

## 過活動膀胱患者のソリフェナシンから フェソテロジンへの変更の有用性

中西 真一  
羽後町立羽後病院

### THE EFFICACY OF FESOTERODINE SWITCHED FROM SOLIFENACIN FOR OVERACTIVE BLADDER PATIENTS

Shinichi NAKANISHI  
*Ugo Municipal Hospital*

We investigated the efficacy of Fesoterodine, in 51 patients who did not respond to treatment with Solifenacin from January 2017 to December 2018. We assessed the overactive bladder symptom score (OABSS), thirst, constipation, and residual urine at baseline, as well as at 3 and 6 months from the start of drug administration. The mean age of the patients was  $83.0 \pm 6.55$  years. The OABSS indicated significant improvement in urge urinary incontinence and residual urine at 6 months, and significant aggravation in urgency at 3 months. Thus, Fesoterodine is considered useful for patients who did not respond to treatment with Solifenacin.

(Hinyokika Kiyō 66 : 165-170, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_66\_6\_165)

**Key words :** Solifenacin, Fesoterodine, Overactive bladder

#### 緒 言

過活動膀胱の患者は日本では810万人（40歳以上の12.4%）にのぼり、高齢化が進むにつれてさらに増加すると推測される<sup>1)</sup>。過活動膀胱の標準的治療薬の中で最も多く用いられている薬剤の1つに抗コリン剤がある。抗コリン剤の有用性や安全性について多くの検討がされており、「過活動膀胱診療ガイドライン」においても推奨グレードはAである<sup>2)</sup>。しかし、最初に使用した抗コリン剤の効果が不十分な場合に、他の抗コリン剤に変更することで症状の改善がどの程度認められるかについてのエビデンスは少ない。Zinner や Swift らはトルテロジンからソリフェナシンへの変更で<sup>3,4)</sup>、Castro-Diaz はトルテロジンからフェソテロジンへの変更で症状が改善したと報告している<sup>5)</sup>。

過活動膀胱は根治が望めない疾患であり、長期投薬を要する。しかし、抗コリン剤の6カ月以内の中止率は60%に達しており、患者の治療満足度は十分でない。フェソテロジンは、治療満足度試験で80%の患者が治療に満足していると回答している<sup>6)</sup>。また、尿失禁の改善や高齢者への安全性の報告もある<sup>7,8)</sup>。今回われわれはソリフェナシンからフェソテロジンへの変更による有用性について検討した。

#### 対象と方法

当院で2017年1月～2018年12月の間に、コハク酸ソリフェナシン（以下ソリフェナシン）5 mg で治療を

されている過活動膀胱の患者のうち、症状改善が不十分のために治療変更希望の外来患者51名を対象とした。ソリフェナシンをフェソテロジンフマル酸塩（以下フェソテロジン）へ変更し、治療効果を前向きに検討した。投与量はソリフェナシン 5 mg をフェソテロジン 4 mg への変更とした。フェソテロジンへの変更時に休薬期間は設けなかった。投与前には過活動膀胱症状質問票（overactive bladder symptom score: OABSS）、残尿量、投与後3カ月および6カ月にはOABSS、残尿量、口内乾燥・便秘出現の有無の確認を行った。OABSSで投与前との比較で1点以上の改善を改善群、0点以上の悪化を非改善群とした。結果は平均±標準偏差で表し、統計解析はpaired t検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。当研究は当院倫理委員会で承認を受けた（承認番号2801号）

**Table 1.** Patients characteristics

年齢（歳）	83.0±6.6	(63-91)		
性別（人）	男性	13	女性	38
前立腺推定重量（ml）	16.0±2.3	(10-27)		
併用薬				
ミラベグロン（50 mg/日）				23
タムスロシン（0.2 mg/日）				3
シロドシン（8 mg/日）				2
ナフトピジル（50 mg/75 mg/日）				2/1
タダラフィル（5 mg/日）				1

