

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第2部 CTDの概要(サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表	4
全臨床試験一覧表	7
2.5.1 製品開発の根拠	11
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類	11
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面及び臨床試験実施に関する科学的背景	11
2.5.1.3 臨床開発計画	12
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の遵守	14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	15
2.5.2.1 製剤開発及び生物学的同等性	15
2.5.2.2 食事の影響	15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.3.1 薬物動態学的な特徴	15
2.5.3.2 ビベグロンの安全性に対する PK パラメータの変動域の考察	16
2.5.3.3 内因性要因	16
2.5.3.4 外因性要因	18
2.5.3.5 薬力学作用	19
2.5.4 有効性の概括評価	20
2.5.4.1 試験デザイン	20
2.5.4.2 被験者背景	21
2.5.4.3 有効性の結果	21
2.5.4.4 部分集団における検討	25
2.5.4.5 効果の持続、耐薬性	25
2.5.4.6 有効性の結論	25
2.5.5 安全性の概括評価	26
2.5.5.1 安全性評価の概要	26
2.5.5.2 データの出典及び曝露	26
2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性	27
2.5.5.4 有害事象	27
2.5.5.5 臨床検査	31
2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	31
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下の安全性	31
2.5.5.8 薬物相互作用	32
2.5.5.9 妊娠及び授乳時の使用	32
2.5.5.10 過量投与	33
2.5.5.11 薬物乱用、離脱症状及び反跳現象	33
2.5.5.12 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	33
2.5.5.13 市販後データ	33
2.5.5.14 安全性の結論	33
2.5.6 推奨用法・用量	34
2.5.7 ベネフィットとリスクに関する結論	35
2.5.7.1 治療の背景	35

2.5.7.2	ベネフィット	36
2.5.7.3	リスク	37
2.5.7.4	ベネフィット・リスク評価	39
2.5.8	参考文献	41

表一覧

表 2.5.1-1	臨床試験一覧	14
表 2.5.7-1	主な OAB 治療薬	36

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
5-HM	5-Hydroxymethyl metabolite of tolterodine : トルテロジン 5-ヒドロキシメチル代謝物
AUC	Area under the plasma concentration-time curve : 血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after administration : 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity : 投与後 0 時間から無限時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
BA	Bioavailability : バイオアベイラビリティ(生物学的利用率)
BCRP	Breast cancer resistance protein : 乳癌耐性タンパク
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate : 環状アデノシン一リン酸
C ₂₄	Plasma concentrations at 24 hours post-dose : 投与 24 時間後の血漿中濃度
CI	Confidence interval : 信頼区間
C _{max}	Maximum observed plasma concentration : 最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450 : チトクロム P450
EE	Ethinylestradiol : エチニルエストラジオール
ER	Extended release : 徐放性の
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
FC	Film-coating : フィルムコーティング
GCP	Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GMR	Geometric mean ratio : 幾何平均比
IC ₅₀	Half maximal (50%) inhibitory concentration : 50%阻害濃度
LNG	Levonorgestrel : レボノルゲストレル
MACE	Major adverse cardiovascular events : 主要有害心血管イベント
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein : 多剤・毒性化合物排出タンパク
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version : ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	Messenger ribonucleic acid : メッセンジャー RNA
N	Number : 例数
OAB	Overactive bladder : 過活動膀胱
OAB wet	008 試験 ベースラインの 1 日平均排尿回数が 8.0 回以上、かつ 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回以上、かつ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患者 T301 及び T302 試験 ベースラインの 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回以上の患者
OAB dry	008 試験 ベースラインの 1 日平均排尿回数が 8.0 回以上、かつ 1 日平均尿意切迫感回数が 3.0 回以上、かつ 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回未満、か

