

審議結果報告書

平成 30 年 9 月 5 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ベオーバ錠50mg
[一 般 名] ビベグロン
[申 請 者 名] 杏林製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 9 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 8 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

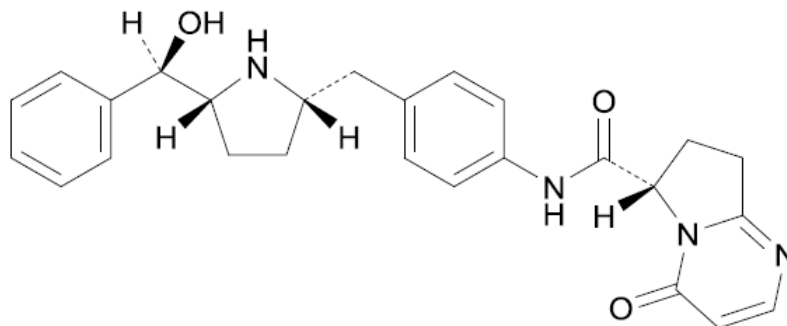
平成 30 年 8 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ベオーバ錠 50 mg
[一 般 名] ビベグロン
[申 請 者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中にビベグロン 50 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式 : $C_{26}H_{28}N_4O_3$

分子量 : 444.53

化学名 :

(日 本 名) (6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピロリジン-2-イル}メチル)フェニル]-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-6-カルボキサミド

(英 名) (6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-Hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[用法及び用量]

通常、成人にはビベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

[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。

審査報告（1）

平成 30 年 6 月 11 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ベオーバ錠 50 mg
[一 般 名] ビベグロン
[申 請 者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中にビベグロン 50 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿及び切迫性尿失禁

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはビベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
なお、症状に応じて 1 日 1 回 100 mg まで増量できる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	31
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	66
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	67

[略語等一覧]

別記のとおり。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
有機不純物	製造方法、規格及び試験方法
無機不純物	製造方法、規格及び試験方法
DNA 反応性（変異原性）不純物	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、融点、純度試験 [■、類縁物質（HPLC）、■、残留溶媒（GC）]、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	＋ファイバードラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで遮光して室温保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 50 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、青色 2 号アルミニウムレーキ及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は■、■、■、■、■及び■の工程により製造される。なお、■工程が重要工程とされ、重要工程及び■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、表 3 のとおり品質の管理戦略が構築されている。

- ・ CQA の特定
- ・ 欠陥モード影響解析を用いた品質リスクアセスメントに基づいた CPP の特定。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
溶出性	規格及び試験方法
製剤均一性	製造工程、規格及び試験方法
定量	製造工程、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
安定性（溶出性）	規格及び試験方法
安定性（類縁物質）	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC-UV）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔質量偏差試験〕、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25℃	60%RH	PTP ^a +アルミラミネート袋 ^b	24カ月
加速試験	3ロット	40℃	75%RH	+紙箱	6カ月

a: ポリプロピレン及びアルミニウム箔、b:

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリプロピレン及びアルミニウム箔でPTP包装し、アルミラミネート袋（ ）に充填し、室温保存するとき 月と設定された。なお、長期保存試験は 月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は概ね適切に管理されているものと考え、2.R.1 項に記載したとおり、原薬の類縁物質に係る純度試験については、審査報告（2）において、更なる検討が必要と判断した。

2.R.1 原薬の類縁物質に係る純度試験について

実生産バリデーション後に製造した原薬の大部分のロットで、類縁物質 *物質A が純度試験（測定対象類縁物質： *物質B *物質C 及び *物質A ）の規格値 を超えて検出されたことについて、申請者は、以下のように説明した。当該純度試験において試料の調製から測定までの時間が長くなるにつれて、*物質C 含量が減少し、*物質A 含量が増加する傾向が認められたことから、*物質C 及び *物質A の化学構造を考慮し、試験操作のいずれかの段階で *物質C の により *物質A が生じ、*物質A の規格値逸脱が発生したと判断した。以上を踏まえ、適切な測定値が得られるよう純度試験の手順の改善を行った上で、改めて分析法バリデーションを実施し、その妥当性を確認する。また、原薬のロット分析及び安定性試験では、当該純度試験を改善前の手順で実施していたことから、改善後の手順で再測定を行い、*物質C 及び *物質A の含量測定値の正確性を確認する。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、原薬の類縁物質に係る純度試験の手順を改善した上で改めて分析法バリデーションを実施し、ロット分析結果及び安定性試験結果を再評価する申請者の方針は受け入れうるものとする。なお、改善後の純度試験の妥当性、並びにこれまでに実施された原薬のロット分析結果及び安定性試験結果の再評価結果に対する機構の判断は、申請者が追加で実施する検討結果等を踏まえ、審査報告（2）に記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト β アドレナリン受容体に対する結合作用及び刺激作用（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト β_1 、 β_2 又は β_3 アドレナリン受容体を発現させた CHO 細胞の膜画分に、 β アドレナリン受容体のリガンドであるシアノピンドロールの ^{125}I 標識体及び本薬（0.1 nmol/L～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加して約 60 分間インキュベーションした結果、 β_1 、 β_2 及び β_3 アドレナリン受容体に対する本薬の IC_{50} 値は、それぞれ >20000、>20000 及び 193 nmol/L であった。

ヒト β_1 、 β_2 又は β_3 アドレナリン受容体を発現させた CHO 細胞に、ヒト血清非存在下で本薬（0.01 nmol/L～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加して 30 分間インキュベーションした結果、本薬の cAMP 上昇作用の EC_{50} 値は、 β_1 、 β_2 及び β_3 アドレナリン受容体発現細胞でそれぞれ >10000、>10000 及び 1.1 nmol/L であり、イソプロテレノールの cAMP 上昇作用の最大反応を 100%としたときの本薬の最大反応の相対値（固有活性）は、 β_1 、 β_2 及び β_3 アドレナリン受容体発現細胞でそれぞれ 5、7 及び 84%であった。 β_3 アドレナリン受容体を発現させた CHO 細胞について、ヒト血清存在下で同様の検討をした結果、cAMP 上昇作用の EC_{50} 値及び固有活性はそれぞれ 1.7 nmol/L 及び 102%であった。

3.1.1.2 各種動物における β_3 アドレナリン受容体刺激作用（CTD 4.2.1.1-1）

ラット、イヌ又はアカゲザルの β_3 アドレナリン受容体を発現させた CHO 細胞に、各動物の血清非存在下で種々の濃度の本薬を添加して 30 分間インキュベーションした結果、本薬の cAMP 上昇作用の EC_{50} 値は、ラット、イヌ及びアカゲザルでそれぞれ 86、11 及び 1.7 nmol/L であり、イソプロテレノールの cAMP 上昇作用の最大反応を 100%としたときの本薬の最大反応の相対値（固有活性）は、ラット、イヌ及びアカゲザルでそれぞれ 83、82 及び 108%であった。ラット及びアカゲザルの β_3 アドレナリン受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、各動物の血清存在下で同様の検討をした結果、cAMP 上昇作用の EC_{50} 値及び固有活性は、ラットでそれぞれ 122 nmol/L 及び 89%、アカゲザルでそれぞれ 3.1 nmol/L 及び 98%であった。

3.1.1.3 ヒト膀胱片の電気刺激収縮に対する作用（CTD 4.2.1.1-2）

ヒト摘出膀胱組織にフィールド電気刺激を与えて収縮を誘発した後、本薬（0.01～3 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加した結果、本薬は濃度依存的にフィールド電気刺激誘発収縮を抑制し、 EC_{50} 値及び E_{max} はそれぞれ 43 nmol/L 及び 64%であった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 アカゲザルの膀胱機能に対する作用（CTD 4.2.1.1-3、4.2.1.1-4）

ケタミン麻酔下の雌性アカゲザルに本薬（0.003～3 mg/kg）を漸増静脈内投与し、膀胱機能に対する作用を膀胱内圧測定法で評価した（各用量 5～6 例）。その結果、膀胱容量は投与前値と比較して用量依存的に増加する傾向が認められ、0.03 mg/kg 以上で有意に大きく、膀胱容量の変化率は 1 mg/kg 投与時に最大の 55.9%となった。排尿圧は投与前値と比較して 0.3 及び 3 mg/kg で有意に低下し、膀胱コンプライアンスは投与前値と比較して 0.1 mg/kg 以上で有意に上昇した。

ケタミン麻酔下の雌性アカゲザルに本薬とトルテロジン又はダリフェナシンを併用漸増静脈内投与し、膀胱機能に対する作用を膀胱内圧測定法で評価した（各用量 5～6 例）。膀胱容量の投与前値からの変化率は表 5 のとおりであり、本薬とトルテロジン又はダリフェナシンの併用投与により、それぞれの単独投与時と比較して、膀胱容量の変化率が大きかった。

表 5 膀胱容量の投与前値からの変化率（%）

		本薬 (mg/kg, i.v.)						
		0	0.003	0.01	0.03	0.1	0.3	1
本薬単独投与		—	4.1	18.0	27.3	33.9	31.3	55.9
トルテロジン 単独又は併用投与 (mg/kg, i.v.)	0.01	10.7	26.7	31.0	—	—	—	—
	0.03	16.8	35.5	36.4	43.4	—	—	—
	0.1	40.3	—	—	62.9	56.8	—	69.6
ダリフェナシン 単独又は併用投与 (mg/kg, i.v.)	0.01	8.9	—	13.7	23.7	—	—	—
	0.03	18.3	—	—	37.1	43.3	—	—
	0.1	29.4	—	—	—	58.0	68.7	—

平均値、—：該当データなし

3.1.2.2 カニクイザルの膀胱機能に対する作用（CTD 4.2.1.1-5）

無麻酔下の雌性カニクイザルに本薬又はミラベグロン（0.01～3 mg/kg）を漸増静脈内投与し、膀胱機能に対する作用を膀胱内圧測定法で評価した（各用量 6 例）。その結果、膀胱容量は本薬及びミラベグロンとともに用量依存的に増加し、本薬では 0.3 mg/kg 以上で、ミラベグロンでは 0.1 mg/kg 以上で溶媒投与時と比較して有意に大きく、両薬剤の用量反応関係は同様であった。排尿圧に対しては、本薬及びミラベグロンはともに明らかな影響を及ぼさなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 β アドレナリン受容体以外の受容体、酵素等への影響（CTD 4.2.1.2-1（参考資料）、4.2.1.2-2（参考資料）、4.2.1.2-3（参考資料））

164 種類の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに本薬（0.01～100 μmol/L）を添加し、結合活性を評価した結果、ヒトセロトニントランスポーターに対して、本薬 10 μmol/L で 89%の結合活性を示した。

ヒトセロトニントランスポーターを発現させた HEK293 細胞に種々の濃度の本薬を添加し、セロトニンの取込み機能を測定したところ、本薬のセロトニンの取込みに対する IC₅₀値は>9.5 μmol/Lであった。

3.2.2 リン脂質症への影響（CTD 4.2.1.2-2（参考資料））

HepG2 細胞に蛍光標識リン脂質及び種々の濃度の本薬を添加して一晩インキュベーションした結果から、リン脂質症を引き起こすことが知られているアミオダロン 10 μmol/L により蓄積する脂質量の 50%を蓄積させる本薬の濃度を算出したところ、>70 μmol/L であった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雌 1 群 6 例)	FOB 法	2, 20, 1000 mg/kg 14 日間反復投与	経口	20, 1000 mg/kg 自発運動量減少、異常姿勢、異常歩行 1000 mg/kg 目瞼閉鎖、筋緊張低下、縮腫、あえぎ呼吸、腹臥位、体温低下	4.2.3.2-2
心血管系及び呼吸系	hERG チャネルを安定発現させた CHO-K1 細胞	hERG 電流	31, 101 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	101 $\mu\text{mol/L}$ 添加前値と比較して 21%の hERG 電流抑制	4.2.1.3-1
	アカゲザル (雌雄各 2 例)	血圧、心拍数、心電図、呼吸数、体温（無麻酔下）	2.5, 15, 135 mg/kg 単回漸増投与	経口	2.5, 15, 135 mg/kg 心拍数増加、QT 間隔短縮、QTci 間隔延長、呼吸数増加、体温上昇 15, 135 mg/kg PR 間隔短縮 135 mg/kg 血圧上昇、QRS 間隔延長、呼吸深度増加	4.2.1.3-2
	hERG 遺伝子、hKCNQ1/hKCN E1 遺伝子、hNav1.5 遺伝子を導入/発現させた CHO 又は HEK293 細胞	hERG 電流、緩徐活性型遅延整流性カリウム電流、ナトリウム電流	3, 10, 30 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	30 $\mu\text{mol/L}$ 添加前値と比較して 0.2 Hz 刺激時に 14%、3 Hz 刺激時に 28%のナトリウム電流の抑制	参考 4.2.1.3-3
	アカゲザル (雄 3 例、雌 1 例)	血圧、心拍数、心電図、体温（無麻酔下）	20 mg/kg 4 日間反復投与	経口	1 日目 心拍数増加、PR 間隔短縮、QT 間隔短縮、体温上昇 2～4 日目 心拍数増加、PR 間隔短縮、QT 間隔短縮（以上、全て 1 日目より程度は小さい）	参考 4.2.1.3-4
	アカゲザル (雄 1 例、雌 3 例)	血圧、心拍数、心電図、体温（無麻酔下）	トルテロジン 20 mg/kg 単回投与、 本薬 20 mg/kg 及びトルテロジン 20 mg/kg 単回併用投与	経口	トルテロジン単独 心拍数増加、PR 間隔短縮、QT 間隔延長、QTci 間隔延長、血圧上昇 併用 心拍数増加（併用の方が程度が大きい）、PR 間隔短縮、QT 間隔短縮、QTci 間隔延長、血圧上昇、体温上昇	参考 4.2.1.3-8
	アカゲザル (雌雄各 2 例)	血圧、心拍数、心電図、体温（無麻酔下）	ダリフェナシン 20 mg/kg 単回投与、 本薬 20 mg/kg 及びダリフェナシン 20 mg/kg 単回併用投与	経口	ダリフェナシン単独 QT 間隔延長、QTci 間隔延長、血圧低下 併用 心拍数増加、PR 間隔短縮、QT 間隔短縮、QTci 間隔延長、血圧低下後上昇	参考 4.2.1.3-9
消化器系	SD ラット (雄 1 群 10 例)	小腸輸送能試験	3, 100, 300 mg/kg 単回投与	経口	300 mg/kg 小腸輸送抑制	参考 4.2.1.3-11

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本薬の OAB に対する有効性について、以下のように説明した。*In vitro* 試験において、本薬は β_3 アドレナリン受容体に選択的に結合し、cAMP 上昇作用を示したこと、及び *in vivo* 試験において、アカゲザルの膀胱容量の増大作用を示したことから、ヒトの OAB に対する本薬の有効性は推定できるものとする。また、抗コリン薬のトルテロジン、ダリフェナシン及びオキシブチニンでは、アカゲザル及びラットでの膀胱容量増大作用及び排尿圧低下作用を示す最小用量比は 0.3～3 倍程度と報告されている (J Pharmacol Exp Ther 2011; 338: 220-7) 一方、アカゲザルでの本薬の両作用について、それぞれベースラインに対して有意差が認められた最小用量比は 10 倍程度であったことから、本薬は排尿機能を悪化させることなく OAB の症状を改善することが期待される。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、ヒトの OAB に対して本薬が有効性を示すことが推定できるものと判断する。一方、排尿機能への影響について、本薬の麻酔下アカゲザルを用いた試験では、膀胱容量増大作用を示した最小用量においても、有意差は認められないものの、排尿圧の平均値はベースラインに対して低下していることから、本薬は排尿機能を悪化させることなく OAB の症状を改善することまでは非臨床試験の成績からは示唆されていない。抗コリン薬との間に差が認められた膀胱容量増大作用及び排尿圧低下作用を示す最小用量比の差の意義は、OAB 患者を対象とした臨床試験における尿閉等の発現割合等から判断する必要がある (7.R.3.2 参照)。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、サルにおいて本薬単独投与で心拍数への影響が認められ、本薬とトルテロジンの併用投与により心拍数への影響が増大したこと、及びそれ以外の安全性薬理試験の結果について、以下のように説明した。 β_3 アドレナリン受容体作動薬の心拍数増加作用には種差があり (J Pharmacol Exp Ther 1996; 278: 1435-1443、J Pharmacol Exp Ther 2001; 297: 299-307 等)、ソラベグロンはイヌにおいて顕著な心拍数増加作用を示すが (J Pharmacol Exp Ther 2007; 323: 202-209)、ミラベグロンとともにヒトでの心拍数増加作用はほとんど認められていない (Eur Urol 2012; 62: 834-840、Eur Urol 2013; 63: 296-305)。健康成人を対象とした海外臨床試験 (001 試験及び 002 試験) では、本薬 2～600 mg の投与で用量依存的な心拍数増加が確認されているが、本薬 200 mg 以下の用量では、プラセボと比較してベースラインからの心拍数の変化量に明らかな差はみられなかった。また、OAB 患者を対象とした臨床試験 (008 試験、T301 試験及び T302 試験) では、本薬単独投与、トルテロジン単独投与及び本薬とトルテロジンの併用投与でみられたベースラインからの心拍数の変化量は -0.5～2.0 bpm であり、臨床的に意義のある変化ではないと考える。以上より、ヒトに本薬を臨床用量 (50 mg) で投与した際に心拍数に临床上問題となる影響が生じる懸念は低いと考える。呼吸系及び心拍数以外の心血管系への影響について、QT 間隔等の心電図に関する所見は心拍数の変化による二次的な影響と考えること、その他の所見については、アカゲザルに所見が認められた際の曝露量と臨床用量 (50 mg) 投与時の最大曝露量の推定値 (C_{max} : 0.317 $\mu\text{mol/L}$) に 37 倍程度の乖離があり、アカゲザルとヒトで β_3 アドレナリン受容体に対する親和性が同様であることから、临床上問題となる可能性は低いと考える。また、中枢神経系及び消化器系への影響について、ラットに所見が認められた際の曝露量と臨床用量 (50 mg) 投与時の最大曝露量の推定値にそれぞれ 25 倍及び 350 倍程度の乖離があるが、ラットの β_3 アドレナリン受容体に対する親和性がヒトの約 1/80 倍であることを考慮すると (3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照)、ラットで所見が認められた際の曝露量は臨床用量

(50 mg) 投与時の最大曝露量の推定値と同程度又はそれ未満である。しかしながら、臨床試験において中枢神経系及び消化器系に関連した有害事象の発現割合に本薬群とプラセボ群で明らかな差は認められていないことを踏まえると、临床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。サルで認められた心拍数への影響について、 β_3 アドレナリン受容体作動薬の心拍数増加作用の種差に関する申請者の説明、及び OAB 患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬単独投与群及び本薬とトルテロジンの併用投与群で心拍数に関連する有害事象の発現割合が高い傾向は認められていないこと (7.R.3.3 参照) を踏まえると、本薬単独投与及び本薬とトルテロジンの併用投与による心拍数に対する作用について、临床上大きな問題となる可能性は低いものと判断する。また、中枢神経系及び消化器系への影響について、種差を考慮した曝露量比較によると臨床用量 (50 mg) 投与時の最大曝露量の推定値と所見が認められた際の曝露量に十分な安全域があるとは判断できないが、臨床試験における関連する有害事象の発現状況を踏まえると、現時点では、ヒトにおいて同様の所見が、临床上問題となる程発現する可能性は低いものと判断する。その他、安全性薬理試験において本薬の臨床使用で問題となるような結果は示されていないと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、定量下限はマウスでは $0.0229 \mu\text{mol/L}$ 、ラット、ウサギ及びサルでは $0.0232 \mu\text{mol/L}$ であった。本薬の ^3H -標識体及び ^{14}C -標識体投与後の放射能は LSC、HPLC-RAD 又は全身オートラジオグラフィーにより測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは、平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差を記す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性 SD ラット、イヌ、アカゲザル及びカニクイザルに本薬を単回経口投与又は静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 本薬を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	$t_{\text{max}}^{\text{a}}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)	CLp (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	BA (%)
SD ラット	静脈内	0.25	3	—	—	0.688 ± 0.175	6.8 ± 0.7	14 ± 4	6.1 ± 1.2	—
	経口	2	3	0.265 ± 0.158	0.083	1.08 ± 0.12	—	—	—	20
イヌ	静脈内	0.5	2	—	—	$1.57, 1.07^{\text{b}}$	$15, 10^{\text{b}}$	$12, 18^{\text{b}}$	$12, 11^{\text{b}}$	—
	経口	2	2	$0.297, 0.132^{\text{b}}$	$0.25, 1^{\text{b}}$	$3.21, 1.40^{\text{b}}$	—	—	—	44
アカゲザル	静脈内	0.5	2	—	—	$1.18, 1.13^{\text{b}}$	$14, 15^{\text{b}}$	$16, 17^{\text{b}}$	$14, 16^{\text{b}}$	—
	経口	2	2	$0.0860, 0.118^{\text{b}}$	$2, 4^{\text{b}}$	$1.04, 1.10^{\text{b}}$	—	—	—	23
カニクイザル	静脈内	0.5	2	—	—	$0.925, 0.959^{\text{b}}$	$7.2, 7.5^{\text{b}}$	$20, 20^{\text{b}}$	$9.3, 9.5^{\text{b}}$	—
	経口	2	2	$1.17, 0.234^{\text{b}}$	$0.25, 1^{\text{b}}$	$2.27, 1.22^{\text{b}}$	—	—	—	46

—: 算出せず、a: 中央値、b: 個別値

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-7)

雌雄カニクイザルに本薬を 1 日 1 回 9 カ月間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 本薬をカニクイザルに 9 カ月間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	測定時点	例数	C _{max} (μmol/L)		AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	
			雄	雌	雄	雌
25	1 日目	4	1.03±0.229	2.44±0.495	5.96±1.95	13.1±2.12
	13 週目	4	1.28±0.675	2.25±0.783	6.39±2.66	7.25±1.54
100	1 日目	4	11.0±1.86	17.4±3.81	74.4±7.83	83.8±7.43
	13 週目	4	9.62±1.56	9.42±1.38	55.0±11.6	55.1±9.11
300	1 日目	4	45.7±5.52	35.6±12.1	276±37.0	196±98.2
	13 週目	4	32.1±4.28	31.1±4.64	254±43.2	236±13.4

4.2 分布

4.2.1 タンパク結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.3-2)

ICR マウス、rasH2 マウス、SD ラット、Dutch Belted ウサギ、イヌ、アカゲザル及びカニクイザルの血漿に本薬の ³H-標識体 0.1~100 μmol/L (最終濃度) を添加したとき、検討した濃度範囲において、本薬のタンパク結合率は一定であり、各検討濃度でのタンパク結合率は、ICR マウス、rasH2 マウス、SD ラット、Dutch Belted ウサギ、イヌ、アカゲザル及びカニクイザルの血漿でそれぞれ 39.3~43.8、61~65、78.6~81.7、92~94、54.9~65.8、49.2~51.0 及び 41.1~48.9%であった。

SD ラット、イヌ及びアカゲザルの血液に本薬の ³H-標識体 0.1~10 μmol/L (最終濃度) を添加したとき、検討した濃度範囲において、放射能の血液/血漿濃度比は一定であり、各検討濃度での血液/血漿濃度比は、SD ラット、イヌ及びアカゲザルでそれぞれ 0.7~0.8、0.9~1.0 及び 1.0~1.1 であった。

4.2.2 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1)

雄性 Long-Evans ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 2、8、12、24、48、168、336 及び 840 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーで測定した (各時点 1 例)。大部分の組織において、投与 2~8 時間後に放射能濃度は最も高値を示し、最高放射能濃度は血液中 (297 ng eq/g) と比較して高く、特に尿 (14300 ng eq/g)、胆汁 (11800 ng eq/g)、肝臓 (8010 ng eq/g)、ぶどう膜 (3240 ng eq/g)、胃粘膜 (3230 ng eq/g)、小腸 (3130 ng eq/g)、褐色脂肪 (3000 ng eq/g)、腎皮質 (2970 ng eq/g)、下垂体 (2720 ng eq/g)、腎臓 (2630 ng eq/g) 及び眼窩外涙腺 (2620 ng eq/g) で高かった。ほとんどの組織において組織中放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限未満となったが、眼球、ぶどう膜、髄膜、包皮腺及び精巣では最終測定時点である 840 時間後まで放射能が認められた。特に、ぶどう膜及び眼球中において放射能の消失が緩やかであり、投与 840 時間後においてもぶどう膜及び眼球中放射能濃度 (それぞれ 1980 及び 307 ng eq/g) は血漿中最高放射能濃度を上回っていた。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-3)

妊娠 18 日目の SD ラットに本薬の ³H-標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4 及び 24 時間後における各組織の放射能濃度を LSC で測定した (3 例/時点)。胎児について、検討したいずれの組織においても投与 4 時間後に放射能濃度は最も高値を示し、肝臓 (483.86 ng eq/g)、腎臓 (467.53 ng eq/g)、消化管 (442.10 ng eq/g)、心臓 (380.59 ng eq/g)、肺 (365.01 ng eq/g)、血液 (130.80 ng eq/mL)、脳 (59.06 ng eq/g) の順に高かったが、母体血漿中濃度 (575.39 ng eq/mL) と比較していずれも同程度以下であった。また、投与 24 時間後において、胎児の血液及び脳中放射能濃度は母体血漿中濃度のそれぞれ 0.69 及び 0.92 倍) であったが、胎児の肺、消化管、腎臓、肝臓及び心臓中放射能濃度は、母体血漿中濃度と比較して高値を示した (1.8~2.8 倍)。

4.2.4 P-gp に対する基質特異性 (CTD 4.2.2.6-2)

P-gp 欠損型又は野生型の雄性 CF-1 マウスに本薬 2 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2、4 及び 8 時間後の本薬の血漿中及び脳中濃度は表 9 のとおりであった。いずれの測定時点においても、P-gp 欠損型マウスでは、野生型マウスと比較して本薬の血漿中濃度が高く、本薬は P-gp の基質であることが示唆された。