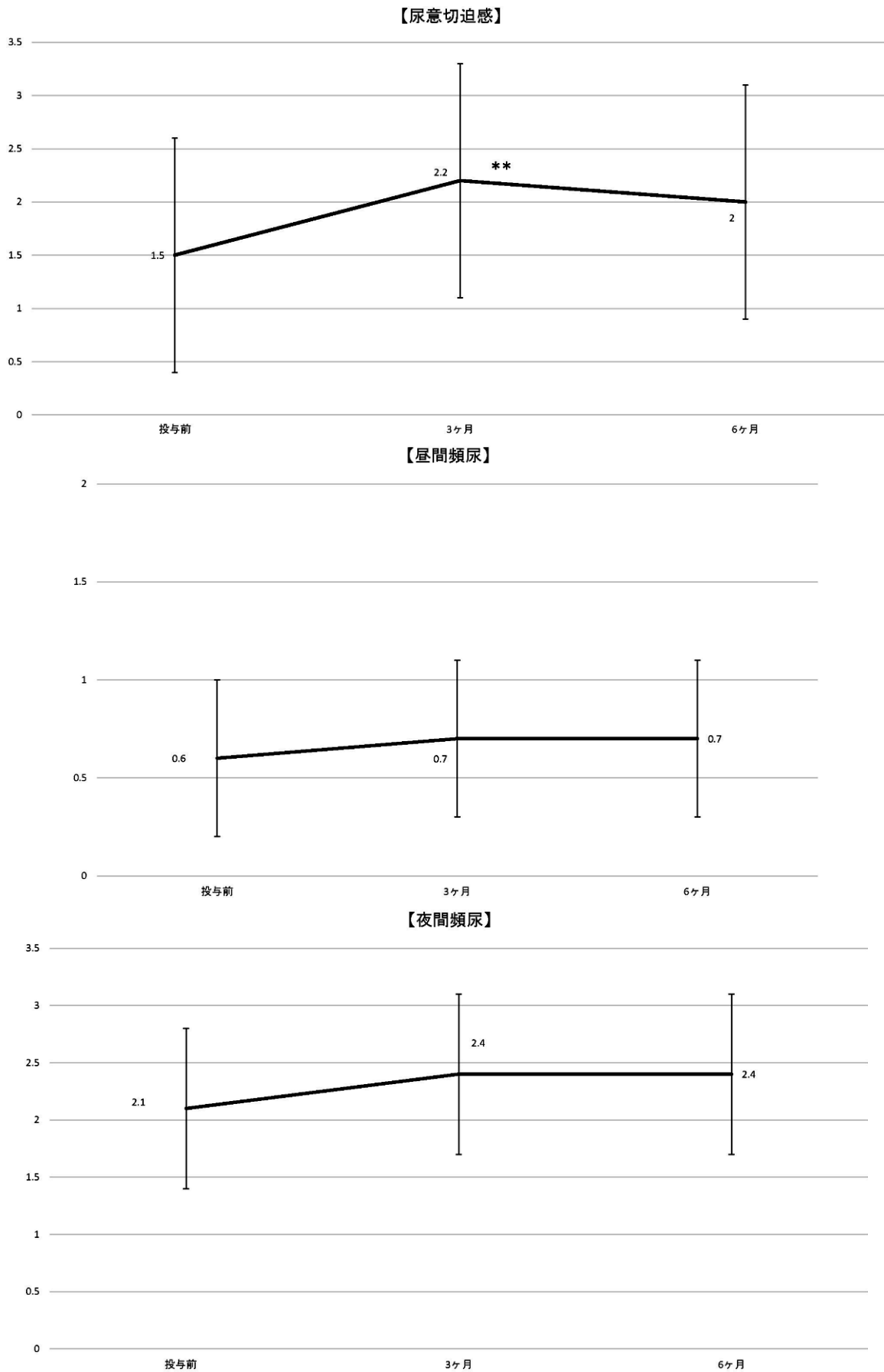


Fig. 1. Changes in overactive bladder symptom score and residual urine.

