

ベシケア錠 2.5mg
ベシケア錠 5mg
に関する資料

本資料に記載された情報に関わる権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社にあります。また、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

1.4 特許状況



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

過活動膀胱 (Overactive Bladder: OAB) は、尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿を、ときに切迫性尿失禁を伴う症候群と 2002 年国際禁制学会 (International Continence Society: ICS) にて新たに定義されている¹⁾。過活動膀胱を発症した患者では、社会的活動や QOL (Quality of Life) が著しく損なわれることが知られており、高齢化社会への移行に伴い、その患者数は先進各国で増加し、国内では約 810 万人と推定されている²⁾。

過活動膀胱の病態は、蓄尿期における不随意的な排尿筋の収縮により尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を来すものと考えられている。一般に、排尿筋の収縮はアセチルコリンがムスカリン受容体を刺激することによって惹起されることから、過活動膀胱に対する薬物治療はムスカリン受容体拮抗薬が主体となっている。一方、ムスカリン受容体は膀胱以外に唾液腺、腸管及び毛様体筋等にも存在するため、既存のムスカリン受容体拮抗薬は、口内乾燥、便秘及び霧視等の副作用をもたらすことが知られている。特に、口内乾燥は服薬コンプライアンスの低下を招くなど、臨床上大きな問題となっている。この副作用を軽減させるために、唾液腺への作用を低下させ、より膀胱への選択性を高めた薬剤の開発が望まれている^{3)~5)}。

このような背景のもと、山之内製薬株式会社 (現 アステラス製薬株式会社) では、膀胱に対して選択性の高いムスカリン受容体拮抗薬の創製を目指して研究を開始した。創薬段階のスクリーニング試験において、BY-235 (ラセミ体) は有望なムスカリン受容体拮抗プロファイルを有する化合物として見いだされた。更に、この化合物の 4 種類の立体異性体の中で、(1*S*, 3'*R*)-異性体塩酸塩 (塩酸ソリフェナシン, BY-235C) が唾液分泌よりも膀胱収縮に対して最も選択的に作用することが判明したため、この立体異性体を開発候補化合物として選択した。その後、塩酸塩よりもコハク酸塩が吸湿性及び安定性に優れていることが明らかとなったため、それ以降はコハク酸ソリフェナシンを用いて開発を進めた。

コハク酸ソリフェナシンは、摘出ラット及びモルモット膀胱平滑筋におけるカルバコール収縮に対して拮抗作用を示し、また麻酔ラット膀胱内圧測定試験において膀胱容量増加作用を、過活動膀胱モデルである脳梗塞ラットを用いた試験において膀胱容量及び排尿量増加作用を示した。更に、ラット及びサル膀胱平滑筋におけるカルバコール誘発細胞内カルシウム濃度上昇に対する本薬の抑制作用は、顎下腺細胞における抑制作用より強く、またペントバルビタール麻酔マウス及びラットにおけるカルバコール誘発膀胱内圧上昇に対する抑制作用は、唾液分泌に対する抑制作用より強力であった。これらの非臨床薬理試験成績から、本薬のムスカリン受容体拮抗作用が確認されるとともに、唾液腺よりも膀胱に対して選択的に作用することが示唆された。

一方、非臨床の薬物動態及び安全性に関する試験において、中枢移行性が低いこと、動物に比べてヒトでは代謝的に安定であることなどが示唆され、また問題となるような毒性所見も認められなかった。

以上、一連の非臨床薬理的、薬物動態学的及び毒性学的検討結果より、本薬は臨床におい

でも唾液腺に比べ膀胱に対して選択的に作用する可能性が示唆され、また臨床試験の実施に際して問題となるような所見は認められないと考えられた。更に、膀胱に対する選択的な作用から、既存のムスカリン受容体拮抗薬と同等以上に過活動膀胱の諸症状である尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善するとともに、問題となっている口内乾燥等の副作用の発現を低減することが期待され、臨床試験を開始した。

なお外国においては、米国、カナダ、欧州連合諸国（イギリス、ドイツ、フランス等 27 カ国）及びスイスを含む 47 カ国に承認申請を行い、既に 33 カ国で承認を取得している（2005 年 12 月現在）。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