表 9 本薬を単回投与したときの本薬の血漿中及び脳中濃度

	測定時点	血漿中濃度 (nmol/L)	脳中濃度 (nmol/L)
P-gp 欠損型 (3 例)	投与 2 時間後	179.5	42.5
	投与 4 時間後	91.8	66.2
	投与 8 時間後	58.6	53.9
野生型 (3 例)	投与 2 時間後	37.2	— ^a
	投与 4 時間後	10.9	— ^a
	投与 8 時間後	7.9	— ^a

a : 全例で定量下限未満

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

4.3.1.1 肝ミクロソーム及び肝細胞における代謝 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-4)

C57B16 マウス、SD ラット、イヌ、アカゲザル及びカニクイザルの肝ミクロソームに本薬の ³H-標識体 10 µmol/L (最終濃度) を添加し、NADPH 存在下、37℃で 1 時間インキュベーションしたとき、主に未変化体が検出された。本薬の代謝物として SD ラット、イヌ及びアカゲザルでは M1～M6 (いずれも本薬の酸化体) が検出され、カニクイザルでは M1 及び M3～M6 が検出された。なお、測定条件を変更して、C57B16 マウス及び SD ラットの肝ミクロソームを用いた検討を行った結果、C57B16 マウス及び SD ラットともに代謝物として主に M17 (本薬の酸化体) が検出され、M1～M6 も検出された。

ICR マウス、SD ラット、モルモット、New Zealand White ウサギ、イヌ及びカニクイザルの肝ミクロソームに本薬 10 µmol/L (最終濃度) を添加し、UDPGA 存在下、37℃で 1 及び 2 時間インキュベーションしたとき、いずれの動物種においても M36 (N-グルクロン酸抱合体) が検出され、New Zealand White ウサギ、イヌ及びカニクイザルでのみ M35 (N-カルバモイルグルクロン酸抱合体) が検出された。

SD ラット、イヌ、アカゲザル及びカニクイザルの肝細胞に本薬の ³H-標識体 10 µmol/L (最終濃度) を添加し、37℃で 3 時間インキュベーションしたとき、主に未変化体が検出された。本薬の代謝物として、SD ラットでは M3、M4 及び M6、イヌでは M1、M3、M4 及び M6、アカゲザル及びカニクイザルでは M1、M3、M4、M6、M7 (O-グルクロン酸抱合体) 及び M8～M10 (いずれも本薬の脱水素体) が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4-3、CTD 4.2.2.4-6)

雄性 SD ラットに本薬の ¹⁴C-標識体を単回静脈内 (5 mg/kg、3 例) 又は経口 (10 mg/kg、3 例) 投与したとき、投与 24 時間後において、血漿中放射能に占める未変化体の割合は 66 及び 67% (静脈内投与及び経口投与の順、以下同様) であり、主な代謝物は M17 (24 及び 30%) であった。

雄性カニクイザルに本薬の ^{14}C -標識体を単回静脈内 (0.5 mg/kg、2 例) 又は経口 (25 mg/kg、3 例) 投与したとき、投与 4~8 時間後において、血漿中放射能に占める未変化体の割合は 50 及び 31%であり、主な代謝物は M7 (8 及び 20%)、M17 (7 及び 14%) 及び M31 (N-アセチルグルコサミン抱合体、5 及び 2%) であった。

雄性 ICR マウスに本薬 100 mg/kg を単回経口投与 (2 例) したとき、血漿中代謝物として M35 及び M36 が検出された。

4.3.2.2 尿中及び糞中代謝物 (CTD 4.2.2.4-3)

雄性 SD ラットに本薬の ^{14}C -標識体を単回静脈内 (5 mg/kg、3 例) 又は経口 (10 mg/kg、3 例) 投与したとき、投与 24 時間後までの尿中放射能に占める未変化体の割合は、それぞれ 86 及び 72% (静脈内投与及び経口投与の順、以下同様) であり、投与 48 時間後までの糞中放射能に占める未変化体の割合は 84 及び 84%であった。尿中及び糞中に認められた代謝物についてはいずれも尿中又は糞中放射能の 13%以下であった。

雄性カニクイザルに本薬の ^{14}C -標識体を単回静脈内 (0.5 mg/kg、2 例) 又は経口 (25 mg/kg、3 例) 投与したとき、投与 24 時間後までの尿中放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 83 及び 55%であり、糞中放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 100% (投与 72 時間後までの結果) 及び 83% (投与 48 時間後までの結果) であった。尿中及び糞中に認められた代謝物はいずれも尿中又は糞中放射能の 13%以下であった。

4.3.2.3 胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4-3)

胆管カニューレを留置した雄性 SD ラットに本薬の ^{14}C -標識体を単回静脈内 (5 mg/kg、3 例) 又は経口 (10 mg/kg、3 例) 投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 16 及び 19% (静脈内投与及び経口投与の順、以下同様) であり、その他の代謝物はいずれも胆汁中放射能の 17%以下であった。

胆管カニューレを留置した雄性カニクイザルに本薬の ^{14}C -標識体を単回静脈内 (0.5 mg/kg、2 例) 又は経口 (25 mg/kg、3 例) 投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 19 及び 19%であった。主な胆汁中代謝物として M31 (43 及び 59%) が検出されたが、その他の代謝物はいずれも胆汁中放射能の 9%以下であった。

4.4 排泄

4.4.1 胆汁中、尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.4-3)

胆管カニューレを留置した雄性 SD ラットに本薬の ^{14}C -標識体を単回静脈内 (5 mg/kg、3 例) 又は経口 (10 mg/kg、3 例) 投与したとき、投与 72 時間後までの放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、静脈内投与ではそれぞれ 30.0、34.7 及び 18.9%であり、経口投与ではそれぞれ 25.9、25.9 及び 32.6%であった。

胆管カニューレを留置した雄性カニクイザルに本薬の ^{14}C -標識体を単回静脈内 (0.5 mg/kg、3 例) 又は経口 (25 mg/kg、3 例) 投与したとき、投与 72 時間後までの放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄率は、静脈内投与ではそれぞれ 46.6、31.1 及び 7.4%であり、経口投与ではそれぞれ 25.4、13.4 及び 41.7%であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-2)

出産後 10 日目の SD ラットに本薬の ^3H -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき (3 例)、投与 1、4、12 及び 24 時間後における乳汁/血漿中放射能濃度比はそれぞれ 0.38、0.64、2.20 及び 1.89 であった。乳汁中放射能は投与 24 時間後には最高値の約 25%まで低下した。

4.4.3 腸肝循環 (CTD 4.2.2.5-1)

胆管カニューレを留置した雄性 SD ラットに本薬の ^3H -標識体 10 mg/kg を単回経口投与して採取した胆汁を、胆管カニューレを留置した別の雄性 SD ラットの十二指腸内に投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) はそれぞれ 7.5、7.3 及び 79.7% であり、本薬の体内動態には腸肝循環が関与することが示唆された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 トランスポーターを介した輸送 (CTD 4.2.2.6-3、参考資料)

BCRP を発現させた Sf9 の細胞ベシクルに本薬の ^3H -標識体 1 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、本薬の ATP 依存的な細胞内取込みは認められなかった。

OAT1 又は OAT3 を発現させた MDCK II 細胞及び OCT2 を発現させた CHO-K1 細胞に、本薬の ^3H -標識体 1 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、OAT1、OAT3 及び OCT2 発現細胞のいずれにおいても、非発現細胞と比較して本薬の細胞内取込みの明らかな増加は認められなかった。

4.5.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6-3、4.2.2.6-5、4.2.2.6-6、参考資料)

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞に、ジゴキシシン (P-gp の基質) 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 及び本薬 0.3~300 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、検討した最高濃度においても P-gp を介したジゴキシシンの輸送に対して本薬は阻害作用を示さなかった。

ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞に、プラゾシン (BCRP の基質) 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 及び本薬 1~300 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、BCRP を介したプラゾシンの輸送に対して本薬は阻害作用を示さなかった。

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1 又は OAT3 を発現させた MDCK II 細胞、及びヒト OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO-K1 細胞に本薬 1~100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 及び各トランスポーターの基質 (OATP1B1: ピタバスタチン 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B3: スルホプロモフタレイン 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、OCT1 及び OCT2: メトホルミン 1~2 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1: シドフォビル 1 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT3: エストロン硫酸 1 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、OCT1 及び OCT2 を介したメトホルミンの輸送に対して本薬は阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 23.3 及び 36.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞にメトホルミン (MATE1 及び MATE2-K の基質) 10 $\mu\text{mol/L}$ 及び本薬 0.3~100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、MATE1 及び MATE2-K を介したメトホルミンの輸送に対して本薬は阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 6.54 及び 84.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討を踏まえると、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されており、非臨床薬物動態試験の成績からは本薬の臨床使用において注意すべき事項は示唆されていないものと判断した。

4.R.1 消失が遅い組織における安全性について

機構は、Long-Evans ラットを用いた組織分布試験において、放射能濃度が血液中よりも高く、かつ放射能の消失の遅延が認められている組織への本薬又は代謝物の滞留により、安全性上の問題が生じる懸念はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。Long-Evans ラットを用いた組織分布試験において、眼（ぶどう膜及び眼球）、包皮腺、精巣及び髄膜では血液中と比較して放射能の消失が遅延する傾向が認められたが、経時的な放射能の消失は確認されていることから、これらの組織において本薬又は代謝物が不可逆的に蓄積することはないと考える。また、SD ラットを用いた反復投与毒性試験において、眼、包皮腺、精巣及び髄膜に関連する毒性所見は認められておらず（5.2 参照）、生殖発生毒性試験においても生殖器官及び生殖機能に明らかな異常は認められなかった（5.5 参照）。さらに、Long-Evans ラットを用いた光毒性試験においても、眼及び視神経に本薬の光毒性を示唆する所見は認められなかった（5.6.1 参照）。なお、他の動物種を用いた反復投与毒性試験においても同様に、本薬の消失が緩徐であった組織（眼、精巣等）において毒性所見は認められなかった。したがって、本薬の毒性試験において眼、包皮腺、精巣及び髄膜における安全性に関する問題は示されていないと考える。加えて、OAB 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（008 試験）において日本人患者を対象に実施した眼科検査の結果、並びに 008 試験、T301 試験及び T302 試験における眼に関連する有害事象の発現状況から、本薬投与による眼への安全性の懸念は示されていないと考える（7.R.3.5 参照）。また、008 試験、T301 試験及び T302 試験のいずれにおいても、本薬投与例で治験薬との因果関係が否定できない髄膜又は男性生殖器に関連する有害事象の発現は認められなかった。

以上より、眼、包皮腺、精巣及び髄膜への本薬又は代謝物の分布により安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。Long-Evans ラットを用いた組織分布試験において、血液中と比較して眼、包皮腺、精巣及び髄膜では放射能濃度が高く、かつ放射能の消失が遅延する傾向が認められていることから、本薬又は代謝物が当該組織に対して相対的に高い親和性を有する可能性は否定できない。しかしながら、これらの組織における非臨床試験及び臨床試験での関連所見の発現状況に関する申請者の説明を踏まえると、当該組織への本薬又は代謝物の分布が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（光毒性試験、不純物の遺伝毒性試験、抗コリン薬との併用反復経口投与毒性試験）の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないものの、マウス（3 カ月）、ラット（2 週間）及びサル（3 カ月）を用いた反復経口投与毒性試験（5.2 参照）における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 10）。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (ICR)	経口	0 ^a 、30、100、 250、500、1000	急性毒性について、3 カ月間反復経口投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	>1000	4.2.3.2-1
雌雄 ラット (SD)	経口	0 ^b 、2、20、1000	急性毒性について、2 週間反復経口投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	>1000	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイ ザル	経口	0 ^b 、12、36、 120、1000	急性毒性について、3 カ月間反復経口投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	>1000	4.2.3.2-6

a : 10% (w/w) ポリエチレングリコール 400 溶液

b : 20% (v/v) ポリエチレングリコール 400 溶液

5.2 反復投与毒性試験

マウス（3 カ月）、ラット（2 週間並びに 3 及び 6 カ月）及びサル（2 週間並びに 3 及び 9 カ月）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 11）。主な毒性所見は、心電図の変化、肝臓の単核細胞浸潤、トリグリセリドの減少及び褐色脂肪の増加であった。心電図の変化はヒトでのリスクを示唆するものではないと考察され（3.R.2 参照）、トリグリセリドの減少及び褐色脂肪の増加は薬理作用に関連した変化と考察されている。なお、マウス（3 カ月）、ラット（6 カ月）及びサル（9 カ月）の反復経口投与毒性試験での無毒性量（マウス：100 mg/kg/日、ラット：30 mg/kg/日、サル：100 mg/kg/日）における曝露量（AUC₀₋₂₄）は、臨床用量（50 mg）投与時の最大曝露量の推定値（AUC₀₋₂₄：2.62 µmol・h/L）と比較して、マウスで 36 倍、ラットで 27 倍、サルで 21 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (ICR)	経口	3 カ月 (1 回/日)	0 ^a 、30、 100、250、 500、1000	死亡：250（雄 1/10 例）、500（雄 3/10 例・雌 2/10 例）、1000（雄 7/10 例・雌 1/10 例） ≥30：トリグリセリドの減少 ^d 、褐色脂肪の増加 ^d ≥100：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの増加 ^e ≥250：流涎	100	4.2.3.2-1
雌雄 ラット (SD)	経口	2 週 (1 回/日)	0 ^b 、2、20、 1000	死亡：1000（雄 2/10 例・雌 1/10 例） ^f 、活動性の低下、皮膚弾力の低下、腹部膨満、尿汚れ、誤嚥 1000：流涎 ^e 、腹部膨満、尿汚れ、鼻口部の汚れ、体重減少（雌）、体重増加抑制（雄）、摂餌量減少、白血球数の減少 ^e 、血小板数・網状赤血球数・好中球数の減少（雄） ^e 、フィブリノーゲンの増加（雌） ^e 、クロライドの増加 ^e 、ALT・BUN の増加（雌） ^e 、総タンパク・アルブミンの減少（雌） ^e 、トリグリセリドの減少 ^d 、コレステロールの減少（雌） ^d 、尿タンパクの増加（雌） ^e 、尿量の増加 ^e 、尿比重の低下 ^e 、鼻咽頭の炎症 ^f 、肺の巣状炎症・泡沫状肺胞マクロファージ集簇 ^f 、心筋変性（雄） ^g 、肝臓の線維化（雄） ^g	20	4.2.3.2-2
雌雄 ラット (SD)	経口	3 カ月 (1 回/日)	0 ^b 、3、12、 300	300：流涎 ^e 、体重増加抑制、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリットの増加 ^e 、ALT・ALP の増加 ^e 、トリグリセリドの減少 ^e 、腎臓・下垂体・前立腺・卵巣重量の減少 ^h 、脾臓・肝臓重量の減少（雄） ^h 、卵巣・子宮の小型化 ^h 、卵巣・子宮・子宮頸部の萎縮 ^h 、	12	4.2.3.2-3
雌雄 ラット (SD)	経口	6 カ月 (1 回/日)	0 ^b 、10、30、 180	≥30：体重増加抑制 ^e 、尿量の増加 ^e 、褐色脂肪の増加 ^d 180：流涎、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの増加、ALP の増加、トリグリセリドの減少（雄）	30	4.2.3.2-4
雌雄 カニクイ ザル	経口	2 週 (1 回/日)	12	なし	12	4.2.3.2-5
雌雄 カニクイ ザル	経口	3 カ月 (1 回/日)	0 ^b 、12、36、 120、 1000/360 ^c	死亡：1000（雌 2/3 例）、活動性の低下、皮膚弾力の低下、低体温、摂餌量減少 ≥120：褐色脂肪の増加 ^d 1000/360：心電図の変化（雄）、嘔吐、皮膚弾力の低下（雄）、AST・ALT の増加（雄）、肝臓の単核細胞浸潤 1000：網状赤血球数・リンパ球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少（雄）、AST・ALT の増加、コレステロールの減少、尿タンパク	120	4.2.3.2-6
雌雄 カニクイ ザル	経口	9 カ月 (1 回/日)	0 ^b 、25、 100、300	≥25：褐色脂肪の増加 ^d 300：腹部膨満（雌）、心電図の変化、肝臓のリンパ球及びその他の単核細胞浸潤（雌）	100	4.2.3.2-7

a：10%（w/w）ポリエチレングリコール 400 溶液

b：20%（v/v）ポリエチレングリコール 400 溶液

c：死亡例が発生したことから 3 週以降 360 mg/kg/日に減量されたため、減量前の群を 1000、減量後の群を 1000/360 と表記する。

d：本薬の薬理作用に関連した変化であると考察されている。

e：軽度であること又は関連する臓器の病理組織学的変化等が認められなかったことから、毒性変化とは判断されていない。

f：誤嚥に関連した変化であると考察されている。

g：誤嚥に起因する気道閉塞による低酸素症と関連した変化である可能性があることと考察されている。

h：体重増加抑制に起因する二次的影響であると考察されている。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髓細胞を用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった（表 12）。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µmol/L) 用量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復 帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA97a、TA98、 TA100、TA1535	S9 - / +	0 ^b 、30、100、300、1000、 3000、5000	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2uvrA (pKM101)				
		ネズミチフス菌： TA97a、TA98、 TA100、TA1535	S9 - / +	0 ^b 、100、300、1000、3000、 5000	陰性	4.2.3.3.1-2
		大腸菌：WP2uvrA (pKM101)				
<i>in vitro</i>	ヒトリンパ球を 用いた染色体異 常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9 - (4 及び 21 時間)	0 ^b 、51.2、102.4、225.0	陰性	4.2.3.3.1-3
			S9 + (4 時間)			
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用い た小核試験 ^a	雌雄ラット (SD) 骨髓		0 ^c 、2、20、1000	陰性	4.2.3.3.2-1

a：ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（5.2 参照）において最終投与翌日に採取した骨髓細胞を用いて、小核誘発能が評価された。

b：エタノール

c：20% (v/v) ポリエチレングリコール 400 溶液

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験が実施され、がん原性は示されなかった（表 13）。

表 13 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量	(mg/kg/日)												非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					雄						雌							
					0 ^a	0 ^a	0 ^b	10	30	90	0 ^a	0 ^a	0 ^b	15	50	150		
					匹	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50		
雌雄 マウス (ICR)	経口	2 年 (1 回/日)	腫瘍性 病変	なし												90 (雄) 150 (雌)	4.2.3.4.1-1	
			非腫瘍 性病変	なし														
雌雄 ラット (SD)	経口	2 年 (1 回/日)	主な病変	用量	(mg/kg/日)												30 (雄) 180 (雌)	4.2.3.4.1-2
					雄						雌							
					0 ^c	0 ^c	3	10	20	30	0 ^c	0 ^c	20	60	180			
			匹	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50			
			腫瘍性 病変	なし														
非腫瘍 性病変	副腎皮質球状帯の空胞化																	

a：10% (w/w) ポリエチレングリコール 400 溶液

b：0.5% (w/v) メチルセルロース溶液

c：20% (v/v) ポリエチレングリコール 400 溶液

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された（表 14）。雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では受胎率の低下が認められたが、一般状態の悪化に関連した変化であると考察されている。胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められなかった。ラットを用いた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では死産率の増加、発育分化遅延及び反射反応の低下が認められたが、発育分化遅延及び反射反応の低下は体重減少に起因する二次的影響の可能性があると考察されている。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：300 mg/kg/日、ウサギ：100 mg/kg/日）における曝露量（AUC₀₋₂₄）は、臨床用量（50 mg）投与時の最大曝露量の推定値（AUC₀₋₂₄：2.62 μmol・h/L）と比較して、ラットで 342 倍、ウサギで 355 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能 及び着 床ま での 初期 胚発 生試 験	雄 ラット (SD)	経口	交配前 15 日 ～剖検前日 (1 回/日)	0 ^a 、10、30、 300	親動物： ≥30：体重増加抑制 300：流産 ^c	親動物 (一般毒性)： 10 親動物 (生殖能)： 300	4.2.3.5.1-1
	雌 ラット (SD)	経口	交配前 14 日 ～妊娠 7 日 (1 回/日)	0 ^a 、30、 100、300、 1000	親動物： 死亡：1000（2/20 例） 1000：体重増加抑制、摂餌量減少、 活動性の低下、結腸の拡張、無便等 受胎能： 1000：受胎率の低下 ^d	親動物 (一般毒性)： 300 親動物 (生殖能)： 300	4.2.3.5.1-2
胚・胎 児発 生試 験	雌 ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～ 20 日 (1 回/日)	0 ^a 、30、 100、300、 1000 ^b	母動物： 死亡：1000（5/20 例） 1000：体重増加抑制、摂餌量減少、 胃・十二指腸・盲腸の拡張、便の蓄 積・硬化、無便等	母動物 (一般毒性)： 300 胚・胎児発生： 300	4.2.3.5.2-1
	雌 ウサギ (Dutch Belted)	経口	妊娠 7 日～ 20 日 (1 回/日)	0 ^a 、30、 100、300	母動物： 300：摂餌量減少 胎児： 300：体重減少、不完全骨化の発現 頻度の増加	母動物 (一般毒性)： 100 胚・胎児発生： 100	4.2.3.5.2-2
出生前 及び出 生後 の発 生並 びに 母 体 の機 能試 験	雌 ラット (SD)	経口	母動物： 妊娠 6 日～ 分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^a 、30、 100、500	母動物： ≥100：体重増加抑制 500：摂餌量減少 F1 出生児： 500：全同腹児死亡、死産率の増 加、体重減少、体重増加抑制、発育 分化（毛生、切歯萌出、眼瞼開裂、 包皮分離）遅延 ^e 、反射反応の低下 ^e	母動物 (一般毒性)： 30 母動物 (生殖能)： 100 F1 出生児の発 生、生殖能： 100	4.2.3.5.3-1

a：20%（w/w）ポリエチレングリコール 400 溶液

b：母動物に死亡を含む重度の毒性が認められたため、この群については帝王切開時の検査を実施せず試験を早期終了した。

c：関連する臓器の病理組織学的変化が認められなかったことから毒性変化とは判断されていない。

d：一般状態の悪化に関連した変化であると考察されている。

e：体重減少に起因する二次的影響の可能性があると考察されている。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

ラットを用いた光毒性試験が実施され、本薬の光毒性を示唆する所見は認められなかった（表 15）。

表 15 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雌有色ラット (Long-Evans)	30、300 mg/kg を 3 日間反復経口投与し、最終投与 2 時間後に、0.5MED の紫外線を 30 分間照射	所見なし	4.2.3.7.1-1

5.6.2 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審査発第 1216001 号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審査発第 0624001 号）に基づき、安全性の確認が必要な閾値を超えて含まれる不純物は認められなかった。

ICH M7 ガイドラインを参考に、原薬製造工程由来の不純物及び製剤中の分解生成物の遺伝毒性評価として、文献調査、DEREK を用いた *in silico* 解析又は遺伝毒性試験（表 16）が実施された結果、18 種の不純物がクラス 1～3 に分類されたが、本剤の臨床使用において、ICH M7 ガイドラインに示された 1 日許容摂取量を超えるものはないと判断された。なお、*物質D は *in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験において陽性であったものの、*in vivo* の遺伝子突然変異試験において陰性であったことから、非変異原性不純物と判断された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 16 不純物の遺伝毒性試験

被験物質	試験の種類		試験系	代謝 活性化 (処置)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) 用量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	試験 成績	添付資料 CTD
*物質E	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^a 、1.22~5000	陽性	参考 4.2.3.7.2-16
*物質F	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、4.88~5000	陽性	参考 4.2.3.7.2-10
*物質G	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^a 、0.31~5000	陰性	参考 4.2.3.7.2-17
*物質H	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^a 、1.2~5000	陰性	参考 4.2.3.7.2-18
*物質I	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、1.2~5000	陰性	参考 4.2.3.7.2-19
*物質J	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、1.2~5000	陰性	参考 4.2.3.7.2-20
*物質K	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、1.2~5000	陰性	参考 4.2.3.7.2-21
*物質L	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、1.2~5000	陰性	参考 4.2.3.7.2-9
*物質M	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、1.2~5000	陽性	参考 4.2.3.7.2-1
*物質N	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^a 、1.2~5000	陰性	参考 4.2.3.7.2-2
*物質O	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、1.2~5000	陽性	参考 4.2.3.7.2-3
*物質P	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、1.2~5000	陽性	参考 4.2.3.7.2-4
*物質B	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、5~5000	陽性	4.2.3.7.2-5
*物質R	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^c 、1.2~5000	陰性	参考 4.2.3.7.2-6
*物質D	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、5~5000	陽性	4.2.3.7.2-7
	<i>in vivo</i>	遺伝子突然変異試験	雄ラット (F344) 肝臓・骨髄		0 ^d 、5、10、20	陰性	4.2.3.7.2-13
*物質T	<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 $uvrA$	S9 -/+	0 ^b 、1.22~5000	陰性	参考 4.2.3.7.2-8 4.2.3.7.2-11

a: 水

b: DMSO

c: アセトン

d: 0.3% (w/v) カルボキシメチルセルロース溶液

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

5.6.3 抗コリン薬との併用反復経口投与毒性試験

本薬及びトルテロジンの併用投与時の毒性を評価する試験が実施された（表 17）。主な変化として、本薬の薬理作用に関連すると考えられる褐色脂肪の増加並びにトルテロジンの薬理作用（抗コリン作用）に関連すると考えられる散瞳及び尿量増加が認められた。本薬及びトルテロジンの併用投与時に毒性の増悪は認められなかった。

