用の発現率　31/120（25.8%）

副作用の種類	例数	（発現率）
口内乾燥	8例	（ 6.7%）
便秘	6例	（ 5.0%）
尿失禁	4例	（ 3.3%）
悪心	2例	（ 1.7%）
下痢	2例	（ 1.7%）
視力低下	2例	（ 1.7%）
頻尿	2例	（ 1.7%）
疲労	2例	（ 1.7%）
体重増加	2例	（ 1.7%）

下線部を追記

会社	ファイザー株式会社

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
第 3 部　品質に関する文書								
3.2　データ又は報告書								
3.2.S　原薬								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
3.2.P　製剤								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
3.2.A　その他								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
3.2.R　各極の要求資料								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
3.3　参考文献								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
第 4 部　非臨床試験報告書								
4.2　試験報告書								
4.2.1　薬理試験								
4.2.1.1　効力を裏付ける試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.1.2　副次的薬理試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.1.3　安全性薬理試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2　薬物動態試験								
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.2　吸収								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.3　分布								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.4　代謝								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.5　排泄								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.7　その他の薬物動態試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3　毒性試験								
4.2.3.1　単回投与毒性試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.2　反復投与毒性試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.3　遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4　がん原性試験								
4.2.3.4.1　長期がん原性試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4.3　その他の試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5　生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.6　局所刺激性試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7　その他の毒性試験								
4.2.3.7.1　抗原性試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.2　免疫毒性試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.4　依存性試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.7　その他の試験								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.3　参考文献								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
第5部　臨床試験報告書								
5.2　全臨床試験一覧表								
5.2.1	-	全臨床試験一覧表	ファイザー社	-	-	-	-	-
5.3　試験報告書及び関連情報								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
5.3.1.2.1	A0221099	OPEN-LABEL, SINGLE-DOSE, RANDOMIZED, CROSSOVER STUDY TO ESTIMATE THE RELATIVE BIOAVAILABILITY COMPARED TO COMMERCIAL EXTENDED-RELEASE TABLET FORMULATION AND THE EFFECTS OF FOOD OR SPRINKLING ON APPLESAUCE FOR FESOTERODINE SUSTAINED-RELEASE BEADS-IN-CAPSULE FORMULATIONS IN HEALTHY ADULT VOLUNTEERS	ファイザー社	2014年7月[redacted]日～2014年12月[redacted]日	ベルギー	外国	社内資料	評価
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4.1	A0229001	Method Validation for the Quantitation of SPM7605 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.2	A0229001	Quantitation of SPM7605 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS, Amendment 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考
5.3.1.4.3	A0229001	Quantitation of SPM7605 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS, Addendum 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2.1	A0221066	AN OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATING STUDY OF THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND TOLERABILITY OF FESOTERODINE IN PEDIATRIC OVERACTIVE BLADDER PATIENTS AGED 8-17 YEARS	ファイザー社	2009年3月[redacted]日～2010年12月[redacted]日	米国	外国	社内資料	評価
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5.1	PMAR-296	PMAR-EQDD-A022a-Other-296 Modeling and Simulation	ファイザー社	-	-	-	社内資料	評価
5.3.3.5.2	PMAR-1068	pmar-eqdd-a022a-other-1068-poppk	ファイザー社	-	-	-	社内資料	評価
5.3.3.5.3	PMAR-1069	pmar-eqdd-a022a-other-1069-pkpd	ファイザー社	-	-	-	社内資料	評価
5.3.3.5.4	PMAR-00216	pmar-00216-poppk	ファイザー社	-	-	-	社内資料	評価
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1.1	A0221047	A 24-Week Randomized, Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fesoterodine in Subjects Aged 6 to 17 Years With Symptoms of Detrusor Overactivity Associated With a Neurological Condition (Neurogenic Detrusor Overactivity)	ファイザー社	2012年7月2日～2020年2月13日	日本, 米国, イタリア, 韓国, スペイン, トルコ, ロシア, スロバキア, フランス, ポーランド, マレーシア, リトアニア, 英国, エストニア, カナダ, ギリシャ, スイス, スウェーデン, 台湾, ドイツ, 南アフリカ, フィリピン, フィンランド, ベルギー	国内／外国	社内資料	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	A0221109	Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety of Fesoterodine in Japanese Pediatric Subjects With Symptoms of Detrusor Overactivity Associated With a Neurological Condition (Neurogenic Detrusor Overactivity) Who Have Completed 24 Weeks Treatment in Study A0221047	ファイザー社	2015年6月5日～2020年4月1日	日本	国内	社内資料	評価
