

再審査報告書

令和4年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トビエース錠 4 mg トビエース錠 8 mg
有 効 成 分 名	フェソテロジンフマル酸塩
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 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。
承 認 年 月 日	平成 24 年 12 月 25 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トビエース錠 4 mg 及び同錠 8 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の日常診療下における以下の事項を把握するとともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討すること。 ・未知の副作用 ・使用実態下における副作用の発生状況 ・安全性又は有効性に影響を与えと考えられる要因
重点調査項目	本剤が認知機能に及ぼす影響
調査方法	中央登録方式
対象患者	これまでに本剤の使用経験がない患者
実施期間	平成 25 年 10 月～平成 27 年 9 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	標準的な観察期間は、本剤投与開始日から 12 週後まで。 本剤投与開始 12 週後の直前 4 週間の 1 日投与量が 8 mg の症例については、12～52 週後まで（以下、「追跡調査期間」）の情報を収集する。
実施施設数	209 施設
収集症例数	2,492 例
安全性解析対象症例数	2,303 例
有効性解析対象症例数	2,300 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 2,303 例のうち 415 例に 476 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 例以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 18.0%（415/2,303 例）であり、承認時までの臨床試験（国内外の 7 試験の併合解析）における副作用発現割合 53.7%（1,651/3,073 例）より高くなく、副作用の種類にも明確な違いは認められなかった。なお、安全性解析対象症例のうち本剤投与開始 12 週後の直前 4 週間（本剤投与開始 8～12 週後）の 1 日投与量が 8 mg の症例（以下、「8 mg 継続例」）は 140 例で、そのうち 1 日投与量 8 mg の期間が 44 週間以上の症例（以下、「8 mg 長期投与例」）は 86 例であった。これらの症例について、副作用発現までの日数を検討した結果、8 mg 継続例及び 8 mg 長期投与例のいずれも 4 週以下の副作用発現割合が最も高く、投

与日数が長くなるにつれて副作用発現割合は低下する傾向が認められており、8 mg を長期間投与した場合における安全性について特段の問題は認められなかった。

表 2 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
感染症および寄生虫症	6 (0.3)
膀胱炎	6 (0.3)
神経系障害	28 (1.2)
傾眠	5 (0.2)
頭痛	5 (0.2)
浮動性めまい	13 (0.6)
眼障害	10 (0.4)
霧視	5 (0.2)
胃腸障害	125 (5.4)
口内乾燥	36 (1.6)
便秘	73 (3.2)
腎および尿路障害	94 (4.1)
尿閉	26 (1.1)
排尿困難	63 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	172 (7.5)
口渇	166 (7.2)
臨床検査	10 (0.4)
残尿量増加	10 (0.4)

MedDRA/J version 18.1

4.1.2 重点調査項目

安全性解析対象症例のうち、認知機能に関連する有害事象¹⁾は7例に7件認められた。発現した事象は傾眠5例、アルツハイマー型認知症及び認知障害各1例で、いずれも本剤との因果関係はありと評価された。また、認知機能検査の一つである Mini Mental State Examination（以下、「MMSE」）スコアについて、本剤投与開始時及び観察期間終了時（又は投与中止時）ともに評価が得られている56例の投与開始時及び観察期間終了時（又は投与中止時）のスコア（平均値±標準偏差）はそれぞれ 28.7 ± 2.02 及び 29.1 ± 1.73 であり、その変化量（中央値 [最小値、最大値]）は $0.0 [-3, 6]$ であった。なお、安全性解析対象症例のうち合併症として認知機能障害を有する症例は35例であったが、認知機能に関連する有害事象は認められなかった。以上のことから、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考えた。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は1,144例1,206件、予測できない重篤な副作用は190例239件、予測できない非重篤な副作用は665例869件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で

¹⁾ MedDRA 標準検索式 (SMQ) 認知症 (狭域および広域) で抽出された事象

総数 10 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。頻尿及び夜間頻尿については、過活動膀胱の症状であった可能性があると考え。その他のいずれに関しても、詳細情報が不足している症例が多く、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は行わないが、今後も更なる情報収集に努める。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	831	1,108	190	239	665	869
感染症および寄生虫症	33	34	17	17	16	17
上咽頭炎	10	10	0	0	10	10
代謝および栄養障害	23	23	6	6	17	17
食欲減退	16	16	1	1	15	15
精神障害	58	62	6	6	52	56
不眠症	18	18	1	1	17	17
神経系障害	87	94	32	35	56	59
認知症	10	10	10	10	0	0
認知障害	20	20	3	3	17	17
胃腸障害	156	170	28	31	129	139
口の感覚鈍麻	12	12	1	1	11	11
嚥下障害	54	54	0	0	54	54
肝胆道系障害	16	16	7	7	9	9
肝機能異常	10	10	3	3	7	7
腎および尿路障害	193	207	26	27	169	180
尿意切迫	12	12	0	0	12	12
尿失禁	10	10	0	0	10	10
尿臭異常	15	15	0	0	15	15
頻尿	70	70	1	1	69	69
夜間頻尿	28	28	1	1	27	27
生殖系および乳房障害	25	26	6	6	19	20
良性前立腺肥大症	14	14	3	3	11	11
一般・全身障害および投与部位の状態	101	107	19	19	83	88
状態悪化	26	26	3	3	23	23
臨床検査	73	112	13	14	61	98
尿量減少	18	18	1	1	17	17

MedDRA/J version 23.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象 2,300 例のうち、観察期間終了時（又は投与中止時）の臨床効果が調査担当医師による有効性評価²⁾ で「判定不能」とされた 96 例を除く 2,204 例における「有効」と判定された

²⁾ 観察期間終了時（又は投与中止時）及び追跡期間終了時（又は追跡期間中止時）に、調査担当医師により、本剤投与前と比較した臨床効果が「有効」、「無効」、「判定不能」で評価された。

症例の割合（以下、「有効率」）は 78.0%（1,720/2,204 例）であった。有効性解析対象症例のうち 8 mg 継続例は 140 例で、そのうち 8 mg 長期投与例は 86 例であった。8 mg 継続例及び 8 mg 長期投与例の追跡期間終了時（又は追跡期間中止時）の有効率はそれぞれ 87.6%（120/137 例）及び 94.2%（81/86 例）であり、8 mg を長期間投与した場合における有効性についても特段の問題は認められなかった。

また、有効性解析対象症例のうち本剤投与開始時と観察期間終了時の両方の過活動膀胱症状質問票（Overactive Bladder Symptom Score、以下、「OABSS」）の合計スコアが得られている 1,394 例における OABSS 合計スコア及び変化量（平均値±標準偏差）は、投与開始時 8.3 ± 2.91 、観察期間終了時 4.9 ± 3.20 、変化量 -3.4 ± 3.04 であり、臨床的に意義のある変化量と報告された（Urology 2011; 78: 768-73）3 以上の低下が認められたことから、本剤の有効性に問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 2 件であり、研究報告はなかった（表 4）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 4 措置報告の概要

措置報告	① 米国添付文書が改訂され、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意喚起が追加されたとの報告（平成 29 年 11 月） ② 企業中核データシート（CCDS）が改訂され、副作用項等に傾眠が追記されたとの報告（令和 2 年 7 月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上