表 17 抗コリン薬との併用反復経口投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイ ザル	経口	3 カ月 (1 回/日)	本薬/トルテロジンとして、 0/0 ^b 、0/1、 0/5、100/1、 100/3 ^c 、100/5	死亡 ^d ：100/5（雄 1/3 例）、胃内容物の肺への逆流、摂餌量・糞便量の減少、腹部膨満、心拍数の減少 ^e 、QT・QTc 間隔等の延長 ^f ≥0/1：心拍数の減少 ^e 0/5：散瞳 ^f 、尿量増加 ^f ≥100/1：散瞳 ^f 、尿量増加 ^f 、心拍数の減少 ^e ≥100/3：腹部膨満（雄） ^e 100/5：アルブミンの減少（雄）、白色脂肪組織の褐色脂肪の増加（雄） ^g	併用投与： 100/3（雄） 100/5（雌） トルテロジン 単独投与： 0/5（雌雄）	4.2.3.7.3-1

a：20%（v/v）ポリエチレングリコール 400 溶液

b：0.5%（w/v）メチルセルロース溶液

c：雄のみ

d：100/5 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 10 日目に死亡が認められた。死因は胃内容物の肺への逆流と判断され、投与との関連性はないと考察されている。

e：軽度であることから毒性変化とは判断されていない。

f：トルテロジンの薬理作用に関連した変化であると考察されている。

g：本薬の薬理作用に関連した変化であると考察されている。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 肝臓の単核細胞浸潤について

機構は、サルを用いた 3 カ月及び 9 カ月反復経口投与毒性試験で認められた肝臓の単核細胞浸潤の毒性学的意義及びヒトで肝機能障害を誘発する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。肝臓の単核細胞浸潤はサルで自然発生する所見であること（Background Lesions in Laboratory Animals A Color Atlas. Elsevier, 2012.）並びに当該所見及び当該所見に関連する毒性所見（AST 及び ALT の増加）はいずれも軽度の変化であったことから、毒性学的意義は低いと考える。なお、008 試験及び T302 試験において本薬投与例で治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害に関連する有害事象¹⁾は認められていない。また、T301 試験において治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群でそれぞれ 1.1%（5/370 例）及び 1.1%（4/369 例）であり、プラセボ群の 1.1%（4/369 例）と同程度であった。以上の非臨床試験及び臨床試験の結果から、本薬をヒトに投与した際に肝機能障害を誘発する可能性は低いと考える。

¹⁾ MedDRA/J ver. 19.0 の標準検索式「肝障害」に含まれる基本語のうち、「肝感染」に該当する事象を除く

機構は、サルを用いた反復経口投与毒性試験で認められた肝臓に関連する所見の毒性学的な意義は低いとの申請者の説明は妥当であり、本薬の臨床使用において当該所見に関連する所見が問題となる可能性は低いものと判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本人 OAB 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (T301 試験及び T302 試験) 及び食事の影響試験 (T101 試験) で用いられた 50 mg 錠は、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正) に則り、溶出試験により市販予定製剤 50 mg との BE が示されている製剤である。

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は 0.45 nmol/L であった。

6.1.1 食事の影響 (T101 試験、CTD 5.3.1.1-1、5.3.2.3-1*)

日本人健康成人 8 例を対象に、本薬 50 mg を単回経口投与したときの本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間以上)。

空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.58 [0.42, 0.79] 及び 0.70 [0.66, 0.75] であった。

なお、本薬投与 2 時間後の血漿中には主に未変化体が検出され、代謝物としては主に M35 (N-カルバモイルグルクロン酸抱合体)、M36 (N-グルクロン酸抱合体) 及び M7 (O-グルクロン酸抱合体) が検出された。血漿中の M35、M36 及び M7 の本薬に対する存在比率 (算術平均値) は、それぞれ 17.4、3.57 及び 3.8% であった。

6.2 臨床薬理試験成績の概要

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは幾何平均値 (変動係数%) で示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 タンパク結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.3-2、4.2.2.4-1)

ヒトの血漿に本薬の 3H -標識体 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、各検討濃度でのタンパク結合率は 49.6~51.3% であり、検討した濃度範囲では、本薬の濃度とタンパク結合率に一定の関係は認められなかった。

ヒトの血液に本薬の 3H -標識体 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、各検討濃度での血液/血漿濃度比は 0.8~1.0 であり、検討した濃度範囲では、本薬の濃度と血球移行に一定の関係は認められなかった。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝

6.2.1.2.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-4、参考資料)

ヒト肝ミクロソームに本薬の 3H -標識体を 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、NADPH 存在下、37°C で 1 時間インキュベーションしたとき、主に本薬の未変化体が検出され、代謝物として M1~M6 が検出された。

*情報公開時に訂正 (訂正前: T101 試験、CTD 5.3.1.1-1、5.3.2.3-1、参考資料) 22

ヒト肝ミクロソームに本薬 10 µmol/L（最終濃度）を添加し、UDPGA 存在下、37℃で 1 及び 2 時間インキュベーションしたとき、M35 及び M36 が検出された。

ヒト肝細胞に本薬の ³H-標識体を 10 µmol/L（最終濃度）を添加し、37℃で 3 時間インキュベーションしたとき、主に本薬の未変化体が検出され、代謝物として M3、M4 及び M6 が検出された。

6.2.1.2.2 本薬の代謝に関与する分子種の検討（CTD 4.2.2.4-5、参考資料）

UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15 及び UGT2B17）を発現させたヒト肝ミクロソームに本薬 10 µmol/L（最終濃度）を添加し、37℃で 2 時間インキュベーションしたとき、M35 は UGT1A3 発現系のみで検出され、M36 は UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4 及び UGT1A9 発現系において検出された。

6.2.1.2.3 酵素阻害（CTD 4.2.2.4-1、参考資料）

ヒト肝ミクロソームに本薬 0.03～100 µmol/L（最終濃度）と各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）の基質を添加し、37℃でインキュベーションしたとき、本薬はいずれの CYP 分子種の基質の代謝をほとんど阻害しなかった（IC₅₀>100 µmol/L）。また、本薬は CYP3A4 に対する時間依存的阻害作用を示さなかった。

6.2.1.2.4 酵素誘導（CTD 4.2.2.4-1、4.2.2.6-4、参考資料）

ヒト肝細胞に本薬 0.1～20 µmol/L（最終濃度）を添加し、37℃でインキュベーションしたとき、本薬は CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA レベル、並びにフェナセチン O-脱アルキル化（CYP1A2）活性及び 6β-水酸化（CYP3A4）活性に対して誘導作用を示さなかった。

ヒト肝細胞に本薬 0.3～30 µmol/L（最終濃度）を添加し、37℃でインキュベーションしたとき、本薬は CYP2B6 の mRNA レベルに対して誘導作用を示さなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人健康成人を対象とした単回投与試験（003 試験、CTD 5.3.3.1-3）

日本人健康成人男性に、本薬 10、50、100、200 又は 300 mg を空腹時に単回経口投与又は本薬 50 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中の本薬の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	食事 条件	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-inf} (µmol・h/L)	t _{1/2} (h)
10	空腹時	6	6.57 (60.9)	1.00	0.212 (30.3)	60.5 (40.8)
50		6	134 (34.7)	3.00	1.92 (27.2)	64.0 (12.6)
100		6	360 (70.3)	2.50	3.89 (23.1)	58.9 (21.3)
200		6	1090 (40.3)	2.00	11.5 (16.2)	59.1 (16.7)
300		6	1580 (36.8)	2.00	13.7 (25.5)	60.7 (15.7)
50	食後	6	63.6 (80.1)	1.50	1.28 (41.7)	69.9 (10.0)

a：中央値

6.2.2.2 日本人健康成人を対象とした反復投与試験（009 試験、CTD 5.3.3.1-4*）

日本人健康成人（非高齢被験者男性 18 例：年齢 22～45 歳、高齢被験者男女各 6 例：年齢 65～76 歳）を対象に、非高齢被験者には本薬 50、100 又は 200 mg を、高齢被験者には本薬 100 mg をそれぞれ空腹

*情報公開時に訂正（訂正前：009 試験、CTD 5.3.3.1-4、参考資料） 23

時に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中の本薬の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	測定時期 (日目)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{1/2} (h)
非高齢男性	50	6	1	90.1 (73.7)	1.00	0.559 (69.4)	—
		5	14	110 (67.2)	3.00	1.28 (43.5)	69.6 (9.9)
	100	6	1	324 (135.6)	1.50	1.89 (86.1)	—
		5	14	354 (60.3)	2.00	3.72 (29.6)	64.9 (34.9)
	200	6	1	778 (57.4)	2.00	5.31 (46.3)	—
		6	14	1380 (28.1)	1.00	9.76 (14.8)	59.7 (3.3)
高齢男性	100	6	1	352 (13.0)	2.00	2.08 (10.7)	—
		6	14	667 (25.2)	1.50	5.40 (12.3)	76.8 (6.6)
高齢女性	100	6	1	606 (27.7)	2.50	3.14 (34.5)	—
		6	14	1020 (38.3)	1.50	7.61 (17.9)	75.1 (7.8)

—：算出せず、a：中央値

6.2.2.3 外国人健康成人を対象とした単回投与試験（001 試験、CTD 5.3.3.1-1、参考資料）

外国人健康成人（非高齢被験者男性 32 例：年齢 18～45 歳、高齢被験者男女各 6 例：年齢 65～79 歳）を対象に、本薬 2、5、10、20、50、100、150、200、300、450 又は 600 mg を単回経口投与したときの血漿中の本薬の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

対象	投与量 (mg)	食事 条件	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-inf} (μmol・h/L)	t _{1/2} (h)
非高齢男性	2	空腹時	6	0.622 (8.1) ^b	3.00 ^b	—	—
	5		6	1.67 (37.0)	1.00	—	—
	10		6	7.78 (105.2)	2.50	0.146 (48.2)	45.51 (36.7)
	20		6	9.75 (66.5)	0.75	0.253 (37.6)	64.13 (19.8)
	50		6	49.0 (108.7)	2.00	1.13 (43.7)	50.39 (13.7)
		食後	6	16.3 (41.4)	3.00	0.647 (50.7)	62.34 (31.7)
	100	空腹時	6	270 (64.3)	2.00	3.98 (43.2)	73.50 (15.2)
	150		6	307 (112.1)	1.00	4.81 (40.7)	68.37 (27.8)
	200		18	542 (57.4)	1.00	7.77 (33.4)	75.81 (12.2)
	300		6	1310 (40.3)	2.52	16.3 (20.2)	63.77 (4.6)
	450		6	1400 (27.6)	3.00	20.2 (19.9)	60.50 (16.8)
	600		5	2820 (41.9)	3.00	34.1 (23.2)	60.70 (8.7)
高齢男性	50		6	96.4 (38.5)	1.00	1.77 (28.4)	94.20 (20.9)
高齢女性	50	6	106 (68.7)	2.00	2.35 (30.9)	96.09 (12.6)	

—：算出せず、a：中央値、b：血漿中本薬濃度が定量可能であった 3 例のデータに基づき算出

6.2.2.4 外国人健康成人を対象とした反復投与試験（002 試験、CTD 5.3.3.1-2、参考資料）

外国人健康成人（非高齢被験者男性 53 例、女性 15 例：年齢 20～64 歳、高齢被験者男性 6 例、女性 20 例：年齢 65～79 歳）を対象に、非高齢被験者には本薬 25、50、100、150、200、300 又は 400 mg を 1 日 1 回 14 日間又は 28 日間、高齢被験者には本薬 100 mg を 1 日 1 回 14 日間又は 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中の本薬の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

対象	投与量 (mg)	食事 条件	例数	測定時期 (日目)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (μmol・h/L)	t _{1/2} (h)
非高齢男性	25	空腹時	6	1	16.5 (17.8)	3.00	0.164 (8.8)	—
			5	14	32.5 (44.8)	1.00	0.365 (16.4)	94.41 (10.9)
	50		6	1	71.3 (54.0)	1.00	0.501 (42.4)	—
			6	14	89.9 (32.1)	2.50	1.08 (37.2)	77.59 (10.7)
	100		6	1	228 (50.4)	1.00	1.28 (54.5)	—
			6	14	337 (62.0)	1.00	2.66 (45.8)	80.21 (13.7)
	150		6	1	460 (87.5)	1.00	2.39 (52.0)	—
			6	14	560 (81.8)	1.50	4.96 (47.9)	79.60 (11.3)
			11	1	392 (53.8)	2.00	2.25 (35.1)	—
			10	28	542 (33.3)	1.00	4.26 (26.5)	72.09 (17.0)
非高齢女性			9	1	403 (48.2)	3.00	2.72 (44.2)	—
			8	28	652 (36.5)	2.00	6.25 (29.2)	84.40 (19.5)
非高齢男性	200		6	1	456 (56.1)	3.00	3.89 (54.5)	—
			5	14	645 (46.2)	2.00	6.88 (33.7)	64.82 (10.4)
	300		6	1	1040 (24.8)	1.50	6.54 (29.3)	—
			6	14	1610 (22.5)	2.00	15.5 (14.8)	57.93 (19.6)
	400		6	1	1630 (32.3)	1.50	10.7 (17.4)	—
			6	14	3100 (21.8)	1.50	23.0 (24.0)	59.15 (9.8)
高齢男性	100		6	1	228 (94.4)	1.75	1.32 (48.8)	—
6			14	335 (66.2)	3.00	3.82 (42.6)	92.62 (9.6)	
高齢女性			6	1	335 (51.7)	1.00	2.14 (25.3)	—
			6	14	616 (19.1)	0.500	5.90 (18.0)	85.24 (13.4)
200			—	—	—	—	—	—
			8	7	1400 (60.4)	2.02	12.2 (36.9)	66.96 (8.2)
非高齢女性	150	食後	6	1	164 (51.4)	3.50	1.64 (27.0)	—
5			14	412 (18.5)	6.00	5.67 (13.8)	75.40 (13.8)	
高齢女性			6	1	277 (74.0)	3.00	1.95 (43.2)	—
			6	14	453 (70.3)	6.00	5.53 (43.4)	83.75 (9.2)

—：算出せず、a：中央値

6.2.2.5 マスバランス試験（011 試験、CTD 5.3.3.1-5、参考資料）

外国人健康成人男性 6 例に本薬の ¹⁴C-標識体 100 mg を単回経口投与したとき、投与 480 時間後までに尿及び糞中にはそれぞれ 20.3±7.8%（算術平均値±標準偏差、投与放射能に対する割合、以下同様）及び 59.2±3.7%排泄された。投与 120 時間後までに尿中には主に未変化体（18.5%、被験者のプール試料から算出（6 例）、以下同様）が排泄され、主な代謝物として本薬の酸化体である M3、M4、及び M6、並びに本薬のグルクロン酸抱合体である M7 が排泄されたが、いずれも 0.3%以下であった。また、投与 120 時間後までに糞中には主に未変化体（53.7%）が排泄され、主な代謝物として本薬の酸化体である M1、M3、及び M11 が検出されたが、いずれも 2%未満であった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 日本人及び外国人 OAB 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（008 試験、CTD 5.3.5.1-1）

日本人及び外国人 OAB 患者に本薬 3、15、50 又は 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中の本薬のトラフ濃度は表 22 のとおりであった。

表 22 本薬を反復経口投与したときの本薬のトラフ濃度

対象	投与量 (mg)	トラフ濃度 (nmol/L)					
		例数	投与 1 週後	例数	投与 4 週後	例数	投与 8 週後
日本人 OAB 患者	3	25	0.991 (36.3)	28	1.31 (43.3)	25	1.27 (48.3)
	15	25	3.92 (74.5)	22	6.21 (42.3)	21	5.55 (65.1)
	50	27	20.2 (77.0)	28	23.8 (88.6)	27	28.0 (49.3)
	100	48	55.8 (89.7)	50	55.4 (135.5)	30	56.0 (146.3)
外国人 OAB 患者	3	81	0.907 (71.5)	91	1.02 (52.1)	87	1.15 (62.5)
	15	93	4.43 (57.5)	91	5.53 (66.4)	87	5.85 (65.4)
	50	105	18.0 (98.3)	102	25.8 (97.7)	91	24.6 (85.8)
	100	182	54.4 (103.2)	187	55.9 (140.8)	97	61.9 (107.9)

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能障害者を対象とした試験 (013 試験、CTD 5.3.3.3-1、参考資料)

外国人の肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者 (Child-Pugh スコア 7~9 点) 各 8 例 (男性 7 例、女性 1 例) に本薬 100 mg を単回経口投与したときの血漿中の本薬の薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであった。

表 23 肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者における本薬の薬物動態パラメータ

対象	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-inf} (μmol・h/L)	t _{1/2} (h)
肝機能正常被験者	8	277 (59.0)	1.50	3.29 (36.0)	92.48 (9.37)
中等度肝機能障害被験者	8	383 (60.5)	1.00	4.01 (31.2)	94.54 (8.88)

a : 中央値

6.2.4.2 腎機能障害者を対象とした試験 (014 試験、CTD 5.3.3.3-2、参考資料)

外国人の腎機能正常被験者 (Modification of diet in renal disease (MDRD) 式により算出した eGFR : 90 mL/min/1.73 m² 以上、以下同様)、軽度腎機能障害被験者 (60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満)、中等度腎機能障害被験者 (30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) 及び高度腎機能障害被験者 (30 mL/min/1.73 m² 未満) 各 8 例 (男性 6 例、女性 2 例) に、本薬 100 mg を単回経口投与したときの血漿中の本薬の薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者における本薬の薬物動態パラメータ

対象	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-inf} (nmol・h/L)	t _{1/2} (h)
腎機能正常被験者	8	240 (50.2)	1.50	3150 (37.4)	98.80 (13.94)
軽度腎機能障害被験者	8	481 (56.4)	1.00	4800 (20.9)	96.24 (11.51)
中等度腎機能障害被験者	8	413 (42.5)	1.25	6620 (28.8)	108.16 (21.01)
高度腎機能障害被験者	8	309 (60.6)	0.50	5800 (45.8)	130.55 (9.95)

a : 中央値

6.2.5 薬物動態学的薬物相互作用の検討

6.2.5.1 トルテロジン (007 試験、CTD 5.3.3.4-1、参考資料)

外国人健康成人男性 23~24 例を対象に、本薬 100 又は 150 mg 及びトルテロジン 4 mg をそれぞれ単独投与、又は併用して 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの本薬又はトルテロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間 21 日)。本薬 100 mg 単独投与時に対するトルテロジン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の幾何平均値の比 [90%CI]

は、それぞれ 1.03 [0.74, 1.43] 及び 1.08 [0.94, 1.23] であり、トルテロジン単独投与時に対する本薬 100 mg 併用投与時のトルテロジンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.12 [1.00, 1.26] 及び 1.08 [0.97, 1.21] であった。また、本薬 150 mg 単独投与時に対するトルテロジン併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.13 [0.90, 1.42] 及び 1.12 [0.98, 1.27] であり、トルテロジン単独投与時に対する本薬 150 mg 併用投与時のトルテロジンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.37 [1.20, 1.57] 及び 1.23 [1.11, 1.35] であった。

6.2.5.2 ケトコナゾール及びジルチアゼム (015 試験、CTD 5.3.3.4-3、参考資料)

外国人健康成人 10 例 (男性 9 例、女性 1 例) を対象に、本薬 100 mg を単回経口投与し、14 日間休薬後、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 16 日間反復経口投与し、ケトコナゾール投与 2 日目の朝に本薬 100 mg を単回経口投与したとき、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 2.22 [1.50, 3.28] 及び 2.08 [1.66, 2.61] であった。

外国人健康成人 12 例 (男性 8 例、女性 4 例) を対象に、本薬 100 mg を単回経口投与し、14 日間休薬後、ジルチアゼムを 16 日間 (ジルチアゼム投与 2 日目はジルチアゼム即放錠 60 mg を 1 日 3 回、それ以外はジルチアゼム徐放錠 240 mg を 1 日 1 回) 反復経口投与し、ジルチアゼム投与 2 日目の即放錠 1 回目投与時に本薬 100 mg を単回経口投与したとき、本薬単独投与時に対するジルチアゼム併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.68 [1.41, 1.99] 及び 1.63 [1.44, 1.85] であった。

6.2.5.3 経口避妊薬 (022 試験、CTD 5.3.3.4-4、参考資料)

閉経後又は卵巣摘出後の外国人健康成人女性 18 例を対象に、経口避妊薬 (EE 0.03 mg 及び LNG 0.15 mg を含有する配合剤) を単回経口投与し、5 日間休薬後、本薬 100 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与し、本薬投与 10 日目に経口避妊薬を単回投与したとき、経口避妊薬単独投与時に対する本薬併用投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、EE ではそれぞれ 0.96 [0.90, 1.02] 及び 1.04 [1.00, 1.07]、LNG ではそれぞれ 1.18 [1.09, 1.27] 及び 1.21 [1.13, 1.30] であった。

6.2.5.4 ジゴキシシン (024 試験、CTD 5.3.3.4-5、参考資料)

外国人健康成人 18 例 (男性 13 例、女性 5 例) を対象に、ジゴキシシン 0.25 mg を単回経口投与し、10 日間休薬後、本薬 150 mg を単回経口投与及び翌日から本薬 100 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、本薬投与 2 日目にジゴキシシン 0.25 mg を単回経口投与したとき、ジゴキシシン単独投与時に対する本薬併用投与時のジゴキシシンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.21 [1.09, 1.35] 及び 1.11 [1.03, 1.19] であった。

6.2.6 QT 評価試験 (012 試験、CTD 5.3.4.1-1)

外国人健康成人 52 例を対象に、本薬の QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 200、400 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (各投与期の休薬期間 : 14 日以上)。

本薬 200 及び 400 mg 投与時の $t_{\max}$ (中央値) はそれぞれ 2.21 及び 2.22 時間、 $C_{\max}$ はそれぞれ 824 (50.4) 及び 2290 (39.9) nmol/L、 $AUC_{0-23.5}$ はそれぞれ 5.11 (37.3) 及び 14.5 (34.0) $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった。

本薬 200 及び 400 mg 投与時の QTcF (Fridericia 補正式により補正された QT 間隔) のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最小二乗平均値は、それぞれ最大で 4.98 及び 4.60 msec であり、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI の上限はいずれの評価時点においても 10 msec を下回った。なお、モキシフロキサシン投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最小二乗平均値は最大で 11.16 msec であり、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI の上限は投与 4 時間後までのすべての評価時点で 10 msec を超えていた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の用法・用量における食事の規定について

申請者は、本薬の申請用法・用量における食事の規定について、以下のように説明した。健康成人を対象とした国内外の第 I 相試験 (001 試験、002 試験及び 003 試験) の結果、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC は空腹時投与と比較して食後投与で低下することが示されたが (6.2.2 参照)、いずれの試験においても食事の有無による安全性への明らかな影響は認められなかったこと等を踏まえ、食事の有無による本薬の薬物動態の差異が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響については、OAB 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (008 試験) において来院ごとに患者から収集した服薬時における食事の摂取状況に関する情報に基づき検討する計画とした。008 試験ベース試験 Part 1 における主要評価項目である 8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は、プラセボ群でそれぞれ -1.00 及び -1.20 回 (「食前に投与された患者」及び「食後に投与された患者」²⁾ の順、以下同順)、本薬 50 mg 群でそれぞれ -1.79 及び -1.92 回、本薬 100 mg 群でそれぞれ -2.20 及び -1.95 回であり、本薬の有効性に食事の有無による明らかな差異は認められなかった。また、008 試験ベース試験における有害事象の発現割合は、プラセボ群でそれぞれ 43.5% (27/62 例) 及び 44.3% (35/79 例)、本薬 50 mg 群でそれぞれ 44.0% (22/50 例) 及び 39.7% (25/63 例)、本薬 100 mg 群でそれぞれ 50.0% (41/82 例) 及び 36.5% (42/115 例) であり、本薬群における有害事象の発現割合に食事の有無による明らかな差異は認められず、いずれもプラセボ群と同程度であった。008 試験延長長期試験においても同様に、本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群における有害事象の発現割合に食事の有無による明らかな差異は認められなかった。したがって、本薬の有効性及び安全性に及ぼす食事の影響は小さく、本薬の用法に食事の規定を設けることは必須ではないと考えたが、患者の利便性の観点からは、食後に投与する薬剤として本剤を開発することが適切と判断し、本薬の投与時期を食後投与と設定した国内第 III 相試験 (T301 試験及び T302 試験) を実施した。その結果、OAB 患者における本薬の有効性及び安全性が示されたことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、本剤の申請用法を食後投与とすることは妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性及び安全性に及ぼす食事の影響を厳密に評価する試験は実施されていないものの、008 試験ベース試験 Part 1 における本薬の有効性及び 008 試験における本薬の安全性に「食前に投与された患者」と「食後に投与された患者」で明らかな差異は認められなかったこと、並びに食後投与で実施された T301 試験において本薬の有効性が検証され、安全性も臨床上許容可能であったこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) を踏まえると、本薬の用法を食後投与とすることは妥当と判断する。

²⁾ 服薬時における食事の摂取状況に関する情報として、来院ごとに患者から 4 段階 (Never、Sometimes、Often、Almost always) で聴取し、試験期間を通して一貫して Never 及び Sometimes と回答した患者を「食前に投与された患者」、Often 及び Almost always と回答した患者を「食後に投与された患者」とした。

6.R.2 日本人と外国人における本薬の薬物動態の異同について

申請者は、日本人と外国人における本薬の薬物動態の異同について、以下のように説明した。健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（009 試験）及び海外第Ⅰ相試験（002 試験）の結果に基づき、日本人と外国人における本薬の薬物動態を比較検討した。その結果、日本人及び外国人に本薬 50 mg 又は 100 mg を空腹時に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は表 25 のとおりであった。また、外国人健康成人に対する日本人健康成人の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比は、非高齢者ではそれぞれ 1.05～1.22 及び 1.19～1.40、高齢男性ではそれぞれ 1.99 及び 1.41、高齢女性ではそれぞれ 1.66 及び 1.29 であり、002 試験に組み入れられた外国人の結果と比較して 009 試験に組み入れられた日本人における本薬の曝露量は高い傾向が認められた。009 試験と 002 試験で本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} に差異が認められたことについては、009 試験の被験者の平均体重が 002 試験の被験者と比較して軽かったこと、並びに体重あたりの投与量で補正した本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} を用いて検討した場合、外国人健康成人に対する日本人健康成人の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比は、非高齢者ではそれぞれ 0.87～0.99 及び 0.95～1.16、高齢男性ではそれぞれ 1.69 及び 1.19、高齢女性ではそれぞれ 1.34 及び 1.04 であり、補正前と比較して日本人と外国人での本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の差は小さくなったことを踏まえると、試験間での体重差に起因するものと考えられる。