略語及び専門用語	用語の説明
	つ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患者 T301 及び T302 試験 ベースラインの 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回未満の患者
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
PGI	Patient global impression : 患者の全体的な印象
P-gp	P-glycoprotein : P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetic(s) : 薬物動態
QOL	Quality of life : 生活の質
QT	QT interval on ECG, measured from beginning of QRS complex to end of T wave, representing electrical depolarization and repolarization of ventricles : 12 誘導心電図の QT 間隔、QRS 波の開始時点から T 波終末点までの長さ、心室の電気的脱分極/再分極時間を示す。
QTc	Corrected QT interval : 補正された QT 間隔
T101	KRP114V-T101(臨床試験番号)
T301	KRP114V-T301(臨床試験番号)
T302	KRP114V-T302(臨床試験番号)
t _{1/2}	Elimination half-life : 消失半減期
t _{max}	Time to reach C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間
ジルチアゼム	ジルチアゼム塩酸塩
トルテロジン 4 mg	トルテロジン ER4 mg

化合物関連用語	用語の説明
承認申請医薬品	
ビベグロン (vibegron)	化学名： (6S)-N-[4-((2S,5R)-5-[(R)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methyl]phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxamide
実対照薬、陽性対照薬、相互作用薬・被相互作用薬	
アムロジピン (amlodipine)	amlodipine besilate : アムロジピンベシル酸塩
イミダフェナシン (imidafenacin)	imidafenacin : イミダフェナシン
経口避妊薬 (EE/LNG)	ethynodiol/levonorgestrel : エチニルエストラジオール/レボノルゲスト렐
ケトコナゾール (ketoconazole)	ketoconazole : ケトコナゾール
ジゴキシン (digoxin)	digoxin : ジゴキシン
ジルチアゼム ER (diltiazem ER)	diltiazem hydrochloride extended release : 徐放性ジルチアゼム塩酸塩
ジルチアゼム IR (diltiazem IR)	diltiazem hydrochloride immediate release : 速放性ジルチアゼム塩酸塩
トルテロジン (tolterodine)	tolterodine tartrate : 酒石酸トルテロジン
プラセボ (placebo)	Placebo : プラセボ
メトプロロール (metoprolol)	metoprolol tartrate : メトプロロール酒石酸塩
モキシフロキサシン (moxifloxacin)	moxifloxacin hydrochloride : モキシフロキサシン塩酸塩

全臨床試験一覧表

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験の相 試験目的	試験デザイン	用法・用量 ^a 投与期間	対象 割付被験者数
生物薬剤学的試験				
T101 5.3.1.1-1 評価	第I相 薬物動態 安全性	非盲検 無作為化 クロスオーバー	・vibegron 50 mg 単回経口投与(空腹時、食後)	日本人 健康成人 8例
006 5.3.1.2-1 参考	第I相 薬物動態 安全性	非盲検 無作為化 クロスオーバー	・vibegron 150 mg (カプセル剤及 び錠剤) 単回経口投与	外国人 健康成人 22例
018 5.3.1.2-2 参考	第I相 薬物動態 安全性	非盲検 無作為化 クロスオーバー	・vibegron 50 mg [臨床試験用製剤 (■)及び臨床試験用製剤(■ ■)] 単回経口投与	外国人 健康成人 20例
臨床薬物動態試験				
001 5.3.3.1-1 参考	第I相 薬物動態 安全性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 複数投与期交互 連続单一投与期 用量漸増	Part1 : ・vibegron 2、5、10、20、50*、 100、150 及び 200 mg ・プラセボ 空腹時、単回経口投与 (*50 mg のみ空腹時及び食後) Part2 : ・vibegron 50 mg ・プラセボ 空腹時、単回経口投与 Part3 : ・vibegron 200、300、450 及び 600 mg ・プラセボ 空腹時、単回経口投与	外国人 健康成人 Part1 : 16 例 Part2 : 16 例 Part3 : 16 例
002 5.3.3.1-2 参考	第I相 薬物動態 安全性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	Part1 : ・vibegron 25、50、100 及び 150 mg ・プラセボ 空腹時、反復経口投与、1日1回、 14日間 Part2 : ・vibegron 100 mg ・プラセボ 空腹時、反復経口投与、1日1回、 14日間 Part3 : ・vibegron 150 mg ・プラセボ 空腹時、反復経口投与、1日1回、 28日間 Part4 : ・vibegron 200、300 及び 400 mg ・プラセボ 空腹時、反復経口投与、1日1回、 14日間 Part5 : ・vibegron 150 mg ・プラセボ 食後、反復経口投与、1日1回、 14日間 Part6 : ・vibegron 200 mg	外国人 健康成人 Part1 : 32 例 Part2 : 17 例 Part3 : 28 例 Part4 : 24 例 Part5 : 16 例 Part6 : 12 例