1.5.2.1.1 品質に関する試験

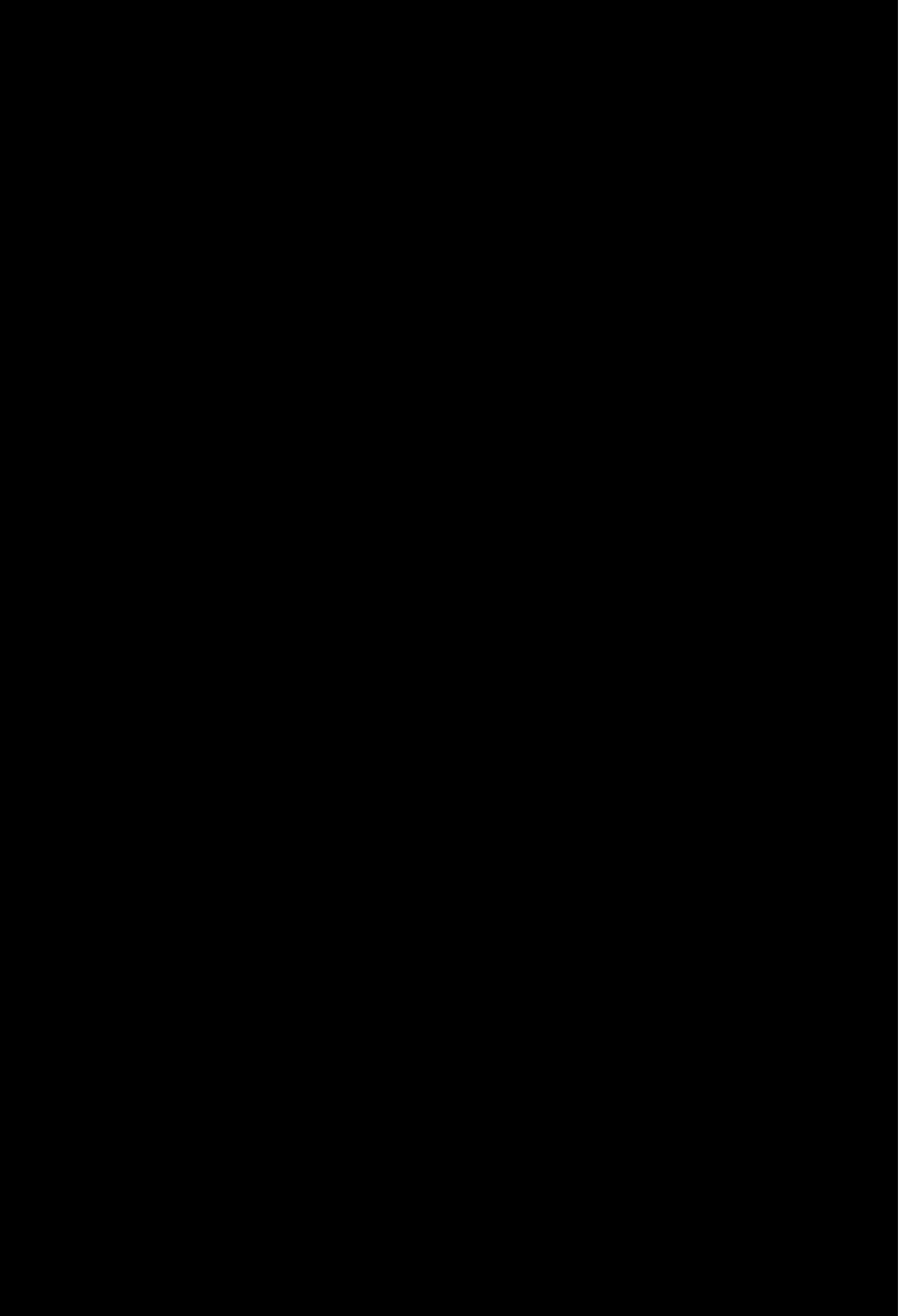
コハク酸ソリフェナシン原薬の規格及び試験方法、物理的・化学的性質は、19■■年■■月より検討を実施した。

コハク酸ソリフェナシン原薬の安定性試験については、平成 6 年 4 月 21 日付薬新薬第 30 号「安定性試験ガイドラインについて」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、温湿度、光照射）を 20■■年■■月より開始した。なお、平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 565 号「安定性試験ガイドラインの改定について」及び平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」のガイドラインの改定は、コハク酸ソリフェナシン原薬の安定性評価に影響を与えるものではないと判断した。コハク酸ソリフェナシン原薬は長期保存試験の結果、4 年間安定であった。なお、長期保存試験は現在も継続中である。