表 25 本薬を反復経口投与後の本薬の薬物動態パラメータ

対象		投与量 (mg)	例数	平均体重 ^a (kg)	$C_{\max}$ (nmol/L)	AUC_{0-24} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)
非高齢男性	日本人	50	5	66.4±5.24	110 (67.2)	1.28 (43.5)
	外国人		6	82.3±6.88	89.9 (32.1)	1.08 (37.2)
	日本人	100	5	68.0±2.37	354 (60.3)	3.72 (29.6)
	外国人		6	82.6±8.84	337 (62.0)	2.66 (45.8)
高齢男性	日本人	100	6	67.9±11.4	667 (25.2)	5.40 (12.3)
	外国人		6	80.0±11.7	335 (66.2)	3.82 (42.6)
高齢女性	日本人	100	6	51.3±3.90	1020 (38.3)	7.61 (17.9)
	外国人		6	63.5±3.94	616 (19.1)	5.90 (18.0)

a：算術平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。009 試験及び 002 試験の結果から、本薬の曝露量は外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたことについて、申請者が説明するように、試験間での体重差に起因する可能性はあると考える。しかしながら、体重あたりの投与量で補正した値を用いて検討した場合でも、高齢者における本薬の $C_{\max}$ は外国人と比較して日本人で高い傾向が認められており、その要因も現時点で明確でないことを踏まえると、現時点において日本人と外国人で本薬の薬物動態に差異がある可能性は否定できない。国際共同第Ⅱ相試験（008 試験）において、全体集団の試験成績に基づき日本人 OAB 患者における有効性及び安全性を評価することの妥当性については、薬物動態の国内外差の可能性も考慮して検討する必要がある（7.R.1.1 参照）。

6.R.3 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。014 試験において、本薬 100 mg を単回経口投与したときの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は腎機能が正常な被験者と比較して、軽度腎機能障害被験者ではそれぞれ 1.96 及び 1.49 倍、中等度腎機能障害被験者ではそれぞれ 1.68 及び 2.06 倍、重度腎機能障害患者ではそれぞれ 1.42 及び 1.83 倍に増加することが示されたが（6.2.3.2 参照）、腎機能

障害の重症度別の有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。なお、日本人健康成人において本薬 200 mg の 1 日 1 回反復経口投与の忍容性及び安全性が確認されているが、当該用量における本薬の C_{max} (1380 nmol/L) 及び AUC_{0-24} (9.76 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) は、日本人集団のうちで最も高曝露になると考える高齢女性に臨床用量である本薬 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの推定 C_{max} (317 nmol/L) 及び AUC_{0-24} (2.62 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$) のそれぞれ 4.35 及び 3.73 倍に相当し、また T301 試験及び T302 試験において、本薬の長期投与時も含めた安全性が本薬 100 mg までの用量で確認されている。

以上より、重症度によらず腎機能障害患者への本薬の投与に関して、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。014 試験の結果、腎機能が正常な被験者と比較して腎機能障害患者では本薬の曝露量が増加することが示されているものの、腎機能障害の有無及び重症度別で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかったこと、腎機能障害患者に本薬 50 mg を反復経口投与したときの曝露量は腎機能障害の重症度によらず日本人において忍容性及び安全性が確認されている最大用量 200 mg を反復経口投与したときの曝露量よりも低くなると推定されること、並びに本薬 100 mg を長期投与したときの安全性に特段の問題は認められていないこと (7.R.3 参照) を考慮すると、重症度によらず腎機能障害患者に対する本薬の投与に関して添付文書における注意喚起は不要とする申請者の説明は妥当と判断する。

6.R.4 抗コリン薬及び α_1 アドレナリン受容体遮断薬との薬物動態学的相互作用について

申請者は、抗コリン薬及び α_1 アドレナリン受容体遮断薬との薬物動態学的相互作用について、以下のように説明した。本薬の非臨床試験の結果 (4.5.1、4.5.2、6.2.1.2.3 及び 6.2.1.2.4 参照) を踏まえると、本薬を臨床用法・用量で投与したときに本薬が各 CYP 分子種及びトランスポーターに対して阻害又は誘導作用を示す可能性は低いと考える。また、ケトコナゾールとの臨床薬物相互作用試験 (015 試験) の結果を踏まえると、本薬の薬物動態は CYP3A4 及び P-gp の阻害及び誘導により影響を受ける可能性がある (6.2.5.2 参照)、OAB 患者に対して本薬と併用投与される可能性のある抗コリン薬 (イミダフェナシン、オキシブチニン、ソリフェナシン、トルテロジン、フェソテロジン及びプロピペリン) 及び α_1 アドレナリン受容体遮断薬 (ウラピジル、シロドシン、タムスロシン、テラゾシン、ナフトピジル及びブラゾシン) の CYP3A4 及び P-gp に対する阻害及び誘導作用に関する情報は現時点では得ていない。さらに、抗コリン薬であるトルテロジン (CYP2D6 及び CYP3A の基質) については、臨床薬物相互作用試験 (007 試験) の結果から本薬とトルテロジンの併用投与により薬物動態学的相互作用は生じないことが示されている (6.2.5.1 参照)。

以上より、本薬と抗コリン薬又は α_1 アドレナリン受容体遮断薬を併用したときに薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、本薬と抗コリン薬又は α_1 アドレナリン受容体遮断薬を併用したときに、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と判断する。なお、本薬と抗コリン薬又は α_1 アドレナリン受容体遮断薬を併用したときの安全性等については、臨床試験成績を踏まえて、7.R.3.3 及び 7.R.5 で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 26 に示す 5 試験が提出された（薬物動態については 6.2 参照）。

表 26 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	003	I	日本人健康成人	19 例	本薬 10、50、100、200、300 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与（50 mg のみ空腹時及び食後投与）	安全性 薬物動態
	海外	009	I	日本人健康成人	Part 1：24 例 Part 2：16 例	Part 1：本薬 50、100、200 mg 又はプラセボを空腹時 1 日 1 回 14 日間反復経口投与 Part 2：本薬 100 mg 又はプラセボを空腹時 1 日 1 回 14 日間反復経口投与	安全性 薬物動態
	国際共同	008	IIb	外国人及び日本人 OAB 患者	ベース試験 Part 1：987 例 Part 2：408 例 延長長期試験 845 例	ベース試験 Part 1： 本薬 3、15、50、100 mg、トルテロジン ER 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間反復経口投与 本薬 50 mg＋トルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与後、本薬 50 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与 ベース試験 Part 2： 本薬 100 mg、トルテロジン ER 4 mg、本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間反復経口投与 延長長期試験： 本薬 50、100 mg、トルテロジン ER 4 mg 又は本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg を、1 日 1 回 52 週間反復経口投与	有効性 安全性
	国内	T301	III	日本人 OAB 患者	1232 例	本薬 50、100 mg、プラセボ又はイミダフェナシン 0.2 mg を 12 週間反復経口投与	有効性 安全性
	国内	T302	III	日本人 OAB 患者	169 例	本薬 50 mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与 投与開始 8 週間後に治験薬の効果が不十分かつ安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師に判断され、被験者が増量を希望する場合、100 mg に増量が可能	安全性 有効性

7.1 第 I 相試験

7.1.1. 日本人健康成人を対象とした単回投与試験（003 試験、CTD5.3.3.1-3、実施期間 2010 年 5 月～2010 年 7 月）

日本人健康成人男性を対象に、本薬単回投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした、無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増単回投与試験が海外 2 施設で実施された。2 つのパネルにそれぞれ被験者 8 例（合計 16 例）を、表 27 のとおり事前に第 1 期から第 3 期までの投与計画を設定した 7 群に無作為に割り付けることとされた。各パネルの第 1 期と第 2 期の間に 15 日間、第 2 期と第 3 期の間に 19 日間の休薬期間を設定した。

表 27 003 試験の群構成

	第 1 期	第 2 期	第 3 期	目標症例数
パネル A	本薬 10 mg	本薬 100 mg	本薬 300 mg	2 例
	プラセボ	本薬 100 mg	本薬 300 mg	2 例
	本薬 10 mg	プラセボ	本薬 300 mg	2 例
	本薬 10 mg	本薬 100 mg	プラセボ	2 例
パネル B	本薬 50 mg	本薬 200 mg	本薬 50 mg ^a	4 例
	プラセボ	本薬 200 mg	プラセボ ^a	2 例
	本薬 50 mg	プラセボ	本薬 50 mg ^a	2 例

a：食後投与（その他は空腹時投与）

被験者 16 例が組み入れられ、治験薬が投与された。第 2 期終了後に、パネル A で 2 例が逸脱及び同意撤回により、パネル B で 1 例が同意撤回により、それぞれ試験中止となったため、第 3 期開始時に新たに 3 例の被験者が追加された。19 例全例が安全性解析対象集団とされた（述べ症例数として、プラセボ投与（空腹時）10 例、プラセボ投与（食後）2 例、本薬 10 mg 投与 6 例、本薬 50 mg 投与（空腹時）6 例、本薬 50 mg 投与（食後）6 例、本薬 100 mg 投与 6 例、本薬 200 mg 投与 6 例及び本薬 300 mg 投与 6 例）。

有害事象は 19 例中 7 例 9 件に認められた（プラセボ投与（空腹時）1 例、本薬 10 mg 投与 1 例、本薬 50 mg 投与（空腹時）3 例、本薬 200 mg 投与 1 例及び本薬 300 mg 投与 1 例）。2 例以上で認められた有害事象は、頭痛 2 例（本薬 50 mg 投与（空腹時）2 例）、上気道感染 2 例（本薬 10 mg 投与 1 例及び本薬 50 mg 投与（空腹時）1 例）及び起立性低血圧 2 例（プラセボ投与（空腹時）1 例及び本薬 200 mg 投与 1 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.1.2. 日本人健康成人を対象とした反復投与試験（009 試験、CTD5.3.3.1-4、実施期間 2010 年 10 月～2011 年 5 月）

日本人健康成人を対象に、本薬反復投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした、無作為化二重盲検プラセボ対照反復投与試験が国内 1 施設、海外 1 施設で行われた。Part 1 では 3 つのパネルに日本人健康若年男性各 8 例（本薬 6 例、プラセボ 2 例）を組み入れ、パネル A では本薬 50 mg 又はプラセボ、パネル B では本薬 100 mg 又はプラセボ、パネル C では本薬 200 mg 又はプラセボを 14 日間連続で空腹時経口投与した。Part 2 では 1 つのパネル（D）に日本人健康高齢男女 16 例（男女各 8 例、それぞれ本薬 6 例、プラセボ 2 例）を組み入れ、本薬 100 mg 又はプラセボを 14 日間連続で空腹時経口投与した。

被験者 40 例が組み入れられ、治験薬が投与された。パネル A で 1 例が有害事象（悪心）の発現、パネル B で 1 例が同意撤回により、それぞれ試験中止となった。40 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は 40 例中 21 例 39 件に認められた（治験薬投与前 2 例、プラセボ群 3 例、本薬 50 mg 群 3 例、本薬 100 mg（若年男性）群 3 例、本薬 100 mg（高齢男女）群 6 例、本薬 200 mg 群 5 例）。2 例以上で認められた有害事象は、起立性頻脈症候群 4 例（本薬 200 mg 群 3 例、本薬 100 mg（高齢男女）群 1 例）、上気道感染 3 例（プラセボ群 1 例、本薬 100 mg（若年男性）群 1 例、本薬 200 mg 群 1 例）、頻脈 2 例（本薬 50 mg 群 1 例、本薬 100 mg（若年男性）群 1 例）、口内乾燥 2 例（本薬 100 mg（高齢男女）群 2 例）、起立血圧低下 2 例（本薬 200 mg 群 2 例）、尿中血陽性 2 例（本薬 100 mg（高齢男女）

群 2 例)、頭痛 2 例(治験薬投与前 1 例、本薬 100 mg (若年男性) 群 1 例) 及び起立性低血圧 2 例(本薬 200 mg 群 2 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 国際共同後期第Ⅱ相試験(008 試験、CTD5.3.5.1-1、実施期間 2011 年 4 月～2013 年 10 月)

日本人及び外国人 OAB 患者を対象に、ベース試験及び延長長期試験からなる無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照並行群間比較試験が、日本を含む 18 カ国の計 181 施設で実施された。

ベース試験は 2 つのパートで構成されており、Part 1 は本薬 3、15、50 又は 100 mg を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与したときの有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で実施され(目標症例数: プラセボ群、本薬 3 mg 群、本薬 15 mg 群、本薬 50 mg 群、本薬 100 mg 群、トルテロジン ER 4 mg 群及び本薬 50 mg+トルテロジン ER 4 mg 群各 130 例、計 910 例)、Part 2 は本薬とトルテロジンを併用したときの安全性及び有効性を検討する目的で実施された。(目標症例数: プラセボ群 55 例、本薬 100 mg³⁾ 群、トルテロジン ER 4 mg 群及び本薬 100 mg³⁾ +トルテロジン ER 4 mg 群各 110 例、計 385 例)。延長長期試験は、Part 1 又は Part 2 を完了した被験者における 1 年間の本薬の安全性を評価する目的で実施された。

ベース試験の主な選択基準は、同意取得時の 12 週間以上前から OAB 症状を有する、18 歳以上 75 歳以下の日本人又は外国人患者であり、スクリーニング期及び観察期において、OAB wet (1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上、平均切迫性尿失禁回数が 1 回以上で、切迫性尿失禁の総回数が腹圧性尿失禁の総回数を上回る) 又は OAB dry (1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上、平均尿意切迫感が 3 回以上、平均切迫性尿失禁回数が 1 回未満で、切迫性尿失禁の総回数が腹圧性尿失禁の総回数を上回る) のいずれかを満たすものとされた。なお、組入れに際し、日本人の組入れは約 20%、男性の組入れ上限は 10%、OAB dry の組入れ上限は 20%とすることが規定された。

延長長期試験の主な選択基準は、ベース試験の Part 1 又は Part 2 のいずれかを完了し、継続を希望したものとされた。

ベース試験では 1395 例が無作為化され、治験薬が投与された。なお、無作為化にあたっては、切迫性尿失禁の有無を因子とする層別割付けが実施された。ベース試験を完了した被験者は 1324 例で、そのうち 845 例が延長長期試験に移行した。延長長期試験を完了した被験者は 660 例であった。

<ベース試験 Part 1 における有効性>

ベース試験 Part 1 は 1～3 週間のスクリーニング期及び 1 週間の観察期(プラセボ投与、単盲検下) 終了後、8 週間の治療期にプラセボ、本薬 3、15、50、100 mg、トルテロジン ER 4 mg 又は本薬 50 mg+トルテロジン ER 4 mg (4 週間併用投与後、本薬 50 mg を 4 週間単独投与) を 1 日 1 回食事の有無を問わず、朝に二重盲検下で経口投与することとされた。

無作為化された 987 例のうち、治療期移行後に一度も治験薬が投与されなかった 2 例を除く 985 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、重複登録 4 例を除く 981 例が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

³⁾ Part 1 の結果に基づき、Part 2 での本薬の用量を設定することとされ、Part 2 における本薬の用量は 100 mg が選択された。

有効性について、主要評価項目である 8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量は表 28 のとおりであった。また、副次評価項目である 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表 29 のとおりであった。

表 28 8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量 (FAS)

	プラセボ群	本薬 3 mg 群	本薬 15 mg 群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	トルテロジン ER 4 mg 群	本薬 50 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 ^a
ベースライン (0 週) ^b	10.86 ± 2.84 (141)	10.93 ± 2.35 (144)	11.32 ± 3.48 (132) ^c	11.21 ± 3.16 (148)	11.15 ± 2.32 (148)	11.00 ± 2.17 (134)	10.90 ± 2.52 (134)
8 週時 ^b	9.77 ± 2.51 (131)	9.35 ± 2.43 (139)	9.53 ± 2.85 (125)	9.05 ± 2.28 (141)	9.02 ± 2.59 (140)	9.24 ± 2.11 (124)	8.86 ± 3.05 (124)
変化量 ^d	−1.16 [−1.50, −0.82]	−1.62 [−1.95, −1.29]	−1.61 [−1.96, −1.27]	−1.80 [−2.13, −1.47]	−2.07 [−2.40, −1.74]	−1.71 [−2.05, −1.36]	−2.05 [−2.40, −1.70]
変化量 ^d のプラセボ群との差	—	−0.46 [−0.92, 0.01]	−0.45 [−0.93, 0.03]	−0.64 [−1.11, −0.18]	−0.91 [−1.37, −0.44]	−0.54 [−1.02, −0.07]	—
p 値 ^e (プラセボ群との比較)	—	0.0556	0.0638	0.0069	0.0001	0.0259	—

a : 4 週間併用投与後、本薬 50 mg を 4 週間単独投与

b : 平均値 ± 標準偏差 (例数)

c : ベースラインの値が欠測である 1 例を含めた例数

d : 最小二乗平均値 [95%CI] (時点 (週)、地域、及び時点 (週) と投与群の交互作用を含めた cLDA モデル)

e : 本薬の各用量群とプラセボ群の対比較においては閉手順 (降順) による多重性の調整が実施された。そのため本薬 3 mg 群とプラセボ群の比較結果は参考値である。

表 29 8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量 (FAS)

		プラセボ群	本薬 3 mg 群	本薬 15 mg 群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	トルテロジン ER 4 mg 群	本薬 50 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 ^a
1 日平均尿意切迫感回数	ベースライン (0 週) ^b	6.52±4.37 (141)	6.49±3.66 (144)	6.93±4.69 (132) ^c	6.43±4.22 (148)	7.34±4.14 (148)	6.39±3.78 (134)	6.84±3.96 (134)
	8 週時 ^b	4.99±3.77 (131)	4.68±4.16 (139)	4.42±4.40 (125)	3.71±3.76 (141)	4.22±4.36 (140)	3.91±3.65 (124)	3.94±4.52 (124)
	変化量 ^d	-1.59 [-2.07, -1.11]	-1.77 [-2.24, -1.30]	-2.27 [-2.76, -1.78]	-2.36 [-2.82, -1.89]	-2.83 [-3.30, -2.37]	-2.53 [-3.03, -2.04]	-2.73 [-3.22, -2.24]
	変化量 ^d のプラセボ群との差	—	-0.18 [-0.84, 0.49]	-0.67 [-1.35, 0.01]	-0.76 [-1.43, -0.10]	-1.24 [-1.90, -0.58]	-0.94 [-1.62, -0.26]	—
	p 値 ^e (プラセボ群との比較)	—	0.5982	0.0522	0.0235	0.0003	0.0067	—
1 日平均切迫性尿失禁回数 ^f	ベースライン (0 週) ^b	2.85±2.66 (131)	2.48±1.96 (125)	2.73±2.25 (120)	2.62±2.07 (132)	2.72±2.41 (135)	2.47±2.14 (117)	2.49±1.92 (123)
	8 週時 ^b	1.59±2.41 (124)	1.13±1.62 (122)	1.04±2.01 (115)	0.81±1.13 (126)	0.77±1.67 (129)	1.02±2.05 (108)	0.98±1.91 (113)
	変化量 ^d	-1.11 [-1.37, -0.85]	-1.38 [-1.64, -1.11]	-1.67 [-1.94, -1.40]	-1.80 [-2.06, -1.54]	-1.79 [-2.05, -1.54]	-1.54 [-1.82, -1.27]	-1.57 [-1.84, -1.30]
	変化量 ^d のプラセボ群との差	—	-0.27 [-0.63, 0.09]	-0.56 [-0.92, -0.19]	-0.69 [-1.05, -0.34]	-0.68 [-1.04, -0.33]	-0.43 [-0.80, -0.06]	—
	p 値 ^e (プラセボ群との比較)	—	0.1436	0.0028	0.0001	0.0002	0.0212	—

a: 4 週間併用投与後、本薬 50 mg を 4 週間単独投与

b: 平均値±標準偏差 (例数)

c: ベースラインの値が欠測である 1 例を含めた例数

d: 最小二乗平均値 [95%CI] (時点 (週)、地域、及び時点 (週) と投与群の交互作用を含めた cLDA モデル)

e: 本薬の各用量群とプラセボ群の対比較においては閉手順 (降順) による多重性の調整が実施された。そのため本薬 3 mg 群とプラセボ群の比較結果は参考値である。

f: ベースライン時の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 0 でない被験者を対象とした。

<ベース試験 Part 2 における有効性>

ベース試験 Part 2 は 1～3 週間のスクリーニング期及び 1 週間の観察期 (プラセボ投与、単盲検下) 終了後、4 週間の治療期にプラセボ、本薬 100 mg、トルテロジン ER 4 mg 又は本薬 100 mg + トルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回二重盲検下で経口投与することとされた。

無作為化された 408 例全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、重複登録 1 例を除く 407 例が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、4 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表 30 のとおりであった。

表 30 4 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量 (FAS)

		プラセボ群	本薬 100 mg 群	トルテロジン ER 4 mg 群	本薬 100 mg+トルテロジン ER 4 mg 群
1 日平均排尿回数	ベースライン (0 週) ^a	11.56±3.23 (64 ^c)	11.88±3.81 (111)	11.07±2.30 (122)	11.24±2.94 (110)
	4 週時 ^a	10.65±2.82 (56)	9.87±4.34 (105)	9.89±2.46 (120)	9.13±2.70 (108)
	変化量 ^b	-1.12 [-1.60, -0.63]	-1.91 [-2.27, -1.55]	-1.23 [-1.57, -0.90]	-2.14 [-2.50, -1.79]
	変化量 ^b のプラセボ群との差	—	-0.79 [-1.39, -0.20]	-0.12 [-0.70, 0.47]	—
	変化量 ^b の本薬 100 mg+トルテロジン ER4 mg 群との差	—	-0.23 [-0.73, 0.26]	-0.91 [-1.39, -0.43]	—
1 日平均尿意切迫感回数	ベースライン (0 週) ^a	7.24±3.69 (64 ^c)	6.53±3.77 (111)	6.68±3.71 (122)	6.13±3.14 (110)
	4 週時 ^a	5.02±3.62 (56)	3.95±3.68 (105)	5.16±4.15 (120)	3.36±3.16 (108)
	変化量 ^b	-2.30 [-2.91, -1.69]	-2.54 [-2.99, -2.09]	-1.54 [-1.96, -1.11]	-2.81 [-3.25, -2.36]
	変化量 ^b のプラセボ群との差	—	-0.24 [-0.99, 0.51]	0.76 [0.03, 1.50]	—
	変化量 ^b の本薬 100 mg+トルテロジン ER4 mg 群との差	—	-0.27 [-0.89, 0.36]	-1.27 [-1.88, -0.66]	—
1 日平均切迫性尿失禁回数 ^d	ベースライン (0 週) ^a	3.29±2.57 (56)	2.81±2.43 (101)	3.00±2.46 (114)	2.44±2.06 (103)
	4 週時 ^a	2.07±2.75 (49)	1.31±2.45 (96)	1.71±2.62 (113)	0.84±1.71 (101)
	変化量 ^b	-1.33 [-1.75, -0.90]	-1.54 [-1.85, -1.23]	-1.25 [-1.54, -0.96]	-1.70 [-2.00, -1.39]
	変化量 ^b のプラセボ群との差	—	-0.22 [-0.74, 0.30]	0.08 [-0.43, 0.59]	—
	変化量 ^b の本薬 100 mg+トルテロジン ER4 mg 群との差	—	-0.15 [-0.58, 0.28]	-0.45 [-0.86, -0.04]	—

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : 最小二乗平均値 [95%CI] (時点 (週)、地域、及び時点 (週) と投与群の交互作用を含めた cLDA モデル)

c : ベースラインの値が欠測である 1 例を含めた例数

d : ベースライン時の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 0 でない被験者を対象とした。

< ベース試験における安全性 >

安全性について、ベース試験 Part 1 及び Part 2 の全体集団における有害事象の発現割合はプラセボ群、本薬 3 mg 群、本薬 15 mg 群、本薬 50 mg 群、本薬 100 mg 群、トルテロジン ER4 mg 群、本薬 50 mg+トルテロジン ER4 mg 群及び本薬 100mg+トルテロジン ER4 mg 群でそれぞれ、42.9% (88/205 例)、38.2% (55/144 例)、52.2% (70/134 例)、41.9% (62/148 例)、41.0% (107/261 例)、45.1% (116/257 例)、51.5% (69/134 例) 及び 36.4% (40/110 例) であり、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (205 例)	本薬 3 mg 群 (144 例)	本薬 15 mg 群 (134 例)	本薬 50 mg 群 (148 例)	本薬 100 mg 群 (261 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (257 例)	本薬 50 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 ^a (134 例)	本薬 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 (110 例)
眼乾燥	2.9% (6)	1.4% (2)	0.7% (1)	0.7% (1)	0% (0)	1.2% (3)	1.5% (2)	2.7% (3)
便秘	2.4% (5)	3.5% (5)	4.5% (6)	4.1% (6)	0.8% (2)	1.9% (5)	4.5% (6)	3.6% (4)
下痢	2.4% (5)	2.8% (4)	1.5% (2)	0% (0)	1.1% (3)	2.7% (7)	3.7% (5)	0.9% (1)
口内乾燥	2.9% (6)	3.5% (5)	4.5% (6)	4.7% (7)	1.5% (4)	8.6% (22)	8.2% (11)	11.8% (13)
悪心	1.5% (3)	1.4% (2)	1.5% (2)	2.0% (3)	1.1% (3)	2.3% (6)	1.5% (2)	0% (0)
疲労	0.5% (1)	2.8% (4)	4.5% (6)	3.4% (5)	0.8% (2)	2.3% (6)	1.5% (2)	1.8% (2)
鼻咽頭炎	6.8% (14)	2.1% (3)	5.2% (7)	5.4% (8)	3.8% (10)	1.6% (4)	2.2% (3)	1.8% (2)
副鼻腔炎	1.0% (2)	0% (0)	1.5% (2)	0.7% (1)	0% (0)	0.4% (1)	3.0% (4)	0% (0)
尿路感染	3.4% (7)	3.5% (5)	3.7% (5)	5.4% (8)	3.1% (8)	4.7% (12)	5.2% (7)	4.5% (5)
偶発的過量投与	1.0% (2)	2.1% (3)	4.5% (6)	2.7% (4)	4.2% (11)	2.3% (6)	1.5% (2)	0.9% (1)
ALT 増加	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0.4% (1)	2.2% (3)	0% (0)
AST 増加	0% (0)	0% (0)	0.7% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	2.2% (3)	0% (0)
関節痛	1.0% (2)	0% (0)	1.5% (2)	2.0% (3)	0% (0)	1.2% (3)	0% (0)	0.9% (1)
変形性関節症	0.5% (1)	1.4% (2)	0.7% (1)	2.7% (4)	0.4% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
四肢痛	0% (0)	1.4% (2)	0% (0)	1.4% (2)	0.4% (1)	0.4% (1)	1.5% (2)	2.7% (3)
浮動性めまい	2.4% (5)	0.7% (1)	4.5% (6)	2.0% (3)	2.7% (7)	1.9% (5)	0.7% (1)	2.7% (3)
頭痛	4.4% (9)	2.1% (3)	4.5% (6)	4.1% (6)	4.6% (12)	3.5% (9)	4.5% (6)	6.4% (7)
排尿困難	0.5% (1)	0% (0)	0% (0)	0.7% (1)	0% (0)	1.2% (3)	0% (0)	2.7% (3)