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験の相 試験目的	試験デザイン	用法・用量 ^a 投与期間	対象 割付被験者数
			・ プラセボ 空腹時、反復経口投与、1日1回、 7日間	
003 5.3.3.1-3 評価	第I相 薬物動態 安全性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	・ vibegron 10、50*、100、200 及 び 300 mg ・ プラセボ 空腹時、単回経口投与 (*50 mg のみ空腹時及び食後)	日本人 健康成人 19例
009 5.3.3.1-4 評価	第I相 薬物動態 安全性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	Part1： ・ vibegron 50、100 及び 200 mg ・ プラセボ 空腹時、反復経口投与、1日1回、 14日間 Part2： ・ vibegron 100 mg ・ プラセボ 空腹時、反復経口投与、1日1回、 14日間	日本人 健康成人 Part1：24例 Part2：16例
011 5.3.3.1-5 参考	第I相 薬物動態 安全性	非盲検	・ [¹⁴ C]- vibegron 100 mg 単回経口投与	外国人 健康成人 6例
013 5.3.3.3-1 参考	第I相 薬物動態 安全性	非盲検	・ vibegron 100 mg 単回経口投与	外国人 健康成人：8例 肝機能障害 者：8例
014 5.3.3.3-2 参考	第I相 薬物動態 安全性	非盲検	・ vibegron 100 mg 単回経口投与	外国人 健康成人：8例 腎機能障害 者：24例
007 5.3.3.4-1 参考	第I相 薬物動態 安全性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 クロスオーバー	[パネル1] ・ vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg ・ vibegron 100 mg + tolterodine ER プラセボ ・ tolterodine ER 4 mg + vibegron プラセボ [パネル2] ・ vibegron 150 mg + tolterodine ER 4 mg ・ vibegron 150 mg + tolterodine ER プラセボ ・ tolterodine ER 4 mg + vibegron プラセボ 反復経口投与、1日1回、7日間	外国人 健康成人 50例
010 5.3.3.4-2 参考	第I相 薬物動態 安全性	無作為化 一部盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	[パネルA] ・ vibegron 100 mg + metoprolol ・ metoprolol + vibegron プラセボ [パネルB] ・ vibegron 100 mg + amlodipine ・ amlodipine + vibegron プラセボ 反復経口投与、1日1回、7日間	外国人 健康成人 26例
015 5.3.3.4-3 参考	第I相 薬物動態 安全性	無作為化 非盲検 投与順固定	[パネル1] 第I期 ・ vibegron 100 mg(単回経口投与、	外国人 健康成人 22例

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験の相 試験目的	試験デザイン	用法・用量 ^a 投与期間	対象 割付被験者数
			<p>Day1) 第 II 期 • ketoconazole 200 mg(反復経口投与、1 日 2 回、16 日間) + vibegron 100 mg(単回経口投与、Day2) [パネル 2] 第 I 期 • vibegron 100 mg(単回経口投与、Day1) 第 II 期 • diltiazem ER 240 mg(反復経口投与、Day1、3~16) + diltiazem IR 60 mg(経口投与、1 日 3 回、Day2) + vibegron 100 mg(単回経口投与、Day2)</p>	
022 5.3.3.4-4 参考	第 I 相 薬物動態 安全性	非盲検 投与順固定	<p>第 I 期 • EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg(単回経口投与、Day1) 第 II 期 • vibegron 100 mg(反復経口投与、1 日 1 回、13 日間) + EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg (単回経口投与、Day10)</p>	外国人 健康成人 18 例
024 5.3.3.4-5 参考	第 I 相 薬物動態 安全性	非盲検 投与順固定	<p>第 I 期 • digoxin 0.25 mg(単回経口投与) 第 II 期 • vibegron 150 mg(単回経口投与、Day1) + digoxin 0.25 mg (単回経口投与、Day2) + vibegron 100 mg(反復経口投与、Day2~6)</p>	外国人 健康成人 18 例
臨床薬力学試験				
012 5.3.4.1-1 評価	第 I 相 薬力学 安全性	無作為化 二重盲検 (陽性対照は非 盲検) プラセボ対照 陽性対照 クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> • vibegron 200 及び 400 mg • moxifloxacin 400 mg(陽性対照) • プラセボ 単回経口投与	外国人 健康成人 52 例
有効性及び安全性評価に関する試験				
比較対照試験				
008 5.3.5.1-1 評価	第 IIIb 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 並行群間	ベース試験： Part1： <ul style="list-style-type: none"> • vibegron 3、15、50 及び 100 mg • tolterodine ER 4 mg • プラセボ 反復経口投与、1 日 1 回、8 週間 <ul style="list-style-type: none"> • vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg (4 週間)/ vibegron 50 mg(4 週間) 反復経口投与、1 日 1 回 Part2： <ul style="list-style-type: none"> • vibegron 100 mg • tolterodine ER 4 mg • vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg 	外国人、日本人 OAB 患者 ベース試験： 1395 例 延長長期試験：845 例