コハク酸ソリフェナシン製剤は錠剤として開発することとし、19■■年■■月より製剤設計を開始した。製造工程最適化の検討は、これに引き続き 20■■年■■月より実施した。また、錠剤の規格及び試験方法の検討は 19■■年■■月より開始した。

錠剤の安定性については、平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 565 号「安定性試験ガイドラインの改定について」及び平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき、長期保存試験、加速試験及び 2.5 mg 錠の苛酷試験（温度、温湿度、光照射）を実施した。5 mg 錠については 20■■年■■月より、2.5 mg 錠については 20■■年■■月より試験を開始した。なお、5 mg 錠の苛酷試験（温度、温湿度、光照射）についてのみ、日・米・EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議での合意に基づく安定性ガイドライン Q1A “Stability Testing of New Drug Substances and Products” 及び Q1B “Photostability Testing of New drug Substances and Products” に準じ、20■■年■■月より開始した。上記の安定性試験の結果より、長期保存試験の途中結果に基づき、暫定的に 2.5 mg 錠は室温で 24 箇月、5 mg 錠は室温で 30 箇月の有効期間を設定した。なお、長期保存試験は現在も継続中である。

図1.5-1 コハク酸ソリフエナシン 開発の経緯図



1.5.2.1.2 薬理試験

国内における第 I 相試験が開始される以前に、本薬の *in vitro* におけるムスカリン受容体サブタイプに対する親和性、*in vitro* 及び *in vivo* におけるムスカリン M₃ 受容体拮抗作用、*in vivo* における正常ラットの排尿機能に対する作用、*in vivo* における膀胱組織選択性並びに一般薬理作用を検討した。国内における第 I 相試験が開始された以降に、対照薬との比較を目的に本薬の *in vitro* におけるムスカリン受容体サブタイプに対する親和性、*in vitro* におけるムスカリン M₃ 受容体拮抗作用、*in vivo* における過活動膀胱モデルラットの排尿機能に対する作用、*in vitro* 及び *in vivo* における膀胱組織選択性並びに *in vitro* 及び *in vivo* におけるヒト代謝物の薬理作用を検討した。また、安全性薬理試験として本薬及びヒト代謝物の *in vitro* におけるヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (hERG) カリウムチャンネルに対する作用及び心筋活動電位に対する作用を検討した。更に、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号「安全性薬理試験ガイドラインについて」に準拠したコアバッテリー試験を追加実施した。以上の試験成績から、本薬は膀胱のムスカリン M₃ 受容体を遮断することによって、膀胱平滑筋の収縮抑制作用を発現していることが示唆された。また、本薬は唾液腺よりも膀胱に対して選択性を示す薬物であることが明らかとなった。一方、本薬は hERG カリウムチャンネルを阻害したが、その作用はヒトに最大臨床推奨用量 (10 mg) を投与したときの血漿中濃度より高濃度で認められたのみである。また、本薬は心室筋活動電位持続時間及び無麻酔イヌにおいて心電図 QT 間隔に影響を及ぼしていないことから、臨床において問題となる QT 間隔の変化が認められる可能性は低いと推察された。ヒト代謝物 M3 は麻酔イヌの QTc 間隔の延長を引き起こしたが、hERG カリウムチャンネルに対する阻害作用は高濃度で認められたのみであり、また活動電位持続時間に影響を及ぼさなかった。その他の安全性に関連した試験において、本薬及びその代謝物は問題となる作用を示さなかった。

1.5.2.1.3 吸収、分布、代謝、排泄の試験

本薬の薬物動態を明らかにするために、放射性標識体及び非標識体を使用して、種々の薬物動態試験を実施した。国内における第 I 相試験開始前に、マウス、ラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験並びに動物及びヒト由来の試料を用いた *in vitro* 試験が実施され、本薬の吸収・分布・代謝及び排泄が検討された。その後、代謝物に関する *in vivo* 及び *in vitro* 試験等が追加実施された。その結果、本薬は経口投与後に消化管より速やか、かつ良好に吸収されることが示された。マウス、ラット及びイヌのいずれの動物種においてもバイオアベイラビリティは低く、著しい初回通過効果を受けるためと推察された。一方、*in vitro* においてヒトではマウス、ラットあるいはイヌに比べて代謝的に安定であり、実際、*in vivo* においてヒトでは長い半減期及び高いバイオアベイラビリティを示した。吸収された薬物由来成分は速やかに、かつ広く組織へ分布したが、脳への移行は低かった。また、妊娠マウスにおいて胎盤を通過し、授乳中のマウスの乳汁中へ分泌されることが示された。ヒトにおいて 4 種の代謝物が同定されたが、これらはいずれもマウス及びイヌの血漿、尿又は胆汁中において認められた。マウス、ラット及びイヌのいずれの動物種においても、放射能の主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが示された。一方、ヒトにおける主排泄経路は尿中排泄であった。