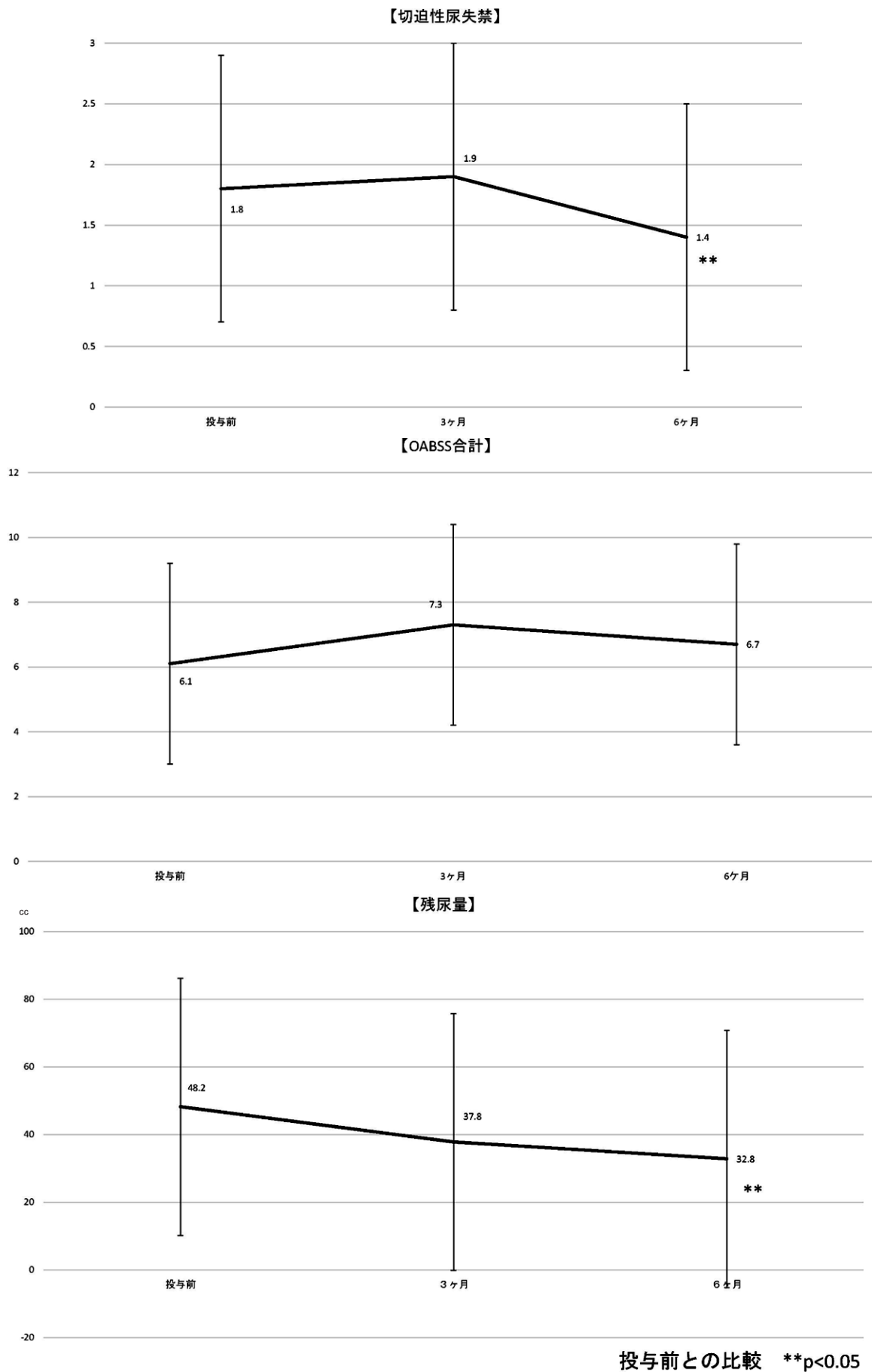


Fig. 1. Changes in overactive bladder symptom score and residual urine.

## 結 果

患者数は51名（男性13名・女性38名），平均年齢は83.0±6.6歳（63～91歳），変更前のソリフェナシン投与期間は51.9±4.7カ月，ミラベグロン（50 mg/日）併用は23名だった．前立腺推定重量は16.0±2.3 g，併用  $\alpha$ 1 遮断薬はタムスロシン塩酸塩（0.2 mg/日）3名，シロドシン（8 mg/日）2名，ナフトピジル（50 mg/日）2名，ナフトピジル（75 mg/日）1名，タダラフィル（5 mg/日）1名だった（Table 1）．

3カ月目に1名，6カ月目に4名が症状増悪のために投薬を中止した．追跡不能例は6カ月目に2名だった．

投与前との比較では尿意切迫感で3カ月目に有意に増悪（1.5±1.1→2.2±1.2； $p=0.030$ ），切迫性尿失禁で6カ月目に有意に改善（1.8±1.2→1.5±1.3； $p=0.025$ ），残尿量で6カ月に有意に改善した（48.2±79.3→32.8±38.4； $p=0.032$ ）（Fig. 1）．