発現割合（例数）

a：4 週間併用投与後、本薬 50 mg を 4 週間単独投与

ベース試験の全体集団において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 2 例（アナフィラキシー反応、高血圧各 1 例）、本薬 3 mg 群 1 例（肺腺癌第 4 期 1 例）、本薬 50 mg 群 1 例（慢性閉塞性肺疾患 1 例）、トルテロジン ER 4 mg 群 3 例（心房細動、胃食道逆流性疾患・浮動性めまい、足骨折各 1 例）、本薬 50 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 1 例（過量投与 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 5 例（紅斑性皮疹、頭痛・便秘、胃食道逆流性疾患、乳房の良性新生物、悪心各 1 例）、本薬 3 mg 群 3 例（肺腺癌第 4 期、下痢、膀胱痛各 1 例）、本薬 15 mg 群 4 例（便秘、頭痛、筋肉痛、咽頭炎各 1 例）、本薬 50 mg 群 2 例（良性前立腺肥大症、変形性関節症各 1 例）、本薬 100 mg 群 6 例（緊張性膀胱 2 例、発疹、伝導障害、便秘、ウイルス感染各 1 例）、トルテロジン ER 4 mg 群 4 例（記憶障害、心房細動、結膜充血、回転性めまい各 1 例）、本薬 50 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 3 例（痔核、下痢、皮膚エリテマトーデス各 1 例）及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 3 例（頭痛、口渇、浮動性めまい・筋肉痛各 1 例）に認められた。このうち、因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群 3 例（頭痛、胃食道逆流性疾患、悪心各 1 例）、本薬 3 mg 群 2 例（下痢、膀胱痛各 1 例）、本薬 15 mg 群 4 例（便秘、頭痛、筋肉痛、咽頭炎各 1 例）、本薬 100 mg 群 3 例（発疹、便秘、緊張性膀胱各 1 例）、本薬 50 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 2 例（痔核、下痢各 1 例）及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 1 例（口渇 1 例）であった。

<延長長期試験>

延長長期試験ではベース試験 Part 1 で本薬 3 mg 群、本薬 50 mg 群及び本薬 50 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群であった被験者は本薬 50 mg 群に、ベース試験 Part 1 で本薬 15 mg 群及び本薬 100 mg 群であった被験者並びに Part 2 で本薬 100 mg であった被験者は本薬 100 mg 群に、ベース試験 Part 1 でプラセボ群及びトルテロジン ER 4 mg 群であった被験者並びに Part 2 でトルテロジン ER4 mg であった被験者はトルテロジン ER 4 mg 群に、ベース試験 Part 2 でプラセボ群及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER4 mg 群であった被験者は本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群に割り付けられた。

延長長期試験に移行した 845 例（本薬 50 mg 群 223 例、本薬 100 mg 群 248 例、トルテロジン ER 4 mg 群 240 例及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 134 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、重複登録 2 例を除く 843 例が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表 32 のとおりであった。

表 32 52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量 (FAS)

		本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	トルテロジン ER 4 mg 群	本薬 100mg＋トルテロジン ER 4 mg 群
1 日平均排尿回数	ベースライン (0 週) ^a	11.18±2.61 (223)	11.60±3.48 (246 ^b)	11.00±2.41 (240)	11.47±3.25 (134)
	52 週評価時 ^a	8.71±2.93 (170)	8.72±3.18 (186)	8.84±2.73 (184)	8.29±2.37 (107)
	変化量 ^c	－2.53 [－2.87, －2.20]	－2.77 [－3.08, －2.45]	－2.15 [－2.47, －1.83]	－3.25 [－3.67, －2.83]
	変化量 ^c の本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群との差	－	－0.49 [－1.00, 0.03]	－1.10 [－1.62, －0.58]	－
1 日平均尿意切迫感回数	ベースライン (0 週) ^a	7.35±3.78 (223)	7.54±4.27 (246 ^b)	6.94±3.86 (240)	6.56±3.41 (134)
	52 週評価時 ^a	4.06±4.31 (170)	3.89±3.92 (186)	3.92±3.81 (184)	2.35±2.69 (107)
	変化量 ^c	－3.11 [－3.55, －2.67]	－3.42 [－3.84, －3.00]	－2.94 [－3.36, －2.52]	－4.18 [－4.74, －3.63]
	変化量 ^c の本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群との差	－	－0.76 [－1.45, －0.08]	－1.24 [－1.93, －0.56]	－
1 日平均切迫性尿失禁回数 ^d	ベースライン (0 週) ^a	2.74±2.10 (198)	3.01±2.57 (225)	2.98±2.61 (221)	2.93±2.33 (123)
	52 週評価時 ^a	0.65±0.98 (154)	0.95±2.45 (167)	0.91±1.94 (170)	0.63±1.38 (101)
	変化量 ^c	－2.20 [－2.46, －1.94]	－1.94 [－2.19, －1.69]	－2.00 [－2.25, －1.75]	－2.22 [－2.54, －1.90]
	変化量 ^c の本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群との差	－	－0.29 [－0.66, 0.09]	－0.22 [－0.60, 0.16]	－

a：平均値±標準偏差（例数）

b：ベースラインの値が欠測である 1 例を含めた例数

c：最小二乗平均値 [95%CI]（時点（週）、地域、及び時点（週）と投与群の交互作用を含めた cLDA モデル）

d：ベースライン時の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 0 でない被験者を対象とした。

安全性について、延長長期試験における有害事象の発現割合は本薬 50 mg 群、本薬 100 mg 群、トルテロジン ER 4 mg 群及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群でそれぞれ、60.1%（134/223 例）、63.3%（157/248 例）、65.8%（158/240 例）及び 61.2%（82/134 例）であり、いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象（安全性解析対象集団、全体集団、延長長期試験）

	本薬 50 mg 群 (223 例)	本薬 100mg 群 (248 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (240 例)	本薬 100 mg＋トル テロジン ER 4 mg 群 (134 例)
便秘	0.9% (2)	2.8% (7)	3.8% (9)	6.7% (9)
口内乾燥	3.6% (8)	3.2% (8)	7.5% (18)	4.5% (6)
鼻咽頭炎	5.4% (12)	9.7% (24)	8.3% (20)	11.2% (15)
上気道感染	4.0% (9)	5.6% (14)	4.2% (10)	6.7% (9)
尿路感染	12.1% (27)	8.9% (22)	11.3% (27)	6.0% (8)
頭痛	5.8% (13)	1.6% (4)	2.5% (6)	3.7% (5)

発現割合（例数）

延長長期試験において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 50 mg 群 14 例（脳血管発作 2 例、癰疽ヘルニア、背部痛、イレウス、貧血、意識消失、筋肉内出血、変形性関節症、手首関節骨折、多発骨折・挫傷、気管気管支炎、変形性関節症・医療機器位置異常、足変形各 1 例）、本薬 100 mg 群 8 例（腔出血、心筋梗塞、下腹部痛、心筋虚血、心房中隔欠損症、乳癌、多発性外傷、急性膵炎各 1 例）、トルテロジン ER 4 mg 群 18 例（胸水、麻痺性イレウス、肺炎、下肢骨折、関節脱臼、変形性関節症・蜂巣炎、足関節部骨折、卵巣癌、脱水・不安・糖尿病、肺炎、虫垂炎、筋断裂、乳癌、自己免疫性血小板減少症、心房細動、大腿骨骨折、肝毒性、関節周囲炎各 1 例）及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 1 例（ボレリア感染 1 例）に認められ、トルテロジン ER 4 mg 群で発現した麻痺性イレウス 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 50 mg 群 11 例（脳血管発作、心電図 QT 延長各 2 例、子宮頸部嚢胞、睡眠障害、貧血、悪心、疲労・口内乾燥、そう痒症、医療機器位置異常各 1 例）、本薬 100 mg 群 14 例（疼痛、うつ病、胃腸炎、膀胱痛、心筋梗塞、上腹部痛、心室性期外収縮、気管支炎、光線過敏性反応・接触性皮膚炎、便秘、乳癌、多発性外傷、急性膵炎、局所腫脹各 1 例）、トルテロジン ER 4 mg 群 24 例（末梢性浮腫 2 例、麻痺性イレウス、胸部不快感、うつ病、眼そう痒症、眼乾燥、末梢血管障害、卵巣癌、上腹部痛・悪心・消化不良、発疹、弛緩歯、浮動性めまい、体液貯留、乳癌、自己免疫性血小板減少症、口腔咽頭不快感、肝毒性、筋痙縮、腹痛、錯感覚、口内乾燥・末梢性浮腫、浮腫、中毒性皮疹各 1 例）及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 7 例（回転性めまい 2 例、末梢性浮腫、口内乾燥・便秘・腹部膨満・蕁麻疹、眼乾燥、上腹部痛、皮膚変色各 1 例）に認められた。このうち、因果関係が否定できない有害事象は本薬 50 mg 群 6 例（心電図 QT 延長 2 例、睡眠障害、悪心、疲労・口内乾燥、そう痒症各 1 例）、本薬 100 mg 群 7 例（疼痛、膀胱痛、上腹部痛、心室性期外収縮、気管支炎、光線過敏性反応、便秘各 1 例）、トルテロジン ER 4 mg 群 15 例（末梢性浮腫 2 例、麻痺性イレウス、胸部不快感、眼そう痒症、眼乾燥、末梢血管障害、上腹部痛・悪心・消化不良、発疹、弛緩歯、体液貯留、腹痛、錯感覚、口内乾燥・末梢性浮腫、中毒性皮疹各 1 例）及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 5 例（回転性めまい、末梢性浮腫、口内乾燥・便秘・腹部膨満・蕁麻疹、眼乾燥、上腹部痛各 1 例）であった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相比較試験（T301 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2015 年 7 月～2016 年 6 月）

日本人 OAB 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 109 施設で実施された（目標症例数：本薬 50 mg 群 330 例、本薬 100 mg 群 330 例、プラセボ群 330 例、イミダフェナシン 0.2 mg 群（参照群）100 例、計 1090 例）。

主な選択基準は、同意取得時の 24 週間以上前から OAB 症状を有し、観察期において「1 日平均排尿回数が 8.0 回以上」、「1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回以上又は 1 日平均尿意切迫感回数が 1.0 回以上」及び「切迫性尿失禁の総回数が尿失禁の総回数の半数を超える」の全てを満たす 20 歳以上の日本人患者とされた。組入れに際し、OAB wet（観察期の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回以上）の組入れ割合を 70%以上とすることが規定された。

2 週間の観察期（プラセボ投与、単盲検下）終了後、12 週間の治療期に、プラセボ、本薬 50 若しくは 100 mg を 1 日 1 回朝食後に、又はイミダフェナシン 0.2 mg を 1 日 2 回朝夕食後に二重盲検下で経口投与することとされた。なお、無作為化にあたっては、性別、OAB 前治療歴（抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬の使用有無）、切迫性尿失禁の有無、1 日平均排尿回数（8.0～9.4、9.5～11.4、11.5 以上）の 4 つを因子とする動的割付けが実施された。

無作為化された 1232 例のうち、治療期移行後に一度も治験薬が投与されなかった 2 例及び重複登録 5 例を除く 1225 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬投与後の有効性データが全くない被験者 1 例を除く 1224 例（本薬 50 mg 群 370 例、本薬 100 mg 群 368 例、プラセボ群 369 例、イミダフェナシン 0.2 mg 群 117 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。試験を完了した被験者は 1188 例であり、治療期中に試験を中止した被験者 44 例の中止理由の内訳は、被験者の申し出 26 例、有害事象の発現 10 例、治験対象として不適 4 例及びその他 4 例であった。

有効性について、主要評価項目である 12 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量は表 34 のとおりであった。また、副次評価項目である 12 週時の 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表 35 のとおりであった。

表 34 12 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	イミダフェナシン 0.2 mg 群 ^a
ベースライン（0 週） ^b	11.20±2.40 (369)	11.13±2.37 (370)	11.08±2.25 (368)	11.21±2.17 (117)
12 週時 ^b	9.98±2.42 (354)	9.07±2.39 (360)	9.08±2.40 (355)	9.16±2.02 (112)
変化量 ^c	-1.21 [-1.40, -1.03]	-2.08 [-2.27, -1.89]	-2.03 [-2.22, -1.84]	-2.06 [-2.39, -1.73]
変化量 ^c のプラセボ群との差	—	-0.86 [-1.12, -0.60]	-0.81 [-1.07, -0.55]	—
P 値 ^d （プラセボ群との比較）	—	<0.0001	<0.0001	—

a：イミダフェナシン群は統計学的な比較対照群ではない。

b：平均値±標準偏差（例数）

c：最小二乗平均値 [95%CI]（時点（週）、性別、OAB 前治療歴、切迫性尿失禁の有無、及び時点（週）と投与群の交互作用を含めた cLDA モデル）

d：固定順検定法（第 1 段階として、本薬 100 mg 群とプラセボ群の検定を実施し、有意であれば第 2 段階として、本薬 50 mg 群とプラセボ群の検定を実施する。第 1 段階の検定が有意でなければ第 2 段階に進まず終了する。）により多重性の調整が実施された。

表 35 12 週時の 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量 (FAS)

		プラセボ群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	イミダフェナシン 0.2 mg 群
1 日平均尿意切迫感回数	ベースライン (0 週) ^a	3.77±2.23 (369)	3.70±2.08 (370)	3.77±2.25 (368)	3.54±1.91 (117)
	12 週時 ^a	1.99±2.29 (354)	1.46±1.87 (360)	1.31±1.91 (355)	1.55±2.04 (112)
	変化量 ^b	-1.77 [-1.96, -1.58]	-2.28 [-2.46, -2.09]	-2.44 [-2.63, -2.25]	-2.15 [-2.47, -1.82]
	変化量 ^b のプラセボ群との差	—	-0.51 [-0.76, -0.25]	-0.67 [-0.93, -0.42]	—
1 日平均切迫性尿失禁回数	ベースライン (0 週) ^a	1.88±1.33 (333)	1.97±1.48 (329)	1.86±1.31 (327)	2.15±1.44 (102)
	12 週時 ^a	0.82±1.37 (319)	0.59±1.29 (321)	0.43±0.80 (315)	0.53±1.15 (97)
	変化量 ^b	-1.08 [-1.21, -0.96]	-1.35 [-1.48, -1.23]	-1.47 [-1.60, -1.34]	-1.51 [-1.73, -1.29]
	変化量 ^b のプラセボ群との差	—	-0.27 [-0.44, -0.10]	-0.39 [-0.55, -0.22]	—

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : 最小二乗平均値 [95%CI] (時点 (週)、性別、OAB 前治療歴、切迫性尿失禁の有無、及び時点 (週) と投与群の交互作用を含めた cLDA モデル)

c : ベースライン時の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 0 でない被験者を対象とした。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群、本薬 50 mg 群、本薬 100 mg 群、イミダフェナシン 0.2 mg 群でそれぞれ、27.4% (101/369 例)、28.1% (104/370 例)、30.4% (112/369 例)、33.3% (39/117 例) であり、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (369 例)	本薬 50 mg 群 (370 例)	本薬 100 mg 群 (369 例)	イミダフェナシン 0.2 mg 群 (117 例)
下痢	1.1% (4)	1.1% (4)	0.5% (2)	2.6% (3)
口内乾燥	0.5% (2)	1.4% (5)	0.5% (2)	7.7% (9)
膀胱炎	0.8% (3)	2.4% (9)	2.2% (8)	0.9% (1)
鼻咽頭炎	7.3% (27)	8.6% (32)	9.5% (35)	3.4% (4)
血中 ALP 増加	0.3% (1)	0.0% (0)	0.3% (1)	2.6% (3)
発現割合 (例数)				

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 3 例 (結腸癌、急性骨髄性白血病、浮動性めまい・高血圧各 1 例)、本薬 50 mg 群 1 例 (背部痛 1 例)、本薬 100 mg 群 1 例 (腎盂腎炎 1 例)、イミダフェナシン 0.2 mg 群 1 例 (乳癌 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 2 例 (急性骨髄性白血病、上腹部痛各 1 例)、本薬 50 mg 群 3 例 (浮腫、好中球数減少、湿疹各 1 例)、本薬 100 mg 群 3 例 (傾眠、上室性頻脈、血中クレアチニン増加・肝機能異常各 1 例)、イミダフェナシン 0.2 mg 群 1 例 (高血圧 1 例) に認められた。このうち、因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群 1 例 (上腹部痛各 1 例)、本薬 50 mg 群 3 例

（浮腫、好中球数減少、湿疹各 1 例）、本薬 100 mg 群 2 例（傾眠、血中クレアチニン増加・肝機能異常各 1 例）、イミダフェナシン 0.2 mg 群 1 例（高血圧 1 例）であった。

7.3.2 国内第Ⅲ相長期投与試験（T302 試験、CTD5.3.5.2-1、実施期間 2015 年 3 月～2016 年 6 月）

日本人 OAB 患者を対象に、本薬の長期投与時における安全性及び有効性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 25 施設で実施された（目標症例数：160 例）。

主な選択基準は、同意取得時の 24 週間以上前から OAB 症状を有し、観察期において「1 日平均排尿回数が 8.0 回以上」、「1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回以上又は 1 日平均尿意切迫感回数が 1.0 以上」及び「切迫性尿失禁の総回数が尿失禁の総回数の半数を超える」の全てを満たす 20 歳以上の日本人患者とされた。

1～3 週間の観察期終了後、52 週間の治療期に本薬 50 mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与し、投与開始 8 週間後に治験薬の効果が不十分かつ安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師に判断され、被験者が増量を希望する場合は本薬を 100 mg に増量することとされた。なお、本薬を増量した場合は原則として治験終了まで減量を行わないこととされた。

組み入れられた 169 例全例に治験薬が投与され、T301 試験に重複登録された 2 例を除く 167 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬投与後の有効性データが全くない被験者 1 例を除く 166 例が FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表 37 のとおりであった。また、これらの指標のベースラインからの変化量の推移は表 38 のとおりであった。

表 37：52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量（FAS）

	1 日平均排尿回数		1 日平均尿意切迫感回数		1 日平均切迫性尿失禁回数 ^a	
	用量維持例	増量例	用量維持例	増量例	用量維持例	増量例
ベースライン (0 週) ^b	10.62±1.88 (115)	12.78±2.95 (51)	3.79±2.59 (115)	5.56±3.57 (51)	1.81±1.39 (93)	2.79±2.60 (45)
52 週時 ^b	7.92±2.45 (102)	9.71±2.37 (48)	0.82±1.16 (102)	2.14±2.53 (48)	0.22±0.52 (85)	0.45±0.84 (42)
変化量 ^c	-2.71 [-3.21, -2.21]	-3.16 [-3.90, -2.41]	-2.91 [-3.43, -2.39]	-3.42 [-4.20, -2.65]	-1.55 [-1.88, -1.22]	-2.29 [-2.76, -1.81]

a：ベースライン時の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 0 でない被験者を対象とした。

b：平均値±標準偏差（例数）

c：最小二乗平均値 [95%CI]（「用量維持例/増量例」、時点（週）、性別、OAB 前治療歴、切迫性尿失禁の有無、及び時点（週）と「用量維持例/増量例」の交互作用を含めた LDA モデル）

表 38 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインから
の変化量の推移 (FAS)

	1 日平均排尿回数		1 日平均尿意切迫感回数		1 日平均切迫性尿失禁回数 ^a	
	用量維持例	増量例	用量維持例	増量例	用量維持例	増量例
ベースライン (0 週) ^b	10.62±1.88 (115)	12.78±2.95 (51)	3.79±2.59 (115)	5.56±3.57 (51)	1.81±1.39 (93)	2.79±2.60 (45)
4 週時のベースラ インからの変化量 ^c	-2.01 [-2.35, -1.67] (114)	-1.57 [-2.08, -1.06] (51)	-2.19 [-2.62, -1.76] (114)	-1.73 [-2.38, -1.09] (51)	-1.27 [-1.59, -0.95] (93)	-1.36 [-1.82, -0.90] (45)
8 週時のベースラ インからの変化量 ^c	-2.52 [-2.90, -2.13] (110)	-1.85 [-2.42, -1.28] (51)	-2.72 [-3.14, -2.29] (110)	-2.19 [-2.82, -1.55] (51)	-1.49 [-1.78, -1.20] (91)	-1.49 [-1.91, -1.07] (45)
12 週時のベースラ インからの変化量 ^c	-2.73 [-3.18, -2.28] (107)	-3.17 [-3.83, -2.51] (51)	-2.70 [-3.17, -2.23] (107)	-3.40 [-4.10, -2.70] (51)	-1.51 [-1.83, -1.20] (88)	-2.03 [-2.48, -1.58] (45)
24 週時のベースラ インからの変化量 ^c	-2.69 [-3.12, -2.26] (105)	-3.33 [-3.97, -2.69] (50)	-2.75 [-3.25, -2.25] (105)	-3.69 [-4.43, -2.94] (50)	-1.59 [-1.95, -1.24] (88)	-2.26 [-2.76, -1.75] (44)
36 週時のベースラ インからの変化量 ^c	-2.53 [-2.98, -2.08] (105)	-3.11 [-3.77, -2.45] (48)	-2.68 [-3.18, -2.18] (105)	-3.36 [-4.10, -2.62] (48)	-1.53 [-1.84, -1.21] (88)	-2.30 [-2.75, -1.85] (42)
52 週時のベースラ インからの変化量 ^c	-2.71 [-3.21, -2.21] (102)	-3.16 [-3.90, -2.41] (48)	-2.91 [-3.43, -2.39] (102)	-3.42 [-4.20, -2.65] (48)	-1.55 [-1.88, -1.22] (85)	-2.29 [-2.76, -1.81] (42)

a : ベースライン時の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 0 でない被験者を対象とした。

b : 平均値±標準偏差 (例数)

c : 最小二乗平均値 [95%CI] (「用量維持例/増量例」、時点 (週)、性別、OAB 前治療歴、切迫性尿失禁の有無、及び
時点 (週) と「用量維持例/増量例」の交互作用を含めた LDA モデル) (例数)

安全性について、有害事象の発現割合は用量維持例及び増量例でそれぞれ 57.8% (67/116 例) 及び 49.0%
(25/51 例) であり、いずれかの集団で 2%以上発現した有害事象は表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの集団で 2%以上発現した有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	用量維持例 (116 例)	増量例 (51 例)
便秘	1.7% (2)	5.9% (3)
下痢	1.7% (2)	3.9% (2)
口内乾燥	3.4% (4)	7.8% (4)
膀胱炎	8.6% (10)	2.0% (1)
胃腸炎	2.6% (3)	0.0% (0)
インフルエンザ	2.6% (3)	0.0% (0)
鼻咽頭炎	17.2% (20)	13.7% (7)
咽頭炎	2.6% (3)	0.0% (0)
挫傷	2.6% (3)	0.0% (0)
血中トリグリセリド増加	3.4% (4)	0.0% (0)
残尿量増加	4.3% (5)	0.0% (0)
関節痛	2.6% (3)	0.0% (0)
上気道の炎症	2.6% (3)	2.0% (1)
湿疹	1.7% (2)	3.9% (2)

発現割合 (例数)

死亡例は用量維持例に 1 例 (転倒 1 例) 認められたが、飲酒による事故であり、治験薬との因果関係
は否定された。重篤な有害事象は用量維持例 5 例 (プリンツメタル狭心症、椎間板突出、脳梗塞、狭心

症、頭位性回転性めまい各 1 例) に認められ、脳梗塞を除き、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は用量維持例 6 例(残尿量増加 2 例、転倒、プリンツメタル狭心症、脳梗塞、狭心症各 1 例) に認められた。このうち、因果関係が否定できない有害事象は残尿量増加 2 例及び脳梗塞 1 例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性及び安全性の評価方針について

機構は、提出された臨床試験のデザイン等を踏まえ、OAB に関する本薬の有効性及び安全性について、以下のように評価する方針とした。本薬の日本人 OAB 患者における有効性及び安全性については、主に本薬の有効性及び安全性に関する用量反応関係が検討された 008 試験ベース試験 Part 1 及び検証的な位置付けで実施された T301 試験の結果に基づき評価し、長期使用時の安全性及び有効性については T302 試験に基づき評価する方針とした。なお、008 試験は日本人も参加した国際共同試験であることから、当該試験の全体集団の成績に基づき日本人 OAB 患者における有効性及び安全性を評価することの妥当性についても確認した。

また、008 試験ベース試験 Part 1 及び T301 試験の主要評価項目は 1 日平均排尿回数とされているが、過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、OAB とは尿意切迫感・頻尿・切迫性尿失禁で構成される症状症候群を呈する病的状態であると記載されていること、及び OAB 治療薬の有効性評価にあたっては症状の変化の観察が重要であるとされ、観察項目として排尿回数若しくは尿失禁回数又はその両者が推奨されていることを踏まえると、本薬の OAB に対する有効性の評価においては、008 試験ベース試験 Part 1 及び T301 試験の主要評価項目とされた 1 日平均排尿回数の他に、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数も重要な評価項目と位置付けて本薬の OAB に対する有効性を評価する方針とした。