1.5.2.1.4 毒性試験

本薬の非臨床における安全性を評価するために、19■■年■■月より、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験を実施した。すべての重要な試験はGLP適合試験として医薬品毒性試験法ガイドラインあるいはICHガイドラインに準拠して実施した。

本薬の投与により認められた主な一般症状は本薬が有する薬理作用あるいは刺激性に起因した所見と考えられた。致死量あるいは最大耐量では中枢作用を示唆する所見が認められた。イヌで認められた心電図変化は正常範囲内での変動であった。臨床病理検査、剖検、病理組織学的検査において薬物の全身曝露による直接の影響と考えられる所見は認められず、標的臓器毒性は認められなかった。本薬は遺伝毒性、がん原性、催奇形性及び抗原性を示さなかった。生殖発生毒性試験において胎児体重の低値、出生率、出生児の離乳前後の生存率の低下及び身体発達の遅延が認められた。得られた毒性所見はいずれも最大臨床推奨用量（10 mg）における曝露量よりも高い曝露量に達した場合に認められており、本薬の臨床使用上、問題となる可能性は低いと判断された。

1.5.2.2 国内における臨床試験の経緯

国内における臨床試験は20■■年■■月より開始した。

1.5.2.2.1 第I相試験

健常成人男子を対象として第I相試験2試験を実施した。

第I相単回投与試験[ASA1]を20■■年■■月より開始した。本試験は健常成人男子を対象に本剤5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg又はプラセボを空腹下で単回経口投与した際の安全性、忍容性並びに薬物動態を検討することを目的として実施した。その結果、治験期間を通じて重篤な有害事象又は投与中止を引き起こした有害事象は認められず、順次用量増加が可能であったことから、本剤80 mgまでの忍容性が確認されたと判断した。ムスカリン受容体拮抗作用に基づくと考えられる有害事象として口内乾燥及び霧視が認められた。一方、薬物動態に関しては、単回投与したとき本剤5～80 mgの用量範囲において、ほぼ線形な薬物動態を示した。

第I相反復投与試験[ASA2]を20■■年■■月より開始した。本試験は健常成人男子を対象に本剤10 mg, 20 mg又はプラセボを単回経口投与し、3日間の休薬期間を経た後に、1日1回14日間反復経口投与した際の安全性、忍容性並びに薬物動態を検討することを目的として実施した。その結果、治験期間を通じて重篤な有害事象又は投与中止を引き起こした有害事象は認められず、いずれの用量においても反復投与可能であったことから、本剤20 mgまでの忍容性が確認されたと判断した。なお、ムスカリン受容体拮抗作用に基づくと考えられる口内乾燥、霧視及び排尿困難は本剤20 mgで高率に認められた。一方、薬物動態に関しては、血漿中未変化体濃度は、ほぼ用量比に依存して上昇し、反復投与10～14日目で定常状態に達した。また、反復投与により、いずれの用量においてもT_{max}及びt_{1/2}は変化しなかったが、経口クリアランスはやや減少した。

1.5.2.2.2 治験相談

本剤の臨床開発に関して、██████████を実施する前に、医薬品副作用救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）と治験相談（██████████相談）を20██年██月██日に実施した。