口内乾燥・便秘が新たに出現した症例はなかった．

改善群・非改善群の比較では，切迫性尿意では3カ

月目に年齢で（ $p=0.032$ ），6カ月目に投与前 OABSS で有意差を認めた（ $p=0.010$ ）．昼間頻尿では3・6カ月目に投与前 OABSS で有意差を認めた（ $p=0.021, 0.0002$ ）．切迫性尿失禁では3カ月目に性別・年齢・投与前 OABSS で（ $p=0.046, 0.019, 0.001$ ），6カ月目に投与前 OABSS で有意差を認めた（ $p=0.0001$ ）．

## 考 察

過活動膀胱は尿意切迫感を必須症状とし，多くは昼間頻尿と夜間頻尿を伴い切迫性尿失禁を認めることもある症状症候群である．治療薬の中心は，抗コリン剤と  $\beta$ 3 受容体作動薬になる．40歳以上の日本人男女の有病率は12.4%（810万人）と推定されている．受診率は男女合わせて22.7%と低く，特に女性の受診率は8%にも満たない．OAB は生活の質（quality of life: QOL）を糖尿病と同程度まで低下させ，切迫性尿失禁を伴う場合はさらに顕著であることが示されている<sup>9)</sup>．

経口抗コリン剤は1988年にオキシブチニンが，1993

**Table 2.** Differences in factors between improved and non-improved groups

【切迫性尿意】	（3カ月目）			（6カ月目）		
	改善群	非改善群		改善群	非改善群	
人数（人）	8	43		9	35	
OABSS 改善度	-1.3±1.0	0.9±1.3		-2.0±1.0	1.3±1.3	
男性/女性（人）	0/8	13/30	N.S	1/8	10/25	N.S
年齢（歳）	78.3±6.9	83.9±6.2	$p<0.05$	80.8±8.9	83.2±6.2	N.S
投与前 OABSS	2.4±1.4	1.4±1.4	N.S	2.0±1.0	1.3±1.3	$p<0.05$
【昼間頻尿】	（3カ月目）			（6カ月目）		
	改善群	非改善群		改善群	非改善群	
人数（人）	9	42		7	37	
OABSS 改善度	-1.1±0.8	0.3±0.5		-2.0±1.0	1.3±1.3	
男性/女性（人）	2/7	11/31	N.S	1/6	10/27	N.S
年齢（歳）	82.1±9.1	83.2±6.0	N.S	80.7±9.1	83.2±6.3	N.S
投与前 OABSS	1.3±0.8	0.5±0.6	$p<0.01$	1.4±0.8	0.5±0.5	$p<0.001$
【夜間頻尿】	（3カ月目）			（6カ月目）		
	改善群	非改善群		改善群	非改善群	
人数（人）	3	48		2	42	
OABSS 改善度	-2.0±1.0	0.4±0.6		-2.5±0.7	0.4±0.7	
男性/女性（人）	0/3	13/35	N.S	0/2	11/31	N.S
年齢（歳）	76.7±10.2	83.4±6.2	N.S	77.0±16.8	83.0±6.3	N.S
投与前 OABSS	2.7±0.6	2.1±1.0	N.S	3.0±0	2.0±1.1	N.S
【切迫性尿失禁】	（3カ月目）			（6カ月目）		
	改善群	非改善群		改善群	非改善群	
人数（人）	15	36		15	29	
OABSS 改善度	-1.7±0.9	0.7±0.9		-2.2±1.1	0.8±1.0	
男性/女性（人）	1/14	12/24	$p<0.05$	1/14	10/19	$p<0.05$
年齢（歳）	79.8±5.7	84.3±6.5	$p<0.05$	81.0±7.0	83.6±6.6	N.S
投与前 OABSS	2.8±1.3	1.3±1.4	$p<0.001$	2.9±1.3	1.4±1.4	$p<0.001$

N.S: not significant.