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3.1	-	INTEGRATED SUMMARY OF EFFECTIVENESS	ファイザー社	-	-	-	社内資料	参考
5.3.5.3.2	-	INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	ファイザー社	-	-	-	社内資料	参考
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書								
-	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1	-	Postmarketing Safety Summary of Pediatric Cases (Patients Aged <18 Years)	ファイザー社	-	-	-	社内資料	参考
5.3.6.2	-	Periodic Safety Update Report 13 Fesoterodine	ファイザー社	調査単位期間:2020年4月～2021年4月	-	-	社内資料	参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	-	有害事象症例一覧表	ファイザー社	-	-	-	社内資料	参考
5.3.7.2	-	重篤な有害事象症例一覧表	ファイザー社	-	-	-	社内資料	参考
5.3.7.3	-	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	-	-	-	社内資料	参考
5.4　参考文献								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.1	-	トビエース錠4 mg／トビエース錠8 mg [添付文書]. 2019.	ファイザー社	-	-	国内	-	参考
5.4.2	-	トビエース錠4 mg／トビエース錠8 mg [インタビューフォーム]. 2020.	ファイザー社	-	-	国内	-	参考
5.4.3	-	The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society.	Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al.	-	-	外国	Neurourol Urodyn 2016; 35(4): 471-81.	参考
5.4.4	-	Neurogenic bladder: etiology and assessment	Bauer SB	-	-	外国	Pediatr Nephrol 2008;23(4):541-51.	参考
5.4.5	-	Current status of prenatal management of fetal spina bifida in the world: worldwide cooperative survey on the medico-ethical issue.	Oi S	-	-	外国	Childs Nerv Syst. 2003;19:596-9.	参考
5.4.6	-	難治性疾患研究班情報（研究奨励分野） 奇形症候群分野|二分脊椎（平成23年度）.	難病情報センター	-	-	国内	-	参考
5.4.7	-	Long-term efficacy and safety of solifenacin in pediatric patients aged 6 months to 18 years with neurogenic detrusor overactivity: results from two phase 3 prospective open-label studies	Franco I, Hoebeke P, Baka-Ostrowska M, et al.	-	-	外国	J Pediatr Urol 2020; 16:180.e1-e8.	参考
5.4.8	-	Drug development for pediatric neurogenic bladder dysfunction: Dosing, endpoints, and study design	Momper JD, Karesh A, Green DJ, et al.	-	-	外国	J Clin Pharm 2014;54(11):1239-46.	参考
5.4.9	-	Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population	Kennelly MJ, Devoe WB	-	-	外国	Rev Urol 2008;10(3):182-91.	参考
5.4.10	-	VESIcare LS® US [package insert]. 2020.	Astellas Pharma US, Inc.	-	-	外国	-	参考
5.4.11	-	Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida.	Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, et al.	-	-	外国	BJU Int 2001; 87:674-8.	参考
5.4.12	-	「二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン」（日本泌尿器科学会推薦） 2017:56	日本排尿機能学会	-	-	国内	-	参考
5.4.13	-	「二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン」（日本泌尿器科学会推薦） 2017:58	日本排尿機能学会	-	-	国内	-	参考
5.4.14	-	Ditropan tablet and syrup [package insert]. 2008	Sanofi-aventis U.S. LLC	-	-	外国	-	参考
5.4.15	-	Oxybutynin chloride syrup US [package insert]. 2006	MIKART, INC.	-	-	外国	-	参考
5.4.16	-	Ditropan XL [package insert]. 2021	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	-	-	外国	-	参考
5.4.17	-	二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン 過活動膀胱診療ガイドライン付録. 2005	日本排尿機能学会	-	-	国内	-	参考
5.4.18	-	STEP SERIES 泌尿器科第3版. 2010	井口正典監修	-	-	国内	-	参考
5.4.19	-	神経因性下部尿路機能障害（神経因性膀胱）の機序と治療の最新知識.	山西友典, 内山智之, 布施美樹, et al.	-	-	国内	脊髄外科 2013; 27(1); 4-12.	参考
5.4.20	-	Pharmacotherapy for pediatric neurogenic bladder.	Kroll P.	-	-	外国	Paediatr Drugs 2017; 19(5): 463-78. doi: 10.1007/s40272-017-0249-x.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.21	-	The FOXY study: A randomized trial comparing the efficacy and safety of fesoterodine and oxybutynin XL in children with overactive bladder.	Ramsay S, Naud E, Moore K, et al.	-	-	外国	Can Urol Assoc J. 2018; 12(6 suppl 2): S54.	参考
5.4.22	-	A randomized crossover trial comparing the efficacy and safety of fesoterodine and extended release oxybutynin in children with overactive bladder with 12-month extension on fesoterodine: The FOXY study.	Ramsay S, Naud E, Simonyan D, et al.	-	-	外国	Can Urol Assoc J. 2020;14 (6):192-8.	参考
5.4.23	-	Can oral fesoterodine be an alternative for intravesical oxybutynin installations in children with neuropathic bladder dysfunction?	van den Heijkant M, De Coster K, Jansen K, et al.	-	-	外国	Urol Int 2019;103(2):202-10.	参考