本治験相談において ██████████

██████████について助言を得た。

まず、██████████

██████████との助言を得た。

また、██████████

██████████との助言を得た。██████████

██████████との助言を得た。

一方、██████████

の助言を得た。

以上の助言を参考に、██████████した。

1.5.2.2.3 薬物動態試験

国内高齢者・性差試験 [AKi1] を20██年██月より開始した。本試験は高齢及び非高齢成人男女を対象に本剤 10 mg を単回経口投与し、1 週間の休薬期間を経た後に、1 日 1 回 28 日間反復経口投与した際の薬物動態に及ぼす加齢及び性差の影響並びに安全性について検討することを目的として実施した。その結果、非高齢者と比較したとき、高齢者では AUC が高く、更に体内からの消失が遅延する傾向が認められ、経口クリアランスは高齢者で低かった。また、非高齢者では血漿中濃度に見かけ上性差は観察されなかったが、代謝能は女性の方が若干高いことが示唆された。一方、高齢者では血漿中濃度及び代謝能に性差は観察されなかった。

食事の影響試験 [AKi2] を20██年██月より開始した。本試験は健常成人男子を対象に、2 群 2 時期のクロスオーバーデザインで本剤 5 mg 錠を 1 錠単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす食事の影響並びに安全性について検討することを目的として実施した。その結果、本剤 5 mg 錠のバイオアベイラビリティは、食事により影響を受けないことが明らかとなった。

生物学的同等性試験（2.5 mg 錠 vs 5 mg 錠）[CL-044] を20██年██月より開始した。本試験は健常成人男性を対象に、2 群 2 剤 2 時期のクロスオーバーデザインで本剤 2.5 mg 錠 2 錠を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を本剤 5 mg 錠 1 錠を対照として比較し、両製剤を同用量服用したときの生物学的同等性を検証するとともに、安全性についても検討することを目的として実施した。その結果、本剤 2.5 mg 錠及び 5 mg 錠の両含量違い製剤は、同じ用量を空腹時に服用したときに生物学的に同等であることが示された。

1.5.2.2.4 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験 [ODS1] を20■■年 ■月より開始した。本試験は過活動膀胱患者を対象に、本剤 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 及びプラセボを6週間経口投与し、本剤のプラセボに対する優越性、本剤3用量の用量反応性及び安全性を検討することを目的として実施した。

有効性では、主要評価項目である平均排尿回数の変化量において、Williams 検定（有意水準片側 2.5%）により、プラセボ群を基準群として用量反応性が示され、本剤 2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群のいずれの投与群においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた。また、副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量においても、本剤 10 mg 群にプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた。

安全性では、有害事象全事象の発現率がプラセボ群 46.8%、本剤 2.5 mg 群 50.6%、5 mg 群 54.7%及び 10 mg 群 63.8%であり、ほとんどの有害事象が軽度であった。いずれの群においても、最も発現率が高かった事象は口内乾燥であった。本剤 2.5 mg 群、5 mg 群又は 10 mg 群において発現率が5%以上であった有害事象は、便秘、下痢、口内乾燥、膀胱炎及び鼻咽頭炎であり、口内乾燥及び便秘については、投与量の増加に伴い発現率の上昇が認められた。重篤な有害事象は、いずれの群においても発現率は低く、各投与群間で大きな差は認められなかった。

以上の結果より、本剤 2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群のプラセボに対する優越性、用量反応性及び安全性が確認された。この結果及び外国において実施された第Ⅱ相試験の結果を総合的に勘案し、次相の試験に用いる用量は、より確実な効果を示し、既存のムスカリン受容体拮抗薬と同程度以上の有効性が期待できる 5 mg 及び 10 mg と判断した。

1.5.2.2.5 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験 [OCT1] を20■■年 ■月より開始した。本試験は過活動膀胱患者を対象に、本剤 5 mg, 10 mg, 塩酸プロピペリン 20 mg 又はプラセボを12週間経口投与し、平均排尿回数の変化量に基づく本剤の有効性（本剤のプラセボに対する優越性、本剤の塩酸プロピペリンに対する非劣性）及び安全性を検討することを目的として実施した。対照薬として頻尿、尿失禁の治療を目的として国内で承認され、頻尿、尿失禁治療薬の市場において占有率が高く、臨床的有用性が確立されている塩酸プロピペリンを選択した。

有効性では、主要評価項目である平均排尿回数の変化量において、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性並びに塩酸プロピペリン 20 mg 群に対する非劣性が検証された。副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量、平均尿失禁回数の変化量、平均切迫性尿失禁回数の変化量及び平均排尿量の変化量に関しても主要評価項目同様、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が認められた。本剤 5 mg 群は、平均尿意切迫感回数の変化量、平均尿失禁回数の変化量及び平均切迫性尿失禁回数の変化量に関し、塩酸プロピペリン 20 mg 群を上回る効果を示した。本剤 10 mg 群は、すべての評価項目において塩酸プロピペリンを上回る効果を示し、特に平均尿意切迫感回数の変化量及び平均排尿量の変化量に関し、塩酸プロピペリン 20 mg 群に対する統計的な有意差が認められた。