7.R.1.1 008 試験に基づき日本人の有効性及び安全性を評価したことの妥当性について

申請者は、008 試験に基づき日本人 OAB 患者における本薬の有効性及び安全性を評価したことの妥当性について、以下のように説明した。国内外で OAB の病因に違いはなく、同様の OAB の診断及び治療が実施されている(過活動膀胱診療ガイドライン)ことから、外因性民族的要因に大きな差はないと考える。本薬の薬物動態について、外国人と比較して日本人では本薬の曝露量が高い傾向が認められたが、体重差によるものとする(6.R.2 参照)。008 試験ベース試験において、全体集団と日本人集団で被験者の人口統計学的特徴に体重を除き大きな差異はなく、008 試験ベース試験 Part 1 の主要評価項目である 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量の群間差は全体集団(表 28)と日本人集団(表 40)で一貫した結果が認められ、副次評価項目である 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数についても全体集団(表 29)及び日本人集団(表 40)のいずれでも本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群でプラセボ群を上回る改善が示された。安全性について、008 試験ベース試験での有害事象の発現割合及び発現した事象は、全体集団(表 31)及び日本人集団(表 41)で大きな差異はなかった。以上より、008 試験において、全体集団の試験成績に基づき日本人 OAB 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

表 40 008 試験ベース試験 Part 1 の日本人部分集団における 8 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量 (FAS)

		プラセボ群	本薬 3 mg 群	本薬 15 mg 群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	トルテロジン ER 4 mg 群	本薬 50 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 ^a
1 日平均排尿回数	ベースライン (0 週) ^b	10.35±1.85 (24)	10.61±2.00 (31)	10.32±1.59 (26)	11.17±2.65 (29)	10.30±1.62 (31)	10.43±2.06 (31)	10.01±1.88 (30)
	8 週時 ^b	9.38±2.15 (24)	9.44±2.34 (31)	9.02±1.82 (25)	9.51±2.40 (29)	8.59±1.72 (31)	8.85±2.12 (29)	8.64±2.32 (30)
	変化量 ^c	-0.99 [-1.56, -0.43]	-1.14 [-1.64, -0.64]	-1.29 [-1.84, -0.74]	-1.53 [-2.05, -1.02]	-1.74 [-2.24, -1.24]	-1.52 [-2.03, -1.01]	-1.46 [-1.96, -0.95]
	変化量 ^c のプラセボ群との差	—	-0.15 [-0.90, 0.60]	-0.30 [-1.09, 0.49]	-0.54 [-1.31, 0.22]	-0.74 [-1.50, 0.01]	-0.53 [-1.29, 0.23]	—
1 日平均尿意切迫感回数	ベースライン (0 週) ^b	3.20±2.14 (24)	4.57±2.99 (31)	3.87±2.39 (26)	3.11±2.26 (29)	3.51±2.41 (31)	3.14±2.39 (31)	3.14±1.68 (30)
	8 週時 ^b	1.64±1.99 (24)	2.49±2.75 (31)	2.12±2.16 (25)	1.31±1.86 (29)	1.39±1.76 (31)	1.58±1.76 (29)	1.34±1.73 (30)
	変化量 ^c	-1.69 [-2.32, -1.07]	-1.63 [-2.18, -1.07]	-1.64 [-2.25, -1.03]	-1.97 [-2.54, -1.40]	-2.12 [-2.67, -1.56]	-1.70 [-2.27, -1.13]	-1.96 [-2.52, -1.39]
	変化量 ^c のプラセボ群との差	—	0.07 [-0.75, 0.88]	0.05 [-0.80, 0.90]	-0.28 [-1.10, 0.55]	-0.43 [-1.24, 0.39]	-0.01 [-0.83, 0.81]	—
1 日平均切迫性尿失禁回数 ^d	ベースライン (0 週) ^b	1.80±1.17 (24)	1.67±0.82 (28)	2.16±1.53 (25)	1.90±1.45 (27)	1.59±0.65 (29)	1.64±1.13 (27)	1.84±1.15 (28)
	8 週時 ^b	0.60±0.86 (24)	0.48±0.68 (28)	0.51±0.81 (24)	0.49±0.65 (27)	0.38±0.65 (29)	0.36±0.75 (25)	0.41±0.90 (28)
	変化量 ^c	-1.20 [-1.49, -0.91]	-1.28 [-1.55, -1.00]	-1.41 [-1.70, -1.13]	-1.33 [-1.61, -1.06]	-1.35 [-1.62, -1.08]	-1.37 [-1.65, -1.08]	-1.39 [-1.67, -1.12]
	変化量 ^c のプラセボ群との差	—	-0.08 [-0.44, 0.29]	-0.21 [-0.59, 0.17]	-0.13 [-0.50, 0.24]	-0.15 [-0.51, 0.21]	-0.17 [-0.54, 0.21]	—

a : 4 週間併用投与後、本薬 50 mg を 4 週間単独投与

b : 平均値±標準偏差 (例数)

c : 最小二乗平均値 [95%CI] (時点 (週)、及び時点 (週) と投与群の交互作用を含めた cLDA モデル)

d : ベースライン時の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 0 でない被験者を対象とした。

表 41 008 試験ベース試験の日本人部分集団においていずれかの群で 2 例以上報告された有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (37 例)	本薬 3 mg 群 (31 例)	本薬 15 mg 群 (26 例)	本薬 50 mg 群 (29 例)	本薬 100 mg 群 (51 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (57 例)	本薬 50 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 ^a (30 例)	本薬 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 (27 例)
便秘	0.0% (0)	6.5% (2)	3.8% (1)	3.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	3.7% (1)
下痢	0.0% (0)	0.0% (0)	7.7% (2)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	6.7% (2)	0.0% (0)
口内乾燥	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	3.4% (1)	0.0% (0)	8.8% (5)	13.3% (4)	11.1% (3)
膀胱炎	8.1% (3)	6.5% (2)	3.8% (1)	0.0% (0)	3.9% (2)	1.8% (1)	3.3% (1)	3.7% (1)
鼻咽頭炎	10.8% (4)	6.5% (2)	3.8% (1)	10.3% (3)	2.0% (1)	5.3% (3)	0.0% (0)	3.7% (1)
挫傷	2.7% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	3.5% (2)	0.0% (0)	0.0% (0)

発現割合 (例数)

a : 4 週間併用投与後、本薬 50 mg を 4 週間単独投与

機構は、国内外の OAB の診断及び治療に大きな差異はないことを始めとして外因性の民族的要因に大きな国内外差は認められていないこと、及び外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高い傾向が認められたものの（6.R.2 参照）、008 試験ベース試験における全体集団と日本人集団で有効性及び安全性について一貫した結果が得られていると判断できることを踏まえ、008 試験の成績に基づき日本人 OAB 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.1.2 T301 試験の試験デザインについて

機構は、T301 試験において、本薬と同じ β_3 アドレナリン受容体刺激作用を有する既承認薬であるミラベグロンを対照薬として設定せず、統計学的な比較対照群ではない参照薬群という位置付けで抗コリン薬であるイミダフェナシン群を設定した理由及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、OAB に対する薬物治療の効果に対するプラセボ効果の影響は大きく、治験薬の臨床効果を検証する試験ではプラセボ又は標準薬を対照とした二重盲検試験により検討すべきである旨記載されていることを踏まえ、T301 試験においてはプラセボを対照薬として設定した。また、ミラベグロンの添付文書においては、生殖可能な年齢の患者への投与はできる限り避けること、QT 延長をきたすリスクが高い患者へは慎重に投与すること及び CYP2D6 の基質となる薬剤の併用は禁忌であることが注意喚起されているが、本薬は生殖発生毒性試験において問題となる毒性所見は認められておらず（5.5 参照）、QT 評価試験の結果（6.2.6 参照）や 008 試験において心血管系に関する有害事象の発現等の懸念は示されていない（7.R.3.3 参照）。また、CYP2D6 阻害作用も認められていない（6.2.1.2.3 参照）。仮にミラベグロンを対照薬とした場合、被験者への安全性の配慮からミラベグロンの添付文書での注意喚起を踏まえるとミラベグロンの投与が適さない患者を T301 試験に組み入れることが困難となるが、本薬の投与が可能と想定しているこれらの患者も含め本薬の有効性及び安全性を検証する必要があると考えたことから、薬理作用は異なるものの、OAB の治療において広く使用されている抗コリン薬の 1 つであり、これらの患者に対しても投与が可能であるイミダフェナシンを参照薬群として設定した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、本薬の OAB に対する有効性の評価にあたって、T301 試験の対照薬をプラセボとして、主要な目的を本薬のプラセボに対する優越性を検証する計画とし、既承認薬との位置関係の検討に資する情報を得る目的で同一試験内に既承認の OAB 治療薬を参照薬と設定したことは妥当と判断した。また、本薬の投与が想定される患者を T301 試験に組み入れることを重視したのであれば、本薬と同じ作用機序の既承認薬であるミラベグロンではなく、OAB 治療薬として一般的に使用されている抗コリン薬であるイミダフェナシンを参照薬として設定したことはやむを得ないことであった。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 008 試験及び T301 試験における有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。008 試験ベース試験 Part 1 において、8 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表 28 及び表 29 のとおりであり、本薬 50 mg 群、本薬 100 mg 群及びトルテロジン ER 4 mg 群

では、いずれの指標についてもプラセボ群と比較して有意に大きかった⁴⁾。加えて、本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群における有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であったこと（表 31）を踏まえ、008 試験ベース試験 Part 1 以降に実施する試験における本薬の検討用量として 50 mg 又は 100 mg を選択した。

T301 試験において、主要評価項目である 12 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量は表 34 のとおりであり、本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群ではいずれもプラセボ群に対する優越性が示された。また、副次評価項目である 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表 35 のとおりであり、いずれもプラセボ群と比較して有意に大きかった¹⁾。以上より、OAB に対する本薬 50 mg 及び 100 mg の有効性は示されたと考える。

機構は、008 試験ベース試験 Part 1 及び T301 試験で認められた 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量に関する本薬群とプラセボ群の群間差の臨床的意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。008 試験ベース試験 Part 1 において、8 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量の本薬 50 mg 群とプラセボ群との差は、実対照薬トルテロジン ER 4 mg 群とプラセボ群との差と同程度であった（表 28 及び 29）。また、T301 試験において、12 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量の本薬 50 mg 群とプラセボ群との差は、参照薬イミダフェナシン 0.2 mg 群とプラセボ群との差と同程度であった（表 34 及び 35）。以上より、008 試験ベース試験 Part 1 及び T301 試験における本薬 50 mg 群の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数の 8 週時又は 12 週時のベースラインからの変化量は、いずれの指標についても、プラセボ群と比較して有意に大きく¹⁾、変化量のプラセボ群との差は既承認の OAB 治療薬であるトルテロジン ER 4 mg 群又はイミダフェナシン 0.2 mg 群と同程度であったことから、本薬群で確認された結果には臨床的意義があると考ええる。

機構は、以下のように考える。T301 試験の主要評価項目である 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量について、本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群のプラセボ群に対する優越性は示され、008 試験ベース試験 Part 1 でも同様の結果が得られており、1 日平均排尿回数の減少に関する本薬の有効性が再現性を以て示された。また T301 試験及び 008 試験ベース試験 Part 1 の副次評価項目である 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量について、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群で有意に大きいことが示された¹⁾。さらに、T301 試験及び 008 試験ベース試験 Part 1 における本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差は、いずれの指標についても T301 試験で参照薬として設定したイミダフェナシン 0.2 mg 群又は 008 試験ベース試験 Part 1 で実対照薬として設定したトルテロジン ER 4 mg 群と同程度であったことから、臨床的に意義のある症状の改善を示したとする申請者の説明は妥当と判断した。以上より、T301 試験及び 008 試験の結果、本薬の投与によって OAB の主要な臨床症状について、臨床的に意義がある程度に改善することが示されたと判断できることから、OAB に対する本薬 50 mg 及び 100 mg の有効性は示されたと判断した。なお、本薬の臨床推奨用量に関する判断については 7.R.4 項で述べる。

⁴⁾ 評価項目間の多重性の調整はされていない。

7.R.2.2 T302 試験における有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。T302 試験では本薬 50 mg が 169 例に投与され、用量維持例は 118 例、増量例は 51 例であった。52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は表 37 のとおりであり、用量維持例及び増量例において、いずれの指標もベースラインの値と比較して大きかった。また、1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量の推移は表 38 のとおりであり、用量維持例及び増量例の有効性は最終評価時の 52 週まで持続することが示された。増量例では、1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数について、増量前（8 週時）と比較して増量 4 週後（12 週時）では更なる減少が認められ、8 週時から 52 週時までの変化量はそれぞれ－1.31 回、－1.23 回及び－0.80 回であり、増量前と比較して大きかった。

機構は、以下のように考える。T302 試験において用量維持例の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は 8 週時から 52 週時まで概ね同程度で維持されており、本薬の長期投与時の有効性は示されたと判断する。一方で、申請者は、増量例において、増量前と比較して増量後に 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数の更なる減少が認められた旨説明しているが、T302 試験は非盲検非対照デザインで実施されており、本薬増量時のプラセボ効果や疾患の自然経過の影響を分離して評価することができないため、T302 試験の結果のみに基づき本薬 50 mg から本薬 100 mg への増量効果を主張することは適切ではない。本薬 100 mg への増量の有用性を含めた臨床推奨用量に関する判断については 7.R.4 項で述べる。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、日本人 OAB 患者における本薬 50 mg 及び 100 mg の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1 008 試験ベース試験、T301 及び T302 試験で発現した有害事象について

申請者は、008 試験ベース試験、T301 試験及び T302 試験で発現した有害事象について、以下のように説明した。008 試験ベース試験における有害事象の発現割合は、プラセボ群、本薬 3 mg 群、本薬 15 mg 群、本薬 50 mg 群、本薬 100 mg 群、トルテロジン ER4 mg 群、本薬 50 mg＋トルテロジン ER4 mg 群及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER4 mg 群でそれぞれ、42.9%（88/205 例）、38.2%（55/144 例）、52.2%（70/134 例）、41.9%（62/148 例）、41.0%（107/261 例）、45.1%（116/257 例）、51.5%（69/134 例）及び 36.4%（40/110 例）であり、各投与群で有害事象の発現割合に大きな違いは認められず、本薬単独投与群、本薬 50 mg＋トルテロジン ER4 mg 群及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER4 mg 群での発現割合はプラセボ群と同程度であった。本薬単独投与群で最も発現割合の高かった有害事象は、本薬 50 mg 群の鼻咽頭炎及び尿路感染、次いで本薬 100 mg 群の頭痛であり、プラセボ群との間に大きな違いは認められなかった（表 31）。本薬投与例で治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は本薬 3 mg 群 2 例（下痢、膀胱痛各 1 例）、本薬 15 mg 群 4 例（便秘、頭痛、筋肉痛、咽頭炎各 1 例）、本薬 100 mg 群 3 例（発疹、便秘、緊張性膀胱各 1 例）、本薬 50 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 2 例（痔核、下痢各 1 例）及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 1 例（口渇 1 例）であり、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。その他、治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象は、頭痛（プラセボ群 1 例）、疲労（本薬 15 mg 群 1 例）、回転性めまい（本薬 100 mg 群 1 例）、斜頸（本薬 100 mg 群

1 例)、紅斑(本薬 100 mg 群 1 例)及び潮紅(本薬 50 mg 群 1 例)であり、いずれも転帰は回復であった。

T301 試験における有害事象の発現割合はプラセボ群、本薬 50 mg 群、本薬 100 mg 群及びイミダフェナシン 0.2 mg 群でそれぞれ、27.4% (101/369 例)、28.1% (104/370 例)、30.4% (112/369 例) 及び 33.3% (39/117 例) であり、本薬群の発現割合はプラセボ群と同程度であった。発現割合が最も高かった有害事象は、本剤群及びプラセボ群ではいずれも鼻咽頭炎であり、次いで発現割合の高かった有害事象は、本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群ではいずれも膀胱炎、プラセボ群では下痢であった。いずれの有害事象も各投与群で発現割合に大きな違いは認められなかった(表 36)。本薬投与例で治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は本薬 50 mg 群 3 例(浮腫、好中球数減少、湿疹各 1 例)、本薬 100 mg 群 2 例(傾眠、血中クレアチニン増加・肝機能異常各 1 例)であり、いずれも軽度又は中等度であった。なお、治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象の発現は認められなかった。

T302 試験における有害事象の発現割合は用量維持例及び増量例でそれぞれ 57.8% (67/116 例) 及び 49.0% (25/51 例) であり、増量の有無別で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。発現割合が最も高かった有害事象は、用量維持例及び増量例いずれも鼻咽頭炎であった(表 39)。また、治験薬増量例で増量後に有害事象の発現が明らかに増加する傾向は認められなかった。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は、残尿量増加 2 例及び脳梗塞 1 例であり、脳梗塞は重度であったものの転帰は回復であり、残尿量増加 2 例はいずれも軽度であった。その他、治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象の発現は認められなかった。有害事象の発現時期別の発現割合は 1~12 週、13~24 週、25~36 週、37~48 週及び 49 週以降でそれぞれ、32.9% (55/167 例)、20.9% (33/158 例)、14.1% (22/156 例)、9.8% (15/153 例) 及び 8.0% (12/150 例) であり、長期投与により発現割合が高くなる傾向は認められず、長期投与によって新たな有害事象が発現する傾向も認められなかった。

以上の結果から、008 試験ベース試験、T301 試験及び T302 試験で発現した有害事象は本薬 50 mg 群と本薬 100 mg 群で大きな違いはなく、既承認の OAB 治療薬群の結果を踏まえると臨床的に許容可能であり、その安全性は 52 週までの長期投与時にも大きく変わらないものとする。

機構は、以下のように考える。008 試験ベース試験及び T301 試験において本薬群(トルテロジン ER 4 mg が併用された群を含む)でプラセボ群よりも発現割合の高かった有害事象について、その発現割合は 008 試験ベース試験で実対照薬とされたトルテロジン ER 4 mg 群、T301 試験で参照薬とされたイミダフェナシン 0.2 mg 群と比べて多くは同程度であり、008 試験ベース試験で一部の本薬投与群でトルテロジン ER 4 mg 群の発現割合を上回っていた事象はあるものの、本薬の投与量に依存して発現割合が高くなる傾向は認められず、既承認の OAB 治療薬より問題となるほどに高い発現割合ではないと考えること、008 試験ベース試験及び T301 試験で発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であったこと、並びに 008 試験ベース試験及び T301 試験において本薬投与例で発現した治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象の転帰はいずれも回復であったことから、有効性が既承認の OAB 治療薬と同程度であったこと(7.R.2 参照)を考慮すると、本薬の安全性は許容可能と判断した。さらに、OAB 患者に対する本薬の長期投与時の安全性について、T302 試験の発現時期別の有害事象の発現割合からは投与期間が長くなるにつれて発現リスクが増加する有害事象は認めておらず、発現時期によらず有害事象のほとんどは軽度又は中等度であったことを踏まえると、現時点で本薬の臨床使用における安全性に大きな懸念はないものと判断した。

7.R.3.2 尿閉について

申請者は、本薬投与時の尿閉の発現状況について、以下のように説明した。T301 試験及び T302 試験では発現せず、008 試験ベース試験の本薬投与群 2 例（本薬 50 mg 群、本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群各 1 例）、008 試験延長長期試験の本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 2 例に発現したが、008 試験延長長期試験の本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 1 例を除き、いずれも軽度であった。008 試験延長長期試験の本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 1 例に発現した尿閉は重度であったが、転帰は回復であった。尿閉は本薬と同じ β_3 アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロンの添付文書では重大な副作用として注意喚起がなされており、本薬投与時も重篤な尿閉が発現する可能性を否定できないことから、添付文書で注意喚起を行うとともに、製造販売後に本剤投与による尿閉及びそれに関連する有害事象の発現状況について情報収集する必要があると考える。

機構は、前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を合併している OAB 患者に本薬を投与した場合に、尿閉等の排尿障害のリスクが増加する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。前立腺肥大症を合併した患者の組み入れがあった 008 試験及び T302 試験における前立腺肥大症の合併患者での有害事象の発現状況を評価した。008 試験ベース試験における前立腺肥大症合併患者 16 例（プラセボ群 2 例、本薬 50 mg 群 4 例、本薬 100 mg 群 4 例、トルテロジン ER 4 mg 群 3 例、本薬 50 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 1 例、本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 2 例）の本薬投与例、008 試験延長長期試験における前立腺肥大症合併患者 10 例（本薬 50 mg 群 4 例、本薬 100 mg 群 2 例、トルテロジン ER 4 mg 群 2 例及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群 2 例）の本薬投与例及び T302 試験における前立腺肥大症の合併患者 6 例（いずれも用量維持例）では尿閉等の排尿障害に関する有害事象は認められなかった。非臨床薬理試験において本薬による膀胱容量増加作用が認められた一方で排尿圧に大きな影響を及ぼさなかったこと（3.1.2.2 参照）も踏まえると、前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を合併している OAB 患者に本薬を投与した場合に尿閉等の排尿障害のリスクが高まる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。008 試験、T301 試験及び T302 試験における尿閉及びそれに関連する有害事象の発現割合は表 42、表 43、表 44 及び表 45 のとおりである。本薬投与例で発現した事象は 008 試験延長長期試験の本薬 100 mg＋トルテロジン ER4 mg 群の尿閉 1 例（重度）を除き、いずれも軽度であったが、008 試験及び T301 試験における尿閉及びそれに関連する有害事象の発現割合は抗コリン薬単独投与群と本薬投与群で同程度であったことから、非臨床薬理試験の結果より本薬は排尿圧に影響しないとまではいえないこと（3.R.1 参照）も考慮すると、他の OAB 治療薬と同様、本薬投与時においても尿閉等の排尿障害に関連する有害事象の発現に注意する必要があると判断した。したがって、添付文書における尿閉に関する注意喚起、及び製造販売後の使用実態下における重篤例を含む尿閉に関連する有害事象の発現状況の情報収集を行う旨の申請者の説明は妥当である。

なお、008 試験及び T302 試験に組み入れられた前立腺肥大症の合併を有する OAB 患者において本薬投与時に尿閉等の排尿障害に関する有害事象は認められていないが、008 試験及び T302 試験に組み入れられた前立腺肥大症の合併を有する OAB 患者は極めて限られていることに加え、上記のとおり本薬投与時の尿閉等の排尿障害に関する有害事象の発現が否定できないことを踏まえると、現時点においては下部尿路閉塞疾患を合併している OAB 患者において、本薬投与時に尿閉等の排尿障害に関する有害事象の発現リスクが高まる可能性を否定することまではできない。過活動膀胱診療ガイドラインを踏まえると、一般診療では OAB の治療に先立って下部尿路閉塞疾患に対する治療が優先されるものとする。

が、当該治療が実施された上で本薬による治療が行われる際の尿閉等の排尿障害の発現リスクについては、製造販売後に通常の安全性監視活動のもと情報収集する必要があると判断した。

表 42 008 試験ベース試験で発現した尿閉に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (205 例)	本薬 3 mg 群 (144 例)	本薬 15 mg 群 (134 例)	本薬 50 mg 群 (148 例)	本薬 100 mg 群 (261 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (257 例)	本薬 50 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 ^a (134 例)	本薬 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 (110 例)
尿閉	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1) ^b	0.0% (0)	0.8% (2)	0.0% (0)	0.9% (1) ^b
排尿困難	0.5% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1) ^b	0.0% (0)	1.2% (3)	0.0% (0)	2.7% (3) ^c
残尿量増加	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
尿流量減少	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.7% (1) ^b	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：4 週間併用投与後、本薬 50 mg を 4 週間単独投与

b：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

c：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

表 43 008 試験延長長期試験で発現した尿閉に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬 50 mg 群 (223 例)	本薬 100mg 群 (248 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (240 例)	本薬 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 (134 例)
尿閉	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	1.5% (2) ^a
排尿困難	0.0% (0)	0.0% (0)	0.8% (2)	2.2% (3) ^b
残尿量増加	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
尿流量減少	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

b：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

表 44 T301 試験で発現した尿閉に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (369 例)	本薬 50mg 群 (370 例)	本薬 100mg 群 (369 例)	イミダフェナシン 0.2 mg 群 (117 例)
尿閉	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
排尿困難	0.0% (0)	0.3% (1) ^a	0.0% (0)	0.9% (1) ^a
残尿量増加	0.3% (1) ^a	0.0% (0)	0.3% (1) ^a	0.0% (0)
尿流量減少	0.0% (0)	0.0% (0)	0.3% (1) ^a	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

表 45 T302 試験で発現した尿閉に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	用量維持例 (116 例)	増量例 (51 例)
尿閉	0.0% (0)	0.0% (0)
排尿困難	0.0% (0)	0.0% (0)
残尿量増加	4.3% (5) ^a	0.0% (0)
尿流量減少	0.0% (0)	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

7.R.3.3 心血管系に関連する有害事象について

申請者は、本薬投与時の心血管系に関連する有害事象⁵⁾の発現状況について、以下のように説明した。

008 試験ベース試験で認められた心血管系に関連する有害事象の発現割合は表 46 のとおりであり、因果関係が否定されなかった有害事象のうち、本薬 15 mg 群の動悸 1 例、本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群の上室性期外収縮 1 例及び本薬 50 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群の発作性頻脈 1 例は中等度、その他の有害事象はいずれも軽度で、いずれも治験薬の投与中止に至るものではなかった。