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験の相 試験目的	試験デザイン	用法・用量 ^a 投与期間	対象 割付被験者数
			<ul style="list-style-type: none"> ・ プラセボ 反復経口投与、1 日 1 回、4 週間 延長長期試験： <ul style="list-style-type: none"> ・ vibegron 50 及び 100 mg ・ tolterodine ER 4 mg ・ vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg 反復経口投与、1 日 1 回、52 週間 	
T301 5.3.5.1-2 評価	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	<ul style="list-style-type: none"> ・ vibegron 50 mg (朝:vibegron 錠 50 mg 1錠 + vibegron 錠 50 mg プラセボ 1錠 + imidafenacin 錠 0.1 mg プラセボ 1錠、夕:imidafenacin 錠 0.1 mg プラセボ 1錠) ・ vibegron 100 mg (朝:vibegron 錠 50 mg 2錠 + imidafenacin 錠 0.1 mg プラセボ 1錠、夕:imidafenacin 錠 0.1 mg プラセボ 1錠) ・ プラセボ (朝:vibegron 錠 50 mg プラセボ 2錠 + imidafenacin 錠 0.1 mg プラセボ 1錠、夕:imidafenacin 錠 0.1 mg プラセボ 1錠) ・ imidafenacin 0.2 mg(参照薬) (朝:vibegron 錠 50 mg プラセボ 2錠 + imidafenacin 錠 0.1 mg 1錠、夕: imidafenacin 錠 0.1 mg 1錠) <p>反復経口投与、12 週間*</p> <p>*観察期のプラセボ投与期間(2 週間)を除く</p>	日本人 OAB 患者 1232 例
非対照試験				
T302 5.3.5.2-1 評価	第 III 相 安全性 有効性	非盲検 非対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ vibegron 50 mg(通常用量)、100 mg(增量時用量) 反復経口投与、1 日 1 回 增量しない場合：通常用量 52 週間 增量する場合：通常用量 8 週間、增量時用量 44 週間、計 52 週間 	日本人 OAB 患者 169 例

a : 1 日投与量を示した。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

ビベグロン(以下、本剤)は、Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc.(以下、メルク社)によって創製された選択的 β_3 アドレナリン受容体作動薬である。 β_3 アドレナリン受容体はヒト膀胱平滑筋に最も多く発現しているサブタイプであり¹⁾、膀胱平滑筋の弛緩に関与している。本剤は、 β_3 アドレナリン受容体を介した膀胱平滑筋の弛緩作用によって尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿、切迫性尿失禁等の過活動膀胱(以下、OAB)症状を改善すると考えられる。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面及び臨床試験実施に関する科学的背景

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²⁾。本邦では 2005 年に日本排尿機能学会から『過活動膀胱診療ガイドライン』が発行され、OAB という疾患概念が広く定着している。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。OAB 診断の必須症状である尿意切迫感には、膀胱からの知覚亢進と中枢での情報処理の障害が関与しているが、OAB の原因の多くは特発性であり、病態生理は十分に解明されていない³⁾。また、OAB 症状の背景として潜在的な排尿筋過活動状態があるが、尿流動態検査で必ずしも検出されるものではなく、OAB の病態生理では膀胱の異常収縮よりも尿意切迫感に関連した膀胱の知覚の変化が重視されている。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³⁾。