安全性では、有害事象全事象の発現率がプラセボ群 46.7%、本剤 5 mg 群 56.6%、10 mg 群 72.2%

及び塩酸プロピペリン 20 mg 群 63.3%であり、いずれの群においても大部分の有害事象が軽度であった。本剤 5 mg 群、10 mg 群及び塩酸プロピペリン 20 mg 群のいずれにおいても、発現率が最も高かった事象は口内乾燥であった。口内乾燥の発現率において、本剤 5 mg 群は塩酸プロピペリン 20 mg 群に比べて低く、両群間に統計的な有意差が認められ、本剤 10 mg 群は塩酸プロピペリン 20 mg 群に比べて高く、両群間に統計的な有意差が認められた。本剤 5 mg 群又は 10 mg 群において発現率が 5%以上であった有害事象は、便秘、口内乾燥、膀胱炎及び鼻咽頭炎であり、便秘、口内乾燥及び鼻咽頭炎については、塩酸プロピペリン 20mg 群においても 5%以上の発現率であった。重篤な有害事象の発現率は、いずれの群においても発現率は低く、各投与群間で大きな差は認められなかった。

以上、有効性では本剤 5 mg 群及び 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認された。本剤 5 mg の有効性は塩酸プロピペリン 20 mg と同程度又はそれ以上であり、本剤 10 mg の有効性は塩酸プロピペリン 20 mg に優っていた。また、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群の安全性が確認されるとともに、ムスカリン受容体拮抗作用に基づいて発現すると考えられ、類薬においても比較的良好とみられる口内乾燥及び便秘について、本剤 5 mg 群は塩酸プロピペリン 20 mg 群と比較して同程度又はそれ以上の安全性を示した。

以上の結果から、本剤の過活動膀胱に対する臨床推奨用法・用量は 1 日 1 回 5 mg と判断した。

1.5.2.2.6 長期投与試験

長期投与試験 [OLN1] を 20 年 月 より開始した。本試験は過活動膀胱患者を対象に、本剤 5 mg (10 mg に増量可能) を長期 (28 週間以上最長 52 週間、10 mg 増量例については最長 60 週間) 投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として実施した。なお、本試験では本剤 5 mg から投与を開始し、投与後 8 週時に本剤の効果が不十分と認められ、被験者の安全性に問題がないと判断され、かつ被験者が増量を希望する場合に本剤 10 mg まで増量可能とした。

有効性では、本剤 5 mg 維持群、10 mg 増量群ともに平均排尿回数の変化量、平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量において、投与開始 8 週間後には改善方向への変化が認められ、長期にわたり効果が持続した。また、10 mg に増量することにより、増量前と比較して、改善が認められた。

安全性では、有害事象全事象の発現率は 92.1%であり、大部分の有害事象が軽度であった。発現率が最も高かった事象は口内乾燥であり、発現率が 5%以上であった事象は、霧視、便秘、下痢、口内乾燥、季節性アレルギー、膀胱炎、鼻咽頭炎、上気道感染、背部痛及び排尿困難であった。また、有害事象の時期ごとの発現率では、口内乾燥及び便秘の多くが投与後早期に発現しており、その他の事象においても、症例数が極端に少ない時期を除けば、長期投与に伴う発現率の上昇は認められなかった。増量有無別の発現率は、5 mg 維持群 91.5%、10 mg 増量群 92.9%であり、本剤の増量による発現率の著しい上昇は認められなかった。個々の事象に関しても 5 mg 維持群と 10 mg 増量群で発現率に大きな差は認められなかった。重度な有害事象の発現率、重篤な有害事象、投与中止を引き起こした有害事象においても本剤の投与量の増加に伴う

発現率の著しい上昇は認められなかった。また、本剤 5 mg 維持群及び 10 mg 増量群のいずれにおいても、多くの症例が治験実施計画書に定めた投与期間を完了した。