表 46 008 試験ベース試験で発現した心血管系に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (205 例)	本薬 3 mg 群 (144 例)	本薬 15 mg 群 (134 例)	本薬 50 mg 群 (148 例)	本薬 100 mg 群 (261 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (257 例)	本薬 50 mg ＋トルテロ ジン ER 4 mg 群 ^a (134 例)	本薬 100 mg ＋トルテロ ジン ER 4 mg 群 (110 例)
心房細動	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.7% (1)	0.0% (0)
第一度房室 ブロック	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.9% (1)
右脚ブロック	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
伝導障害	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
期外収縮	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.7% (1)	0.0% (0)
動悸	0.0% (0)	0.0% (0)	1.5% (2) ^c	0.7% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.9% (1) ^b
洞性徐脈	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
上室性期外収縮	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.9% (1) ^b
頻脈	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
発作性頻脈	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1) ^b	0.0% (0)
血圧上昇	0.5% (1)	0.0% (0)	0.7% (1)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
心電図 QT 延長	0.0% (0)	0.7% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.8% (2) ^b	0.4% (1) ^b	1.5% (2) ^c	0.0% (0)
心拍数増加	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)
高血圧	0.5% (1)	0.0% (0)	1.5% (2)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
起立性低血圧	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：4 週間併用投与後、本薬 50 mg を 4 週間単独投与

b：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

c：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

008 試験延長長期試験で認められた心血管系に関連する有害事象の発現割合は表 47 のとおりであり、因果関係が否定されなかった有害事象のうち、本薬 100 mg 群の高血圧 1 例及びトルテロジン ER 4 mg 群の心室性期外収縮 1 例は中等度、その他の有害事象は軽度であった。また、本薬 50 mg 群の心電図 QT 延長 2 例及び本薬 100 mg 群の心室性期外収縮 1 例で治験薬の投与が中止されたが、いずれも投与中止により回復が認められた。

⁵⁾ MedDRA/J ver.19.0 の標準検索式「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」及び「心不全」の狭域検索に含まれる基本語、「高血圧」及び「不整脈」の狭域及び広域検索に含まれる基本語、並びに「起立性低血圧」

表 47 008 試験延長長期試験で発現した心血管系に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬 50 mg 群 (223 例)	本薬 100 mg 群 (248 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (240 例)	本薬 100 mg+トル テロジン ER 4 mg 群 (134 例)
心房細動	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)
第一度房室ブロック	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)
徐脈	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)
右脚ブロック	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)
冠動脈疾患	0.0% (0)	0.0% (0)	0.8% (2)	0.0% (0)
心筋梗塞	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
心筋虚血	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
動悸	0.0% (0)	1.6% (4) ^b	0.4% (1)	0.0% (0)
心室性期外収縮	0.0% (0)	0.8% (2) ^b	0.4% (1) ^a	0.0% (0)
処置による高血圧	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
血圧上昇	0.4% (1)	0.4% (1)	0.4% (1)	0.7% (1)
心電図 QT 延長	0.9% (2) ^a	0.4% (1)	0.4% (1)	0.0% (0)
心拍数減少	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
心拍数増加	0.0% (0)	0.0% (0)	1.3% (3) ^b	0.0% (0)
意識消失	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
高血圧	1.3% (3)	2.0% (5) ^b	1.3% (3)	4.5% (6) ^b

発現割合（例数）

a：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

b：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

T301 試験で認められた心血管系に関連する有害事象の発現割合は表 48 のとおりであり、因果関係が否定されなかった有害事象はいずれも軽度であった。なお、イミダフェナシン 0.2 mg 群の高血圧 1 例で治験薬の投与が中止されたが、投与中止により軽快した。

表 48 T301 試験で発現した心血管系に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (369 例)	本薬 50 mg 群 (370 例)	本薬 100 mg 群 (369 例)	イミダフェナシン 0.2 mg 群 (117 例)
心房粗動	0.0% (0)	0.0% (0)	0.3% (1)	0.0% (0)
血圧上昇	0.0% (0)	0.0% (0)	0.8% (3)	0.0% (0)
高血圧	0.3% (1)	0.3% (1)	0.3% (1)	1.7% (2) ^a
動悸	0.0% (0)	0.0% (0)	1.4% (5) ^b	0.9% (1)
洞性徐脈	0.0% (0)	0.3% (1) ^a	0.0% (0)	0.0% (0)
上室性期外収縮	0.0% (0)	0.3% (1) ^a	0.0% (0)	0.0% (0)
上室性頻脈	0.0% (0)	0.0% (0)	0.3% (1)	0.0% (0)
心室性期外収縮	0.3% (1) ^a	0.0% (0)	0.3% (1)	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

b：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

T302 試験で認められた心血管系に関連する有害事象の発現割合は表 49 のとおりであり、因果関係が否定されなかった有害事象はいずれも軽度であり、治験薬の投与中止に至るものではなかった。

表 49 T302 試験で発現した心血管系に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	用量維持例 (116 例)	増量例 (51 例)
狭心症	0.9% (1)	0.0% (0)
不整脈	1.7% (2) ^b	0.0% (0)
血圧上昇	0.9% (1)	0.0% (0)
左脚ブロック	0.9% (1)	0.0% (0)
心電図異常	0.0% (0)	2.0% (1)
高血圧	0.9% (1) ^a	0.0% (0)
プリンツメタル狭心症	0.9% (1)	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

b：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて、本薬の QT/QTc 評価試験（012 試験）では、本薬 200 mg 及び 400 mg 単回投与で QTc 間隔は臨床的意義のある程度にまで延長しないことが示されている（6.2.6 参照）。また、008 試験ベース試験及び延長長期試験の本薬投与例において、治験薬投与後に QTc 間隔の絶対値（最大値）が 500 msec を超えた症例は認められず、QTc 間隔の変化量（最大値）が 60 msec を超えた症例はベース試験の本薬 50 mg＋トルテロジン ER4 mg 群の 1 例のみであった。以上を踏まえると、日本人 OAB 患者に本薬 50 mg を投与したときの QT 延長のリスクは低いと考える。

さらに、008 試験、T301 試験及び T302 試験における各評価時の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍についても、臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。

なお、OAB 症状を有する前立腺肥大症患者においては本薬と α_1 アドレナリン受容体遮断薬との併用が想定されるが、前立腺肥大症を合併した患者を除外基準としていなかった 008 試験及び T302 試験における α_1 アドレナリン受容体遮断薬併用例（008 試験ベース試験：本薬 100 mg 群 2 例、008 試験延長長期試験：本薬 100 mg 群 2 例、T302 試験：6 例（いずれも用量維持例））において心血管系に関連する有害事象は認められなかったことから、本薬と α_1 アドレナリン受容体遮断薬の併用により心血管系へのリスクを増加させる懸念は低いと考える。

これらの結果から、本薬投与時の心血管系へのリスクは低いと考えるが、008 試験、T301 試験及び T302 試験では重篤な心疾患の合併症を有する患者は除外したため投与経験がなく、本薬の投与による症状悪化の可能性を否定しきれないことから、添付文書において当該患者へは慎重に投与する旨の注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。心血管系に関連する有害事象について、008 試験及び T301 試験の発現割合は抗コリン薬（トルテロジン ER4 mg 又はイミダフェナシン 0.2 mg）投与群と比較して本薬群で大きく上回るものはなかった（表 46、47 及び 48）。また、008 試験、T301 試験及び T302 試験で本薬投与時に発現した心血管系に関連する有害事象について特定の事象が多く発現している傾向もなく（表 46、47、48 及び 49）、因果関係が否定されなかった症例のほとんどが軽度であった。加えて、008 試験、T301 及び 302 試験においてベースラインから最終評価時までの収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の変化量に臨床的に問題となる変化は認められていないことも踏まえると、本薬を投与したときの心血管系に関連する有害事象の発現が臨床使用において大きな問題となる可能性は低いと判断した。また、QT 延長については、QT/QTc 延長評価試験における本薬投与時の QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差に臨床的に意義がある変化ではなかった旨の申請者の説明は妥当であること、治験薬

との因果関係が否定できない心電図 QT 延長の有害事象が 008 試験ベース試験の本薬 100 mg 群で 2 例、本薬 50 mg+トルテロジン ER4 mg 群で 1 例、008 試験延長長期試験の本薬 50 mg 投与群で 2 例に認められたがいずれも軽度であったこと、及び T301 試験及び T302 試験では当該有害事象は発現していないことから、本薬を投与したときの QT 延長が臨床使用において問題となる可能性は低いと判断した。ただし、軽度とはいえ本薬投与時に因果関係の否定できない心電図 QT 延長を含む心血管系に関連する有害事象が認められていることや、本薬投与による症状悪化の可能性を否定できない旨の申請者の考察等も考慮すると、008 試験、T301 試験及び T302 試験で除外されていた重篤な心疾患の合併症を有する患者には慎重に投与する必要がある旨の注意喚起を添付文書で行うとした申請者の説明は妥当と判断した。また、製造販売後にこれらの患者に投与した際の心血管系に関する有害事象の発現リスクについては、通常的安全性監視のもと情報収集し、得られた情報に基づき適切な措置を講じる必要があると判断した。なお、本薬と α_1 アドレナリン受容体遮断薬を併用した際に薬物学的相互作用が生じる可能性は低く（6.R.4 参照）、本薬の臨床試験では本薬と α_1 アドレナリン受容体遮断薬の併用時に心血管系に関連する有害事象は認められなかったが、一方で、臨床試験における併用例は極めて限られていたこと、及び上記の内容を考慮すると、現時点においては本薬と α_1 アドレナリン受容体遮断薬の併用時に心血管系に関連する有害事象の発現リスクが高まる可能性を否定することまではできない。過活動膀胱診療ガイドラインを踏まえると、一般診療では OAB の症状を有する前立腺肥大症に対しては OAB の治療に先立って α_1 アドレナリン受容体遮断薬の投与等の前立腺肥大症の治療が優先されるものと考えるが、当該治療が実施された上で本薬が併用される際の心血管系に関連する有害事象の発現リスクについては、製造販売後に通常的安全性監視活動のもと情報収集する必要があると判断した。

7.R.3.4 眼に対する影響について

申請者は、本薬の眼に対する影響について、以下のように説明した。本薬の非臨床試験で眼毒性は認められていないが、他の β_3 アドレナリン受容体作動薬（国内未承認）の非臨床試験で眼毒性が認められたことを踏まえて、008 試験における日本人集団では治験薬投与開始前後の眼科検査（視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定及び眼底検査）を実施した結果、視力及び眼圧値についてベースラインからの有意な変動は認められなかった。

008 試験ベース試験及び 008 試験延長長期試験で認められた眼障害に関連する有害事象⁶⁾は表 50 及び表 51 のとおりであり、008 試験延長長期試験の本薬 100 mg+トルテロジン ER 4 mg 群に認められた眼乾燥 1 例及びトルテロジン ER 4 mg 群に認められた白内障 1 例を除き、いずれも軽度又は中等度であった。本薬投与例における治験薬との因果関係が否定できない眼障害に関連する発現割合は 1.4% (21/1536 例) でプラセボ群の 3.4% (7/205 例) と同程度であった。

⁶⁾ MedDRA/J ver. 19.0 の器官別大分類「眼障害」に含まれる基本語

表 50 008 試験ベース試験で発現した眼障害に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (205 例)	本薬 3 mg 群 (144 例)	本薬 15 mg 群 (134 例)	本薬 50 mg 群 (148 例)	本薬 100 mg 群 (261 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (257 例)	本薬 50 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 ^a (134 例)	本薬 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 (110 例)
調節障害	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)
結膜出血	0.5% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.9% (1)
アレルギー性結膜炎	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
角膜びらん	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
眼乾燥	2.9% (6) ^c	1.4% (2) ^b	0.7% (1) ^b	0.7% (1) ^b	0.0% (0)	1.2% (3) ^c	1.5% (2) ^b	2.7% (3) ^c
眼痛	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
眼瞼浮腫	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)
眼充血	0.5% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
網膜滲出物	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)
網膜出血	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
霧視	1.5% (3) ^b	0.0% (0)	0.7% (1) ^b	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.4% (1) ^b	0.0% (0)	0.9% (1) ^b
硝子体剥離	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
目の異物感	0.5% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
結膜充血	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
眼そう痒症	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
黄斑線維症	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：4 週間併用投与後、本薬 50 mg を 4 週間単独投与

b：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

c：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

表 51 008 試験延長長期試験で発現した眼障害に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬 50 mg 群 (223 例)	本薬 100 mg 群 (248 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (240 例)	本薬 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 (134 例)
眼瞼炎	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
白内障	0.0% (0)	0.4% (1)	1.7% (4)	0.7% (1)
霰粒腫	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
結膜出血	0.0% (0)	0.4% (1)	0.4% (1)	0.0% (0)
アレルギー性結膜炎	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
眼乾燥	2.7% (6) ^b	0.8% (2) ^b	3.8% (9) ^b	2.2% (3) ^b
眼瞼湿疹	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)
眼刺激	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
眼瞼浮腫	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
緑内障	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
黄斑変性	0.4% (1)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)
夜盲	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^a	0.0% (0)
後囊部混濁	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
老視	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)
点状角膜炎	0.0% (0)	0.4% (1) ^a	0.4% (1)	0.0% (0)
網膜出血	0.0% (0)	0.4% (1) ^a	0.0% (0)	0.7% (1) ^a
霧視	1.3% (3) ^b	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)
眼そう痒症	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^a	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

b：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

T301 試験で認められた眼障害に関連する有害事象は表 52 のとおりであり、プラセボ群に認められた角膜落屑 1 例（中等度）を除き、いずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定できない眼障害に関連する有害事象は、本薬 50 mg 群で 2 例 2 件（差明 2 件）であり、その発現割合は 0.5%（2/370 例）であった。

表 52 T301 試験で発現した眼障害に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (369 例)	本薬 50mg 群 (370 例)	本薬 100mg 群 (369 例)	イミダフェナシン 0.2 mg 群 (117 例)
アレルギー性結膜炎	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.9% (1)
眼乾燥	0.0% (0)	0.3% (1)	0.0% (0)	0.9% (1)
眼瞼浮腫	0.3% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
羞明	0.0% (0)	0.5% (2) ^a	0.0% (0)	0.0% (0)
霧視	0.0% (0)	0.0% (0)	0.3% (1)	0.0% (0)
角膜落屑	0.3% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

T302 試験では眼障害に関連する有害事象は認められなかった。

類薬のミラベグロンでは海外長期投与試験において緑内障又は緑内障が疑われる有害事象が認められたこと等を踏まえ、添付文書に緑内障の患者への慎重投与及び定期的な眼科的診察の実施が記載されているが、008 試験において本薬の投与前後で視力及び眼圧の変動は認められず、毒性試験及び上記のとおり臨床試験において緑内障等の特筆すべき眼毒性に関する有害事象は認めていないことから、本薬の眼に対する影響は臨床使用において問題となるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。非臨床薬物動態試験の結果、眼における本薬の集積は認められるものの（4.R.1 参照）、本薬の毒性試験において眼毒性は認められていないこと（5.1 及び 5.2 参照）、008 試験で実施した治験薬投与開始前後の眼科検査の結果、視力及び眼圧値についてベースラインからの有意な変動は認められていないこと、T302 試験では眼障害に関連する有害事象の発現は認められていないこと、並びに 008 試験及び T301 試験においてプラセボ投与時と本薬投与時で眼障害に関連する有害事象の発現割合に明らかな差異は認められておらず、本薬投与時に発現した有害事象の種類も緑内障等の特筆すべき事象はなくいずれも軽度又は中等度であったことを踏まえると、本薬の臨床使用において眼に対する影響は大きな問題となるものではないと判断した。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の承認申請時に用法・用量を「通常、成人にはビベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 100 mg まで増量できる。」と設定した理由について、以下のように説明した。

T301 試験及び T302 試験では投与条件を食後に規定して実施した結果、T301 試験では本薬 50 mg 群の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数等の変化量についてプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、T302 試験では本薬 50 mg を 8 週間投与後、約 70% の症例で 100 mg へ増量されずに 50 mg で効果が認められていたことから、本薬の通常用法・用量は「1 日 1 回 50 mg を食後経口投与」とした。

また、T301 試験では主要評価項目である 12 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量はプラセボ群、本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群でそれぞれ－1.21 回、－2.08 回及び－2.03 回であり、変化量の程度は本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群で同程度であったが、その理由として OAB 症状の重症度が本薬の有効性に影響した可能性があると考え、ベースライン時の 1 日平均排尿回数に基づき部分集団解析を行った。その結果、比較的症状が重いと考えるベースライン時の 1 日平均排尿回数が 12 回以上の部分集団において 12 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量はプラセボ群、本薬 50 mg 群及び本薬 100 mg 群でそれぞれ－2.17 回、－2.70 回及び－2.93 回であり、本薬 100 mg 群の変化量の絶対値が本薬 50 mg 群を上回った。ベースライン時の 1 日平均排尿回数が 8 回以上 10 回未満又は 10 回以上 12 回未満であった比較的症状が軽い部分集団は全体の 65.3%を占めており、この部分集団では本薬 100 mg 群の 12 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量の絶対値が本薬 50 mg 群を上回らなかったことから、比較的症状が軽い部分集団の結果が全体評価に大きく影響を及ぼしたものと考えた。さらに T302 試験は非盲検非対照試験ではあるものの、投与開始 8 週間後に治験薬の効果が不十分かつ安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師に判断され、被験者が増量を希望する場合に本薬を 100 mg に増量させたところ、増量前（8 週時）に比べて増量 4 週後（12 週時）に 1 日平均排尿回数の有意な減少が認められ、その減少は 52 週時まで維持された。加えて、T301 試験の副次評価項目とした 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数の 12 週時のベースラインからの変化量の絶対値は本薬 50mg 群と比較して 100 mg 群で大きかった。以上のことから、本薬 50 mg に対する 100 mg の顕著な増量効果が認められたと考え、症状に応じて 1 日 1 回 100 mg まで増量できる規定を設けることで十分な治療効果を得ることが可能となると考えた。

機構は、以下のように考える。食後投与で実施された T301 試験の結果、本薬 50 mg 及び 100 mg の投与によって OAB の主要な臨床症状について臨床的に意義のある程度に改善することが示されており（7.R.2.1 参照）、安全性にも大きな問題はないこと（7.R.3 参照）、及び本薬の用法を食後投与とすることは妥当であることから（6.R.1 参照）、本薬の通常用法・用量を「1 日 1 回 50 mg 食後に経口投与」とすることは可能と判断する。一方で、「症状に応じて 1 日 1 回 100 mg まで増量できる」と設定することは、本申請において示された臨床試験成績に関する以下の点を踏まえると妥当とは判断できない。

- 無作為化比較試験である T301 試験において主要評価項目とした 1 日平均排尿回数の 12 週時のベースラインからの変化量の絶対値は本薬 100 mg 群が本薬 50 mg 群を上回っていないこと、及び副次評価項目とした 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数の 12 週時のベースラインからの変化量の絶対値は本薬 50mg 群と比較して 100 mg 群で大きかったが、本薬 50mg 群と 100mg 群の間で認められた群間差の臨床的意義は不明であることから、T301 試験において本薬 100 mg への増量によって本薬 50 mg を上回る効果を得られることが示されたとは判断できないこと。
- T301 試験のベースライン時の 1 日平均排尿回数が 12 回以上である患者の部分集団における 1 日平均排尿回数の 12 週時のベースラインからの変化量の絶対値は本薬 100 mg 群が本薬 50 mg を上回っており、比較的症状が重いと考えられる患者において本薬 100 mg への増量効果が推察されたとの主張については事後的に実施された部分集団解析結果によるものであり、その結果から、本薬 50 mg から 100 mg への変更により意義ある増量効果が得られる集団を明確に特定することは困難であること。
- T302 試験は非盲検非対照試験であること、及び治験薬の効果が不十分かつ被験者の安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師に判断され、被験者が増量を希望する場合にのみ本薬 100 mg

に増量する計画であったことを踏まえると、T302 試験では本薬増量時のプラセボ効果や疾患の自然経過の影響を分離して評価することができず、増量例の前後比較の結果は本薬 100 mg への増量の妥当性を説明する根拠としては不十分と判断せざるをえないこと（7.R.2.2 参照）。

以上を踏まえ、機構は申請者に、本薬 100 mg への増量規定の適切性も含め、用法・用量を再検討するよう求めた。

申請者は、本薬の増量規定を削除し、用法・用量（案）を「通常、成人にはビベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する」に変更すると説明した。

機構は、本薬の用量を 50 mg とした変更後の用法・用量は妥当と判断した。

7.R.5 抗コリン薬との併用について

申請者は、本薬と抗コリン薬との併用時の有効性及び安全性について、以下のように説明した。008 試験ベース試験の主要評価項目である 1 日平均排尿回数、並びに副次評価項目である 1 日平均尿意切迫感及び 1 日平均切迫性尿失禁回数の経時的な推移を踏まえると、OAB の主要な症状に対する本薬の効果が安定する時点として少なくとも投与開始から 8 週時以降の結果に基づき評価することが妥当と考えたことから、本薬と抗コリン薬との併用時の有効性については、抗コリン薬と併用投与がなされた臨床試験のうち、主として 008 試験延長長期試験及び T302 試験に基づき検討した。008 試験延長長期試験における本薬 50mg 群、本薬 100 mg 群、トルテロジン ER 4 mg 群及び本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群の 52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は、いずれも本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg 群で各単独投与群よりも大きく、ベースラインからの変化量も 52 週時まで維持された（表 53）。T302 試験は抗コリン薬を使用している患者を組入れ可能な計画で実施され、ソリフェナシン、イミダフェナシン、フェソテロジン又はプロピペリンを併用した症例が計 44 例（用量維持例 30 例、増量例 14 例）組み入れられた。抗コリン薬を併用した部分集団において、52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は、用量維持例でそれぞれ－1.49 回、－1.81 回及び－0.68 回、増量例で－1.95 回、－2.29 回及び－0.89 回であり、抗コリン薬を投与中の患者に本薬を追加投与することにより変化量が更に大きくなった。

表 53 008 試験延長長期試験における 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量の推移 (FAS)

		本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	トルテロジン ER 4 mg 群	本薬 100mg+トルテロジン ER 4 mg 群
1 日平均排尿回数	ベースライン (0 週) ^a	11.18±2.61 (223)	11.60±3.48 (246 ^b)	11.00±2.41 (240)	11.47±3.25 (134)
	1 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.24 [-2.51, -1.96] (210)	-2.17 [-2.43, -1.91] (230)	-1.75 [-2.01, -1.49] (228)	-2.27 [-2.61, -1.92] (130)
	4 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.43 [-2.71, -2.16] (204)	-2.43 [-2.69, -2.17] (235)	-1.91 [-2.18, -1.64] (220)	-2.68 [-3.03, -2.33] (126)
	13 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.67 [-2.97, -2.37] (198)	-2.48 [-2.76, -2.19] (219)	-2.06 [-2.35, -1.78] (220)	-3.06 [-3.44, -2.68] (122)
	26 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.69 [-3.02, -2.36] (181)	-2.65 [-2.97, -2.34] (199)	-2.04 [-2.36, -1.73] (202)	-3.19 [-3.61, -2.77] (112)
	39 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.57 [-2.89, -2.25] (174)	-2.61 [-2.92, -2.31] (188)	-2.13 [-2.44, -1.83] (188)	-3.25 [-3.66, -2.85] (110)
	52 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.53 [-2.87, -2.20] (170)	-2.77 [-3.08, -2.45] (186)	-2.15 [-2.47, -1.83] (184)	-3.25 [-3.67, -2.83] (107)
1 日平均尿意切迫感回数	ベースライン (0 週) ^a	7.35±3.78 (223)	7.54±4.27 (246 ^b)	6.94±3.86 (240)	6.56±3.41 (134)
	1 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.86 [-3.24, -2.49] (210)	-2.97 [-3.33, -2.61] (230)	-2.52 [-2.88, -2.15] (228)	-3.37 [-3.85, -2.89] (130)
	4 週時のベースラインからの変化量 ^c	-3.04 [-3.42, -2.66] (204)	-3.23 [-3.59, -2.87] (235)	-2.73 [-3.10, -2.36] (220)	-3.69 [-4.17, -3.20] (126)
	13 週時のベースラインからの変化量 ^c	-3.30 [-3.72, -2.88] (198)	-3.31 [-3.71, -2.91] (219)	-2.62 [-3.02, -2.21] (220)	-4.00 [-4.53, -3.47] (122)
	26 週時のベースラインからの変化量 ^c	-3.23 [-3.65, -2.80] (181)	-3.29 [-3.70, -2.89] (199)	-2.68 [-3.09, -2.27] (202)	-4.13 [-4.67, -3.59] (112)
	39 週時のベースラインからの変化量 ^c	-3.13 [-3.58, -2.69] (174)	-3.39 [-3.82, -2.97] (188)	-2.73 [-3.16, -2.31] (188)	-4.22 [-4.78, -3.66] (110)
	52 週時のベースラインからの変化量 ^c	-3.11 [-3.55, -2.67] (170)	-3.42 [-3.84, -3.00] (186)	-2.94 [-3.36, -2.52] (184)	-4.18 [-4.74, -3.63] (107)

表 53 008 試験延長長期試験における 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量の推移 (FAS) (続き)

		本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	トルテロジン ER 4 mg 群	本薬 100mg+トルテロジン ER 4 mg 群
1 日平均切迫性尿失禁回数 ^a	ベースライン (0 週) ^a	2.74±2.10 (198)	3.01±2.57 (225)	2.98±2.61 (221)	2.93±2.33 (123)
	1 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.02 [-2.25, -1.78] (185)	-2.02 [-2.24, -1.80] (210)	-1.63 [-1.85, -1.41] (209)	-2.05 [-2.34, -1.77] (120)
	4 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.06 [-2.28, -1.84] (180)	-2.21 [-2.42, -2.00] (215)	-1.78 [-1.99, -1.57] (203)	-2.23 [-2.49, -1.96] (116)
	13 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.11 [-2.35, -1.87] (177)	-2.08 [-2.31, -1.86] (198)	-1.81 [-2.04, -1.58] (202)	-2.24 [-2.53, -1.94] (113)
	26 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.09 [-2.33, -1.85] (162)	-2.12 [-2.35, -1.89] (180)	-1.85 [-2.08, -1.62] (187)	-2.22 [-2.51, -1.92] (105)
	39 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.05 [-2.28, -1.83] (157)	-2.06 [-2.28, -1.84] (170)	-1.89 [-2.11, -1.68] (174)	-2.31 [-2.59, -2.04] (102)
	52 週時のベースラインからの変化量 ^c	-2.20 [-2.46, -1.94] (154)	-1.94 [-2.19, -1.69] (167)	-2.00 [-2.25, -1.75] (170)	-2.22 [-2.54, -1.90] (101)

a : 平均値±標準偏差 (例数)

b : ベースラインの値が欠測である 1 例を含めた例数

c : 最小二乗平均値 [95%CI] (時点 (週)、地域、及び時点 (週) と投与群の交互作用を含めた cLDA モデル) (例数)

d : ベースライン時の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 0 でない被験者を対象とした。

