ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.2　緒言

杏林製薬株式会社

目次

2.2.1 緒言 3
2.2.2 参考文献 4

2.2.1　緒言

過活動膀胱(以下、OAB)は「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須ではない」ものとして、2002 年に国際禁制学会によって定義された [1)]。OAB は下部尿路症状のうちの蓄尿症状を呈する疾患であり、そのなかでも「突然起こる、我慢できないような強い尿意であり通常の尿意との相違の説明が困難なもの」とされる尿意切迫感が必須症状となっている。また、OAB は QOL の低下に大きく関与している疾患としても知られており、日本排尿機能学会により行われた下部尿路症状の疫学調査によると、日常生活に最も影響する症状は夜間頻尿で、続いて昼間頻尿、腹圧性尿失禁、尿意切迫感、切迫性尿失禁等が挙げられている [2)]。

OAB の有症状率は加齢とともに上昇する傾向があり、本邦の 2012 年の人口構成から 1040 万人の OAB 患者が存在すると推定されている [3)]。また、高齢化に伴い OAB 患者の更なる増加も想定され、QOL を含めた健康改善に対する OAB 治療薬の寄与は大きいものと考えられる。

現在使用されている OAB の治療法には、膀胱訓練、定時排尿、骨盤底筋訓練等の行動療法もあるが、治療の根幹をなすものは薬物療法である [2)]。これまでの薬物療法では、膀胱のムスカリン受容体を介した作用を阻害することで、副交感神経終末から放出されるアセチルコリン刺激による膀胱平滑筋の異常収縮を抑制し、OAB 症状を改善する抗コリン薬が第一選択薬として広く使用されている。しかし、ムスカリン受容体は唾液腺、腸管等をはじめ全身に存在することから、口内乾燥、便秘、眼障害、認知機能障害等の副作用を伴うことがあり [4)]、特に口内乾燥や便秘は年齢を問わず発現割合が高いことが報告されている [5)]。さらに、ムスカリン受容体阻害作用による排尿困難、尿閉等の重大な副作用が発現する可能性も考慮する必要がある [2)]。また、副作用の発現の他、効果不十分等により治療中止となることも多く、抗コリン薬の長期的な治療継続率は良好ではない [6),7)]。新規 OAB 治療薬として、これら抗コリン薬の副作用が軽減される薬剤の誕生が望まれ、膀胱平滑筋を弛緩させることにより治療効果を発揮する β_3 アドレナリン受容体作動薬のミラベグロンが、本邦で 2011 年に承認されている。

β_3 アドレナリン受容体作動薬は抗コリン薬に特徴的な副作用を回避できる可能性がある一方、β アドレナリン受容体作動薬の副作用として一般的に知られている脈拍数の増加、血圧の変動等の心血管系に対する影響を最小化しなければならない。このため、抗コリン薬及び β アドレナリン受容体作動薬に特徴的な副作用を軽減させる薬剤の開発が重要であると考えた。また、高齢者では複数の症状又は疾患を合併していることが多く、多種類の薬剤併用に伴う薬物相互作用による有害事象の増加が問題となっている [8)]。そのため、薬物相互作用が少ない治療薬を開発することで高齢の OAB 患者でも使用しやすい薬剤になるとともに、他の OAB 治療薬との併用も可能になると考えられた。そして、既存の OAB 治療薬の治療中止の主な理由が効果不十分及び副作用の発現である [6),9)]ことも踏まえ、安全性が高く、有効かつ処方選択肢の多い薬剤とすることにより、治療満足度の高い新たな OAB 治療薬の開発を目指した。

ベオーバ錠 50mg の有効成分であるビベグロン(以下、本薬)は、Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc.(以下、メルク社)よって創製され、国内では杏林製薬株式会社が開発した OAB に対する新規経口治療薬である。

本薬は強力で選択性の高い β_3 アドレナリン受容体作動薬であり、非臨床試験では、ヒト摘出膀胱平滑筋に対する弛緩作用が確認されている。また、サルに本薬を静脈内投与したところ、用量依存的に膀胱容量の増加が認められた。したがって、本薬は膀胱平滑筋を弛緩させることで蓄尿機能を亢進させることが考えられた。一方、164 種の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の作用を検討した結果、β_3 アドレナリン受容体刺激以外の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターを介した作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。薬

物相互作用試験では CYP に対する阻害及び誘導作用は認められず、毒性試験では生殖発生を含めて重篤な毒性は認められなかった。

本薬はムスカリン受容体に対する強い結合活性を示さないことから、口内乾燥や便秘等の抗コリン薬特有の副作用が軽減された OAB 治療薬になり得る。また、本薬は臨床上問題となる薬物相互作用が認められなかったことから、多種類の薬剤が併用されることが多い高齢の OAB 患者に対する貢献も大きいものと考えられる。今後も高齢化が進むとともに OAB 患者数が増大すると予想されるため、治療効果が高く、安全に使用可能な OAB 治療薬を、医療現場に新たに提供することは社会的意義があると考え臨床開発を進めた。国内の OAB 患者を対象とした第 III 相試験を実施し、有効性及び安全性が確認されたと判断したことから、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目：ベオーバ錠 50mg

効能・効果(案)：　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(案)：　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。

2.2.2　参考文献

1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U,et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002;21:167-78.
2) 過活動膀胱診療ガイドライン、第 2 版. 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編集 リッチヒルメディカル; 2015 年.
3) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. Urology. 2006; 68: 560-4.
4) Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. Br J Pharmacol. 2006; 148: 565-78.
5) Sand PK, Heesakkers J, Kraus SR, Carlsson M, Guan Z, Berriman S. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine in subjects with overactive bladder symptoms stratified by age: pooled analysis of two open-label extension studies. Drugs Aging. 2012; 29: 119-31.
6) Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. BJU Int. 2012; 110: 1767-74.
7) Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, Jumadilova Z, Alvir J, Hussein M, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. BJU Int. 2010; 105: 1276-82.
8) 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班 編集 メジカルビュー社;2015 年
9) Pindoria N, Malde S, Nowers J, Taylor C, Kelleher C, Sahai A. Persistence with mirabegron therapy for overactive bladder: A real life experience. Neurourol Urodyn. 2017; 36: 404-08.