以上の結果より、本剤 5 mg 又は 10 mg を長期投与した際の安全性及び有効性が確認された。

1.5.2.3 臨床データパッケージ

本剤の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料）は、国内で実施した健常成人を対象とした 5 試験及び過活動膀胱患者を対象とした 3 試験のデータに、外国で実施した健常成人を対象とした 10 試験（薬物動態試験 3 試験、薬物相互作用試験 5 試験及び QT 間隔に及ぼす影響を検討した試験 2 試験）及び特別な患者集団 PK 試験 2 試験のデータを加えて構成した。参考資料として欧州相互認証手続き資料（MRP）の 2.7.1～2.7.4、欧州における安全性併合解析報告書、米国における QTc 延長に関連した非臨床・臨床試験概要、米国における NDA21-518 の 4 カ月後安全性追加報告、米国第Ⅲ相試験 [CL-013]、[CL-014]、欧州第Ⅲ相試験 [CL-015]、[CL-018]、米国長期投与試験 [CL-016] 及び欧州長期投与試験 [CL-019] を添付した。

1.5.3 有用性及び特徴

本剤の臨床試験成績から得られた有用性及び特徴を以下に要約する。

1.5.3.1 国内における本剤の臨床的位置付け（標準薬の比較）

本剤の臨床開発のコンセプトは 1.5.1 起原又は発見の経緯で述べたとおり、過活動膀胱の諸症状（尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁）に対して、既存の頻尿・尿失禁治療薬と同等以上の改善効果を示すとともに、ムスカリン受容体拮抗薬において臨床問題となっている口内乾燥等の副作用が少ないことを臨床的に証明することであった。

国内における本剤の臨床的位置付けを明確にするために、過活動膀胱患者を対象とした標準薬（塩酸プロピペリン 20 mg）との比較試験を実施した。

第Ⅲ相試験 [OCT1] における有効性の主要評価項目である平均排尿回数の変化量は、プラセボ群、本剤 5 mg 群、10 mg 群及び塩酸プロピペリン 20 mg 群において、それぞれ-0.94 回、-1.93 回、-2.19 回及び-1.87 回であった。平均排尿回数の変化量について、プラセボ群と本剤 10 mg 群の比較を t 検定を用いて行った結果（有意水準片側 2.5%）、本剤 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ ）。続いて、本剤 10 mg 群と塩酸プロピペリン 20 mg 群における平均排尿回数の変化量の差を算出した結果、差の両側 95%信頼区間の上限（0.0025）が非劣性の限界値である 0.6 を下回り、本剤 10 mg 群の塩酸プロピペリン 20 mg 群に対する非劣性が検証された。また、プラセボ群と本剤 5 mg 群の比較を t 検定を用いて行った結果（有意水準片側 2.5%）、本剤 5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ ）。続いて、本剤 5 mg 群と塩酸プロピペリン 20 mg 群においても同様に平均排尿回数の変化量の差を算出した結果、差の両側 95%信頼区間の上限（0.2583）が非劣性の限界値である 0.6 を下回り、本剤 5 mg 群の塩酸プロピペリン 20 mg 群に対する非劣性が検証された。また、副次評価項目である平均

尿意切迫感回数の変化量は、プラセボ群、本剤 5 mg 群、10 mg 群及び塩酸プロピペリン 20 mg 群において、それぞれ-1.28 回、-2.41 回、-2.78 回及び-2.30 回であった。平均尿意切迫感回数の変化量について、各投与群間の比較を t 検定を用いて行った結果(有意水準片側 2.5%)、本剤 5 mg 群、10 mg 群及び塩酸プロピペリン 20 mg 群のいずれの投与群においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められるとともに、本剤 10 mg 群においては塩酸プロピペリン 20 mg 群と比較して統計的に有意な差が認められた。平均尿失禁回数の変化量は、プラセボ群、本剤 5 mg 群、10 mg 群及び塩酸プロピペリン 20 mg 群において、それぞれ-0.72 回、-1.59 回、-1.60 回及び-1.25 回であった。平均尿失禁回数の変化量について、各投与群間の比較を t 検定を用いて行った結果(有意水準片側 2.5%)、本剤 5 mg 群、10 mg 群及び塩酸プロピペリン 20 mg 群のいずれの投与群においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた。

また、QOL スコアの変化量に関して、プラセボ群に対する本剤 5 mg 群、10 mg 群及び塩酸プロピペリン 20 mg 群との比較を t 検定により検討した結果(有意水準両側 5%)、プラセボ群に比して本剤 5 mg 群及び 10 mg 群ともに、9 ドメインのうち 8 ドメインに、塩酸プロピペリン 20 mg 群ではすべてのドメインに有意な改善が認められた。