安全性について、008 試験ベース試験及び 008 試験延長長期試験における本薬 50 mg 又は 100 mg とトルテロジン ER 4 mg の併用投与群の有害事象の発現割合は、プラセボ群又は各単独投与群と同程度であり (7.2.1 参照)、抗コリン作用に関する有害事象⁷⁾ の発現状況については 008 試験ベース試験及び 008 試験延長長期試験で、それぞれ表 54 及び 55 のとおりであった。このうち併用投与群で最も発現割合の高かった有害事象は、008 試験ベース試験では口内乾燥、008 試験延長長期試験では便秘であり、これらの事象の発現割合は、いずれも本薬 50 mg 群又は本薬 100 mg 群に比べて高い傾向が認められたが、トルテロジン ER 4 mg 群との比較では大きな差は認められておらず、その他の抗コリン作用に関する有害事象の発現割合は各群で大きな差異はなかった。

⁷⁾ MedDRA/J ver. 19.0 の標準検索式「抗コリン作動性症候群」の狭域検索に含まれる基本語及び「便秘」

表 54 008 試験ベース試験で発現した抗コリン作用に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (205 例)	本薬 3 mg 群 (144 例)	本薬 15 mg 群 (134 例)	本薬 50 mg 群 (148 例)	本薬 100 mg 群 (261 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (257 例)	本薬 50 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 ^a (134 例)	本薬 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 (110 例)
頻脈	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
調節障害	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)
眼乾燥	2.9% (6) ^c	1.4% (2) ^b	0.7% (1) ^b	0.7% (1) ^b	0.0% (0)	1.2% (3) ^c	1.5% (2) ^b	2.7% (3) ^c
霧視	1.5% (3) ^b	0.0% (0)	0.7% (1) ^b	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.4% (1) ^b	0.0% (0)	0.9% (1) ^b
便秘	2.4% (5) ^c	3.5% (5) ^c	4.5% (6) ^c	4.1% (6) ^c	0.8% (2) ^b	1.9% (5) ^b	4.5% (6) ^c	3.6% (4) ^c
口内乾燥	2.9% (6) ^c	3.5% (5) ^b	4.5% (6) ^b	4.7% (7) ^b	1.5% (4) ^b	8.6% (22) ^c	8.2% (11) ^b	11.8% (13) ^c
嚥下障害	0.5% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.8% (2) ^c	0.0% (0)	0.0% (0)
発熱	1.0% (2)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
口渇	0.5% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.9% (1) ^b
浮動性めまい	2.4% (5) ^c	0.7% (1)	4.5% (6) ^c	2.0% (3) ^b	2.7% (7) ^c	1.9% (5) ^c	0.7% (1) ^b	2.7% (3) ^c
失神寸前の状態	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
傾眠	0.5% (1) ^b	0.7% (1) ^b	1.5% (2) ^c	1.4% (2) ^b	0.4% (1) ^b	0.8% (2)	0.0% (0)	0.9% (1)
平衡障害	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
落ち着きのなさ	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.4% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)
尿閉	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.7% (1) ^b	0.0% (0)	0.8% (2)	0.0% (0)	0.9% (1) ^b

発現割合（例数）

a：4 週間併用投与後、本薬 50 mg を 4 週間単独投与

b：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

c：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

表 55 008 試験延長長期試験で発現した抗コリン作用に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬 50 mg 群 (223 例)	本薬 100mg 群 (248 例)	トルテロジン ER 4 mg 群 (240 例)	本薬 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 群 (134 例)
眼乾燥	2.7% (6) ^b	0.8% (2) ^b	3.8% (9) ^b	2.2% (3) ^b
霧視	1.3% (3) ^b	0.0% (0)	0.4% (1)	0.0% (0)
便秘	0.9% (2)	2.8% (7) ^b	3.8% (9) ^b	6.7% (9) ^b
口内乾燥	3.6% (8) ^a	3.2% (8) ^b	7.5% (18) ^b	4.5% (6) ^a
発熱	0.0% (0)	0.4% (1)	0.4% (1)	0.0% (0)
口渇	0.9% (2) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
浮動性めまい	3.1% (7) ^b	0.0% (0)	3.3% (8) ^b	1.5% (2) ^a
意識消失	0.4% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
傾眠	0.4% (1) ^a	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
尿閉	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	1.5% (2) ^a

発現割合（例数）

a：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

b：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

T302 試験における抗コリン薬の非併用例及び併用例の有害事象の発現割合は、用量維持例でそれぞれ 54.9% (50/91 例) 及び 68.0% (17/25 例)、増量例でそれぞれ 47.6% (20/42 例) 及び 55.6% (5/9 例) であった。また、用量維持例又は増量例のいずれかの集団で 2%以上に発現した有害事象、及び抗コリン作用に関する有害事象の抗コリン薬併用の有無別の発現割合は表 56 のとおりであり、抗コリン薬併用例で発現割合が高かった有害事象である残尿量増加はいずれも軽度であった。また、その他の事象については、抗コリン薬の併用の有無により大きな違いは認められず、本薬と抗コリン薬との併用投与における安全性は長期投与時も含めて問題はないと考える。

表 56 T302 試験において、用量維持例又は増量例のいずれかの集団で 2%以上発現した又は抗コリン作用に関連する有害事象の抗コリン薬の併用有無別の発現割合（安全性解析対象集団）

	用量維持例		増量例	
	抗コリン薬併用なし (91 例)	抗コリン薬併用あり (25 例)	抗コリン薬併用なし (42 例)	抗コリン薬併用あり (9 例)
便秘 ^a	1.1% (1) ^b	4.0% (1) ^b	7.1% (3) ^c	0.0% (0)
下痢	2.2% (2)	0.0% (0)	2.4% (1)	11.1% (1)
口内乾燥 ^a	3.3% (3) ^c	4.0% (1) ^b	7.1% (3) ^c	11.1% (1) ^b
膀胱炎	11.0% (10) ^c	0.0% (0)	0.0% (0)	11.1% (1)
胃腸炎	2.2% (2)	4.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
インフルエンザ	2.2% (2)	4.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
鼻咽頭炎	15.4% (14)	24.0% (6)	14.3% (6)	11.1% (1)
咽頭炎	2.2% (2)	4.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
挫傷	2.2% (2)	4.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
血中トリグリセリド増加	3.3% (3)	4.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
残尿量増加	1.1% (1) ^b	16.0% (4) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)
関節痛	2.2% (2) ^c	4.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
上気道の炎症	3.3% (3)	0.0% (0)	2.4% (1)	0.0% (0)
湿疹	1.1% (1)	4.0% (1)	4.8% (2)	0.0% (0)
発熱 ^a	0.0% (0)	4.0% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)
浮動性めまい ^a	1.1% (1) ^b	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)

発現割合（例数）

a：抗コリン作用に関する有害事象（MedDRA/J ver. 19.0 の標準検索式「抗コリン作動性症候群」の狭域検索に含まれる基本語及び「便秘」）

b：発現例のいずれも因果関係が否定されない。

c：発現例のうち一部症例で因果関係が否定されない。

以上のことから、本薬と抗コリン薬の併用効果が確認され、併用投与時の安全性に大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。008 試験延長長期試験の各群における 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量の推移では、投与 52 週まで、併用投与群では各単独投与群を上回る結果が得られており、非盲検非対照デザインで実施されたものの T302 試験でも矛盾する結果が示されていないことを考慮すると、有効性の観点から、本薬と抗コリン薬との併用による問題はないものと判断した。また、008 試験及び T302 試験における抗コリン作用に関連する事象を含め有害事象の発現割合は、本薬と抗コリン薬との併用により各薬剤の単独投与時と比較して、明らかな差異は認められておらず、併用時の安全性は臨床的に許容可能と判断した。

7.R.6 効能・効果について

申請者は、本剤の承認申請時に効能・効果を「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿、及び切迫性尿失禁」として、既承認の OAB 治療薬では明記していない「夜間頻尿」を明記したことについて、以下のように説明した。過活動膀胱診療ガイドラインにおいては、尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿及び切迫性尿失禁の 4 つの症状が OAB の構成要素とされており、過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインにおいても、OAB の疾患の概念の中で、症状症候群の構成として夜間頻尿と頻尿を個別に記載している。また、夜間頻尿診療ガイドラインにおいて、夜間頻尿は睡眠障害と密接な関連性がある治療すべき重要な症状として記載されていることから、OAB における夜間頻尿を改善することで睡眠障害が軽減され QOL の改善に資することが期待できると考え、本薬の開発にあたり T301 試験では夜

間平均排尿回数を副次評価項目に設定した。なお、OABにおける夜間頻尿の効能・効果を有する既承認の薬剤がなく、実薬を対照に夜間頻尿に対する効果を評価することは困難であったため、本薬の夜間頻尿に対する有効性の評価はプラセボ群との比較が妥当と考えた。T301試験における12週時の夜間平均排尿回数のベースラインからの変化量は表57のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で有意に大きかったことが確認されたため、夜間頻尿についても効能・効果に明記することにより、個々の患者の症状に応じた最適な治療薬を選択することが容易になると考え、本剤の効能・効果に夜間頻尿を記載することが適切と考えた。

表57 T301試験における12週時の夜間平均排尿回数のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	イミダフェナシン 0.2 mg 群
ベースライン（0週） ^a	1.41±0.87 (313)	1.37±0.85 (312)	1.36±0.85 (304)	1.40±0.84 (103)
12週評価時 ^a	0.93±0.80 (301)	0.80±0.77 (305)	0.74±0.71 (293)	0.78±0.80 (99)
変化量 ^b	-0.47 [-0.54, -0.40]	-0.58 [-0.65, -0.51]	-0.62 [-0.70, -0.55]	-0.63 [-0.74, -0.51]
変化量 ^b のプラセボ群との差	—	-0.11 [-0.21, -0.02]	-0.16 [-0.25, -0.06]	—

a：平均値±標準偏差（例数）

b：最小二乗平均値 [95%CI]（時点（週）、性別、OAB 前治療歴、切迫性尿失禁の有無、及び時点（週）と投与群の交互作用を含めた cLDA モデル）

c：ベースライン時の1日平均切迫性尿失禁回数が0でない被験者を対象とした。

機構は、以下のように考える。夜間頻尿診療ガイドラインを踏まえた夜間頻尿の治療意義に関する申請者の説明は理解できる。しかしながら、過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、2002年の国際禁制学会の定義を踏まえ、「新たな定義によると、過活動膀胱とは、尿意切迫感・頻尿・切迫性尿失禁で構成される症状症候群を呈する病的状態である。症状症候群の構成では、尿意切迫感が必須で、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うこともある。」としており、本邦で承認されたOAB治療薬の効能・効果でも、「頻尿」と「夜間頻尿」を分けて表記しない取扱いとしてきた。そのような状況下では、T301試験の夜間平均排尿回数のベースラインからの変化量（表57）の絶対値について、本薬群の成績がプラセボ群の成績を上回ったとはいえ、副次評価項目の結果でもあり、参照薬の結果も考慮すると、当該結果が既承認のOAB治療薬では明記されていない夜間頻尿について、本薬の効能・効果に明記して既承認薬との差別化を図る根拠として十分な結果であったとまでは結論できず、頻尿と切り分けて夜間頻尿を効能・効果に設定ことが妥当とは判断できない。したがって、本薬の効能・効果は、既承認のOAB治療薬と同様に設定することが適切と判断する。

以上の検討を踏まえ、機構は、申請者に本剤の効能・効果（案）を再度検討するよう求め、申請者は、効能・効果（案）を「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」に変更すると説明した。

機構は、以上の議論並びに有効性及び安全性に関する議論（7.R.2 及び 7.R.3 参照）を踏まえると、変更後の本剤の効能・効果（案）は妥当と判断した。

7.R.7 臨床的位置付けについて

申請者は、OAB治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本邦におけるOABに対する治療としては、膀胱平滑筋の異常収縮を抑制するムスカリン受容体阻害作用を有する抗コ

リン薬が広く使用されているが、口内乾燥、便秘、眼障害及び認知機能障害等の副作用を伴うこと（Br J Pharmacol 2006; 148: 565-78）、並びに排尿困難及び尿閉等の重大な副作用が希に起こることを考慮する必要がある（過活動膀胱診療ガイドライン）。一方で、膀胱平滑筋を弛緩させる β_3 アドレナリン受容体作動薬も OAB 治療に用いられるが、 β_3 アドレナリン受容体作動薬では、抗コリン作用に基づく副作用の懸念は小さい一方で、脈拍数の増加及び血圧の変動等の心血管系に対する副作用に注意する必要がある。また、既承認の β_3 アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロンは、生殖可能な年齢の患者への投与はできる限り避けること、QT 延長を生じるおそれがあること及び CYP2D6 阻害作用を有すること等の注意喚起がなされており、治療可能な患者に限られると考える。

本薬の有効性について、T301 試験の主要評価項目である 12 週時の 1 日平均排尿回数に関して、本薬 50 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され、参照薬としたイミダフェナシン群の結果と同程度であった。また、副次評価項目である 12 週時の 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数に関しても、本薬 50 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、参照薬としたイミダフェナシン群の結果と同程度であった。安全性については、T301 試験において、本薬 50 mg 群の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、抗コリン作用に関する有害事象¹⁾の発現割合は、プラセボ群、本薬 50 mg 群、本薬 100 mg 群及びイミダフェナシン群及び（以下、同順）でそれぞれ 2.4% (9/369 例)、4.1% (15/370 例)、2.4% (9/369 例) 及び 10.3% (12/117 例) であり、参照群として設定したイミダフェナシン群で高い傾向であった。また、抗コリン薬の副作用で臨床上問題となる口内乾燥及び便秘について、口内乾燥の発現割合は、本薬投与群ではイミダフェナシン群よりも少ない傾向が認められ（表 36）、便秘の発現割合は、1.1% (4/369 例)、1.6% (6/370 例)、0.8% (3/369 例) 及び 0.9% (1/117 例) と各投与群間で大きな違いは認められなかった。したがって、本薬は OAB 治療薬として広く使用されている抗コリン薬と同程度以上の有効性及び良好な安全性プロファイルを示し、特に抗コリン薬で問題となる口内乾燥等の副作用を軽減させることが可能な OAB 治療薬である。また、本薬は生殖発生毒性試験において問題となる毒性は認められていないこと（5.5 参照）、臨床上問題となる心血管系に関連する有害事象の発現リスク（7.R.3.3 参照）や薬物相互作用の発現リスクが低い（6.R.4 参照）と考えることから、生殖可能な年齢の患者や多種類の薬剤を併用する高齢の患者にも使用しやすい薬剤であると考えられる。

以上より、本薬は幅広い年齢層の OAB 患者の治療において第一選択薬と位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。T301 試験のプラセボ群との群間比較結果より、本薬 50 mg の OAB に対する有効性は示されており、既承認の OAB 治療薬との比較に関して、T301 試験からは本薬 50 mg の有効性がイミダフェナシン 0.2 mg と大きく異なる結果は示唆されていないことから、OAB の診療において必要とされる有効性は有しているものと判断する（7.R.2.1 参照）。その一方で、T301 試験において参照薬とされたイミダフェナシンは統計学的な比較対照群ではないため当該試験に基づく本薬とイミダフェナシンの位置関係についての厳密な検討には限界があること、及びイミダフェナシンとその他の既承認の抗コリン薬との有効性の位置関係は明確とはいえないことを踏まえると、本薬が既承認の抗コリン薬と同程度以上の有効性を有するとの申請者の主張は妥当とはいえない。安全性について、T301 試験の結果から、抗コリン作用に関連する有害事象のうち、口内乾燥は本薬 50 mg 群においてイミダフェナシン群より低い可能性は示唆されているが、他の事象は概ね同程度発現しており（7.3.1 参照）、T301 試験の規模を踏まえると一概に本薬が抗コリン薬と比較して良好な安全性プロファイルを有すとは判断できない。また、本薬と同じ β_3 アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロンとの有効性及び安全性に関

する位置関係については、検討可能なデータは提示されておらず、議論には限界がある。以上を踏まえると、提出された臨床試験成績からは、本薬の臨床的な位置付けについて、申請者が説明したように、現在の OAB 治療において広く使用されている抗コリン薬やミラベクロンに優先して用いる第一選択薬であると結論づけることはできず、薬理作用や薬物動態等の特徴を含めた薬剤間の差異と患者の状態を考慮して、既承認薬を含めた OAB 治療薬の中から選択されるべき薬剤のうちの一つに位置付けられるものと判断した。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について以下のように説明した。本剤の製造販売において、使用実態下における尿閉及び排尿困難等の副作用の発現状況等に重きをおいて情報収集する必要があると考えたことから、一般使用成績調査を実施する。観察期間については、臨床試験における尿閉に関連する有害事象の発現時期、及び尿閉や排尿困難は原因となる医薬品を服用してから数時間以内から数カ月後に発症する（重篤副作用疾患別対応マニュアル 尿閉・排尿困難、厚生労働省；平成 21 年 5 月）とされていることを踏まえ、主要な観察期間を 12 週間とし、本剤は長期使用が想定されることを踏まえ、12 週の時点で投与継続中であつた症例は最大 52 週間まで観察する計画とした。目標症例数については、国内第Ⅲ相試験（T301 試験及び T302 試験）において本剤投与により懸念される尿閉の発現は認められず、尿閉に関連する有害事象である排尿困難、残尿量増加及び尿流量の減少の発現割合が 0.88%（8/906 例）であつたことを踏まえ、これらの事象を一定の精度で確認可能となる症例数として、12 週以上の観察症例数 1200 例と設定した。なお、他の OAB 治療薬を参考に本薬の 1 年間の投与継続率を 14%（Can Urol Assoc J. 2015; 9: 345-50）と仮定すると、12 週以上の観察症例数の 1200 例から 52 週の時点で本剤が投与継続中である症例は 168 例と算出されるが、当該症例数を確保することにより、長期投与時の安全性について、承認時の臨床試験成績との比較が可能と考える。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の OAB における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は OAB 患者における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 7 月 31 日

申請品目

[販 売 名] ベオーバ錠 50 mg
[一 般 名] ビベグロン
[申 請 者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 9 月 29 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した、本薬の有効性、安全性、効能・効果及び臨床的位置付けに関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 下部尿路閉塞疾患合併例における抗コリン薬との併用について

専門委員より、前立腺肥大症を合併している OAB 患者で本薬と抗コリン薬を併用した場合、尿閉のリスクが増加する可能性があるため注意喚起を行う必要があるのではないかと意見が示され、機構は、以下のように説明した。前立腺肥大症を合併している OAB 患者で本薬と抗コリン薬とを併用した場合の尿閉のリスクがどの程度となるかは、各臨床試験で収集された関連情報が限られているため、現時点では不明である。一方で、OAB 患者への本薬の投与に関しては、過活動膀胱診療ガイドラインにおいて前立腺肥大症等を合併している OAB 患者に対する初期治療として α_1 アドレナリン受容体遮断薬の単独投与が推奨されていること等を踏まえ、添付文書において、「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する」旨記載して注意喚起がなされる。したがって、前立腺肥大症を合併している OAB 患者に対する本薬の投与の是非は慎重に判断がなされ、本薬と抗コリン薬の併用投与の是非は更に慎重に判断がなされるものと考えるが、当該患者への本薬の投与や本薬と抗コリン薬の併用投与の是非は尿閉のリスクも考慮して判断されるべきであること、及びそれでもなお当該患者に本薬と抗コリン薬を併用する場合には特に尿閉の発現に注意が必要であることについては、資材等により適切に医療現場に注意喚起するよう申請者に求める。

以上の機構の方針は専門委員から支持され、審査報告 (1) の「7.R.5 抗コリン薬との併用について」の項に記載した本薬と抗コリン薬の併用時の有効性及び安全性に関する機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

機構は、以上の内容について、資材等により適切に医療現場に注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.2 用法・用量について

専門委員より、T301 試験の主要な成績をみれば、本薬の用量を 50 mg とすることは妥当ではあろうが、一般に日本人より体格が大きいと考えられる外国人で日本人と比較して本薬の $C_{\max}$ や AUC が低い傾向にある（審査報告（1） 6.2.2 参照）ことを踏まえ、体重又は体格によって 50 mg では投与量不足となる可能性を考慮した増量規定を設けられるのではないかと意見が示された。これに対し機構は、本薬の曝露量は性別、年齢、腎機能及び肝機能等の影響も受ける（審査報告（1） 6.2.2 及び 6.2.4 参照）ことから体重や体格のみに基づき曝露量の多寡は決まらないこと、及び T301 試験において本薬の曝露量のデータは収集されておらず、曝露量と臨床的な効果の関係を考察できる情報が限られていることから、本申請において提出された臨床試験成績から曝露量の観点で増量効果が得られる集団を特定することは困難であり、体重又は体格による増量も含め、増量規定を設けることはできないと判断した旨説明した。以上の説明内容も含め、審査報告（1）に記載した本薬の用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 58 に示す安全性検討事項等を設定すること、表 59 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 60 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 58 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・尿閉	・なし	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 59 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動
及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供

表 60 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	OAB 患者
観察期間	12 週間（12 週時点で投与継続中であつた症例は最大 52 週間まで観察する）
予定症例数	1200 例
主な調査項目	・尿閉関連の有害事象の発現状況 ・患者背景（尿閉のリスク因子と考えられる合併症、併用薬等を含む）等

1.4 類縁物質に係る純度試験について

申請者は、以下のように説明した。原薬の類縁物質に係る純度試験について、試料溶液の調製から測定までの操作条件（時間及び温度）を検討したところ、調製時間が■分以内（室温）で、その後の測定までの保管時間が■分以内（■）であれば、*物質C から *物質A への■の影響はほとんどなく、*物質C 含量を適切に測定できたことから、これらの操作条件を純度試験の手順に規定することとした。なお、当該操作条件であっても、*物質A の測定値が実際の含量より高値となる可能性はあるが、本試験は限度試験であることから、測定値が規格値■ ■ ■ ■ ■に適合している限り実際の含量が規格値を上回ることではないため、当該操作条件下で得られた測定値を用いて規格適合性を判定することは可能と考える。以上の検討を踏まえ、*物質A が純度試験の規格値を超えて検出された原薬ロットについて改善後の手順で再測定したところ、*物質C 及び *物質A はいずれも規格に適合した。また、原薬及び製剤それぞれの長期保存試験における開始時検体の■保管品及び24カ月保存検体の■保管品について改善後の手順で再測定したところ、いずれも手順改善前と同様の結果が得られた。したがって、原薬及び製剤の品質について、再評価した範囲に関しては、改善前の手順で行われた試験の結果を基に評価することが可能であるため、原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間は、長期保存試験の実測値が得られている24カ月とする。

機構は、以下のように考える。*物質C から *物質A への■の影響を可能な限り排除するために、純度試験の手順を厳密に規定するとした申請者の対応は適切である。また、改善後の手順での測定値を踏まえて改善前の手順で実施した長期保存試験の結果を再評価した結果に基づき、原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間を24カ月とすることは妥当と判断する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	28	純度試験の手順の改善	*物質C 及び *物質A に関する純度試験の手順の改善
59	23	併用した症例が計44例（用量維持例30例、増量例14例）組み入れられた。	併用した症例が計29例（用量維持例20例、増量例9例）52週時に評価された。
59	25-26	用量維持例でそれぞれ-1.49回、-1.81回及び-0.68回、増量例で-1.95回、-2.29回及び-0.89回であり、	用量維持例でそれぞれ-1.28回、-2.08回及び-0.64回、増量例で-2.33回、-2.00回及び-0.89回であり、

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、本品目を承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当しないと判断する。

[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、成人にはビベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から投与 t 時間後までの AUC
AUC _{0-inf}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
BA	Bioavailability	生物学的利用率
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _p	Plasma clearance	血漿クリアランス
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約付き経時測定データ解析
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DEREK	Deductive Estimation of Risk from Existing Knowledge	
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%作用濃度
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
E _{max}	—	最大反応
ER	Extended release	徐放性の
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
hERG	Human ether a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
hKCN	Human potassium voltage-gated channel	ヒト電位依存性カリウムチャンネル
hNav	Human voltage-dependent sodium channel	ヒト電位依存性ナトリウムチャンネル
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography-radioactivity detection	高速液体クロマトグラフィー・放射能検出法
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH M7 ガイドライン	—	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価

		及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号）
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審査発第 0603004 号）
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma- Mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
i.v.	Intravenous	経静脈投与
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LDA	Longitudinal data analysis	経時測定データ解析
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
LSC	Liquid scintillation counting	液体シンチレーション計数法
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MED	minimal erythema dose	最小紅斑量
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH		ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸の還元型
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAB	Overactive bladder	過活動膀胱
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PET	Polyethylene terephthalate	ポリエチレンテレフタレート
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PTP	Press through packaging	—
SD ラット	Sprague-Dawley rat	—
t _{1/2}	Half-life	半減期
t _{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
UDP	Uridine diphosphate	
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoric acid P2-β-D-glucopyranuronosyl ester	5'-ウリジン二リン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
Vd _{ss}	—	定常状態における分布容積
過活動膀胱診療ガイドライン	—	過活動膀胱診療ガイドライン 第 2 版. 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会編 リッチヒルメディカル; 2015
過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン	—	「「過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について」（平成 18 年 6 月 28 日付け薬食審査発第 0628001 号）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ベオーバ錠 50 mg
本薬	—	ビベグロン

本薬 50 mg＋トルテロジン ER 4 mg	－	本薬 50 mg とトルテロジン ER 4 mg の併用投与
本薬 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg	－	本薬 100 mg とトルテロジン ER 4 mg の併用投与
夜間頻尿診療ガイドライン	－	夜間頻尿診療ガイドライン．日本排尿機能学会夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会編 ブラックウェルパブリッシング；2009