年にプロピペリンが上市されてから13年間新薬はなく、その後2006年にトルテロジンが上市されてからの7年間にソリフェナシン、イミダフェナシン、フェソテロジンと上市された。いずれの抗コリン剤も、ガイドライン上推奨グレードはAであるが、オキシブチニンは他の薬剤より副作用が多く、又脳血管関門を通過するため認知障害の可能性がある事から第一選択となる事は少ない<sup>10-13)</sup>。

最初に使用した抗コリン剤の効果が不十分な場合に他の抗コリン剤に変更することで症状の改善がどの程度認められるかについてのエビデンスは少ない。Zinner や Swift らはトルテロジンのソリフェナシンへの変更で<sup>3,4)</sup>、Castro-Diaz や Kaplan らはトルテロジンのフェソテロジンへの変更で症状の改善を報告している<sup>5,14)</sup>。本邦の研究ではソリフェナシン・トルテロジン・イミダフェナシンのプロピペリンへの変更による症状改善の報告がある<sup>15)</sup>。しかし、他の抗コリン剤からフェソテロジンへの変更による報告は少ない。

フェソテロジンは2012年に上市された一番新しい経口の抗コリン剤である。トルテロジンの活性代謝物(5-ヒドロキシメチルトルテロジン)のプロドラックで、トルテロジンはシトクロム P450 で代謝されるため患者の代謝能に影響されるが、フェソテロジンは影響を受けにくい<sup>16)</sup>。従来の過活動膀胱の臨床試験の主要評価項目は排尿回数や尿意切迫感が用いられる事が多かったが、フェソテロジンを用いた EIGHT 試験においては切迫性尿失禁を主要評価項目として改善を示している<sup>7)</sup>。今回の報告でも切迫性尿失禁は6カ月目に有意に改善した。また、通常用量と高用量との直接比較試験で有意な改善効果を認めた唯一の薬剤である<sup>7)</sup>。65歳以上を対象とした SOFIA 試験があり<sup>8)</sup>、高齢者への安全性を評価した FORTA 分類において、フェソテロジンはランク B (beneficial) に分類された唯一の抗コリン剤であり、その他の抗コリン剤はランク C (care) に分類されている<sup>17)</sup>。今回試験の対象年齢は平均83歳と高齢者を対象としており、フェソテロジンを選択した。65歳以上を対象とした過活動膀胱の試験は少なく今後必要であると思われる。

ムスカリン受容体のサブタイプはM1 からM5 まであり、膀胱にはM2 が75%、M3 が25%分布している。M3 は膀胱を収縮させ、M2 はノルアドレナリンの膀胱の弛緩を抑制する。また、M1 はコリン作動性神経終末に存在し、刺激されるとアセチルコリンを放出する。抗コリン剤はサブタイプへの選択性に差があり、M3=M2=M1 はフェソテロジン・トルテロジン・プロピペリン、M3>M1>M2 はソリフェナシン・イミダフェナシン・オキシブチニンである。本試験で用いたソリフェナシンとフェソテロジンの選択性には差があり、選択性の違う薬剤に変更する事で治療

効果に差を認めた可能性がある。また、M2、M3 の分布割合には個人差や病態による変化があると報告されており、この点も治療効果の差につながった可能性がある<sup>18,19)</sup>。改善群と非改善群との比較では高齢者の中でもより若く・投与前の OABSS が高値な女性症例で改善群が多かった。

吉田らは抗コリン剤使用での患者の満足度は55.2%と報告しており<sup>20)</sup>、過活動膀胱の治療満足度は高いものとは言えない。抗コリン剤の投与で効果不十分の場合、①β3 アドレナリン受容体作動薬への変更、②他の抗コリン薬への変更、③抗コリン薬の増量、④β3 アドレナリン受容体作動薬の併用の治療選択肢がある。われわれも過去に報告したように、β3 アドレナリン受容体作動薬への変更や併用は有用である<sup>21,22)</sup>。そのため抗コリン剤のみの増量や変更にこだわらずβ3 アドレナリン受容体作動薬を活用していく事は重要と思われる。しかし、β3 アドレナリン受容体作動薬を活用しても過活動膀胱治療に難渋する事がある。今回の試験においては抗コリン剤の変更に伴う治療改善度は決して大きくはないものの、抗コリン剤を変更することは治療選択肢の1つとして考えられると思われた。

本研究の限界として、症例数が少数であり排尿日誌などを含めた客観データーを示せていない。また、コントロール群がないこともあげられる。本研究の限界はあるものの、実臨床において、抗コリン剤変更の可能性を示す有益な情報になると考える。