有害事象全事象の発現率はプラセボ群 46.7%、本剤 5 mg 群 56.6%、10 mg 群 72.2%及びプロピペリン 20 mg 群 63.3%であった。口内乾燥の発現率はプラセボ 5.7%、本剤 5 mg 群 16.9%、10 mg 群 34.1%及び塩酸プロピペリン 20 mg 群 25.8%であった。口内乾燥の発現率において、本剤 5 mg 群は塩酸プロピペリン 20 mg 群に比べて低く、両群間に統計的に有意な差が認められ、本剤 10 mg 群は塩酸プロピペリン 20 mg 群に比べて高く、両群間に統計的な有意差が認められた。便秘の発現率はプラセボ群 4.0%、本剤 5 mg 群 10.6%、10 mg 群 18.9%及び塩酸プロピペリン 20 mg 群 11.3%であった。便秘の発現率において、本剤 5 mg 群は塩酸プロピペリン 20 mg 群と同程度の発現率であり、両群間に統計的な有意差は認められなかった。本剤 10 mg 群は塩酸プロピペリン 20 mg 群に比べ発現率は高く、両群間に統計的な有意差が認められた。

また、QTc 計測において、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群でわずかな QTc の延長を認めるものの、本剤投与終了時における QTc 平均測定値は正常範囲内であること、個々の症例において臨床的重要な QTc 延長は認められず、また QTc 延長に関連する有害事象の発現率もプラセボ群と同程度であったことから、本剤が致死性の不整脈の発生に結びつく可能性は極めて低いと考えられた。

以上より、過活動膀胱患者に対して、本剤 5 mg 及び 10 mg は塩酸プロピペリン 20 mg と比較して同程度又はそれ以上の有効性を示した。また、本剤 5 mg 及び 10 mg の安全性が確認されるとともに、口内乾燥及び便秘について、本剤 5 mg は塩酸プロピペリン 20 mg と比較して同程度又はそれ以上の安全性を示した。

1.5.3.2 有効性

過活動膀胱患者を対象とした本剤の臨床試験の結果から得られた有効性について、以下に要約する。

- ・ 本剤 2.5 mg, 5 mg 及び 10 mg はプラセボに比較して平均排尿回数を有意に減少させ、本剤 5 mg 及び 10 mg においては既存の治療薬である塩酸プロピペリン 20 mg と比較して同程度又はそれ以上の有効性が確認された。
- ・ 本剤 5 mg 及び 10 mg はプラセボに比較して平均尿意切迫感回数, 平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数を有意に減少させた。本剤 10 mg の尿意切迫感に対する効果は、塩酸プロピペリン 20 mg より優っていた。
- ・ 本剤 5 mg 及び 10 mg は患者の QOL を改善させた。

1.5.3.3 安全性

国内全試験の結果から得られた安全性について、以下に要約する。

- ・ 本剤 2.5 mg, 5 mg 及び 10 mg の安全性が確認された。
- ・ 本剤 5 mg から 10 mg に増量したときの安全性が確認された。
- ・ 本剤 5 mg 及び 10 mg を長期投与したときの安全性が確認された。
- ・ ムスカリン受容体拮抗作用に基づいて発現すると考えられ、類薬においても比較的良好とみられる口内乾燥及び便秘について、本剤 5 mg は塩酸プロピペリン 20 mg と比較して同程度又はそれ以上の安全性を示した。

以上の結果より、国内における本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、承認申請する。

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
用法・用量	通常, 成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5 mg 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 10 mg までとする。

参考文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Nuerourol Urodynam*. 2002;21:167-178.
- 2) 本間之夫. 排尿に関する疫学的研究. *日本排尿機能学会誌*. 2003;14(2):266-277.
- 3) 横山修, 秋野裕信, 大山伸幸. 排尿蓄尿障害治療薬. *医薬ジャーナル*. 2004;40(S-1): 590-594.
- 4) 井川靖彦, 西沢理. 過活動膀胱の治療 薬物療法 . *泌尿器外科*. 2003;16(10):1063-1069.
- 5) 山口脩. 過活動膀胱の病態と薬物治療法. *日薬理誌*. 2003;121:331-338.