## 結 語

ソリフェナシンで効果不十分の過活動膀胱患者に対して、フェソテロジンへの変更で切迫性尿失禁・残尿量が改善した。特に、①投与前 OABSS が高い症例、②高齢者の中でもより若い症例、③女性に対して治療選択肢の1つとなる可能性がある。

## 謝 辞

今回の研究にあたり、ご協力頂いたすべての患者さん・外来職員に謝辞申し上げます。

## 文 献

- 1) Homma Y, Yamaguchi O and Hayashi K: Neurogenic Bladder Society Committee: an epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. *BJU Int* **96**: 1314-1318, 2005
- 2) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会(編): 過活動膀胱診療ガイドライン第2版, リッチヒルメディカル, 東京, 2015
- 3) Zinner N, Noe L, Asouliyan L, et al.: Impact of solifenacin on resource utilization, work productivity and health utility in overactive bladder patients

- switching from tolterodine ER. *Curr Med Res Opin* **24**: 1583-1591, 2008
- 4) Swift SE, Siami P and Forero-Schwanhaeuser S: Diary and patient-reported outcomes in patients with severe overactive bladder switching from tolterodine extended release 4 mg/day to solifenacin treatment: an open-label, flexible-dosing, multicenter study. *Clin Drug Invest* **29**: 305-306, 2009
  - 5) Castro-Diaz D, Miranda P, Sanchez-Ballester F, et al.: Dose and aging effect on patients reported treatment benefit switching from the first overactive bladder therapy with tolterodine ER to fesoterodine: post-hoc analysis from an observational and retrospective study. *BMC Urol* **12**: 12-19, 2012
  - 6) 本間之夫, 山上英臣: 新規抗コリン薬フェソテロジンの有用性—トルテロジンに対する優越性試験や可変用量試験の結果から—。泌尿器外科 **26**: 195-203, 2013
  - 7) Chapple C, Schneider T, Haab F, et al.: Superiority of fesoterodine 8 vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int* **114**: 418-426, 2014
  - 8) Wagg A, Khullar V, Michel MC, et al.: Long-term safety, tolerability and efficacy of flexible-dose fesoterodine in elderly patients with overactive bladder: open-label extension of the SOFIA trial. *Neurourol Urodyn* **33**: 106-114, 2014
  - 9) 上田朋宏: 高齢者の尿漏れに取り組んで。日本医師会雑誌 **123**: 215-219, 2000
  - 10) Thuroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, et al.: Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* **16**: 48-61, 1998
  - 11) Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel S, et al.: Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* **41**: 636-644, 2001
  - 12) Katz IR, Sands LP, Biker W, et al.: Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the cause of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* **46**: 8-13, 1998
  - 13) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015
  - 14) Kaplan SA, Schneider T, Foote JE, et al.: Second Fesoterodine Assessment and Comparison versus Tolterodine (FACT2) Study Group. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. *BJU Int* **107**: 1432-1440, 2011
  - 15) Masumori N, Miyamoto S, Tsukamoto T, et al.: The efficacy and safety of propiverine hydrochloride in patients with overactive bladder symptoms who poorly responded to previous anticholinergic agents. *Adv Urol* **10**: 1155, 2011
  - 16) Malhotra B, Guan Z, Wood N, et al.: Pharmacokinetic profile of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther* **46**: 556-563, 2008
  - 17) Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, et al.: Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing* **44**: 745-755, 2015
  - 18) 影山慎二: 排尿障害で患者さんが困っていませんか? pp 92-94, 羊土社, 2016
  - 19) Braverman AS and Ruggieri MR Sr: Hypertrophy changes the muscarinic receptor subtype mediating bladder contraction from M3 toward M2. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **285**: 701-708, 2003
  - 20) 吉田正貴, 後藤百万, 山上英臣, ほか: 泌尿器科・一般内科医および患者における過活動膀胱治療の認識。泌尿器外科 **25**: 2425-2434, 2012
  - 21) 中西真一: ムスカリン受容体拮抗薬無効の高齢女性に対する  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬の有用性。泌尿紀要 **59**: 561-564, 2013
  - 22) 中西真一: 抗コリン薬常用量投与で効果不十分な過活動膀胱患者に対する  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬併用と抗コリン薬増量との比較。泌尿器外科 **30**: 1659-1663, 2017

(Received on October 17, 2019)  
(Accepted on March 6, 2020)