日本の OAB 患者数について、2002 年に日本排尿機能学会が 40 歳以上を対象に大規模疫学調査を実施した。その結果、40 歳以上の OAB の有症状率は 12.4% であり、当時の人口構成から OAB 患者は 810 万人と推定された。また、OAB の有症状率は加齢とともに上昇する傾向があり、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た⁴⁾。これは、OAB 患者が 2002 年から約 230 万人増加している試算となる。また、本邦は高齢化の進展が顕著であり、2015 年 10 月時点での 65 歳以上の高齢者は 3392 万人と、総人口に占める構成比は 26.7% に達し、4 人に 1 人以上が高齢者という状況である。今後も高齢化は更に進み、2060 年には 2.5 人に 1 人に相当する 39.9% が高齢者となることが予測されている⁵⁾。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³⁾。膀胱には尿を膀胱内に貯留する蓄尿と、尿を体外に排泄する排尿の 2 つの機能があり、これらは主に交感神経系及び副交感神経系によって調節されている⁶⁾。これまでの薬物療法では、膀胱のムスカリノ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、ムスカリノ受容体は唾液腺、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⁷⁾、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⁸⁾。さらに、ムスカリノ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³⁾。これらの副作用の発現の他、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^{9), 10)}。

一方、膀胱は蓄尿時に交感神経優位となり、下腹神経終末から放出されるノルアドレナリンが

膀胱の β アドレナリン受容体を刺激することで膀胱平滑筋を弛緩させる。2000 年前後にヒト膀胱平滑筋に発現する β アドレナリン受容体のほとんどは β_3 アドレナリン受容体であることが遺伝子レベルで確認され、膀胱の機能的な弛緩において β_3 アドレナリン受容体が重要な役割を果たしていることが示された¹¹⁾。したがって、 β_3 アドレナリン受容体作動薬は膀胱平滑筋を弛緩させることにより治療効果を発揮し、口内乾燥や便秘等の副作用が少ない新規 OAB 治療薬となることが期待され、本邦では 2011 年にミラベグロンが承認されている。

前述の通り、 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、本剤の開発にあたっては、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すること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¹²⁾。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^{9), 13)}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、患者の治療満足度の高い新たな OAB 治療薬の開発を目指した。

本剤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、サルに本剤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、本剤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剤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。

本剤はムスカリ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、本剤は臨床上問題となる薬物相互作用リスクが低いことから、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。

2.5.1.3 臨床開発計画

メルク社が本剤の第 I 相試験及び日本人を含む後期第 II 相国際共同試験を実施した。その後、杏林製薬株式会社がメルク社より国内開発権を取得し、本邦で第 III 相比較試験、長期投与試験及び最終製剤薬物動態試験を実施した。

2.5.1.3.1 臨床開発の概略

本剤の臨床開発プログラムは、20[] 年よりメルク社が海外で開始した。外国人を対象に第 I 相試験(001 及び 002 試験)を実施後、日本人を対象とした第 I 相試験(003 及び 009 試験)を実施し、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを評価した。

メルク社の日本法人である MSD 株式会社は、後期第 II 相国際共同試験(008 試験)への日本の参加を検討するにあたり、ICH E5 ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族

的要因についての指針」を参考に、本疾患領域及び本剤の作用に基づき民族的要因を考察した上で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構)との医薬品[REDACTED]相談([REDACTED]、相談記録：1.13.2-1)を実施し、[REDACTED]について相談した。本治験相談での助言を踏まえ、[REDACTED]

[REDACTED]日本人及び外国人との間で問題となる外因性及び内因性要因がないことが確認されたことから、日本も 008 試験に参加した。008 試験の結果、主要評価項目の 1 日平均排尿回数に加え、副次評価項目の 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において、本剤 50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。また、安全性については本剤 50 及び 100 mg 群の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であった。さらに、日本人集団でも被験者全体集団と同様の有効性及び安全性が認められ、日本人集団と全体集団の一貫性が確認された(2.5.4 及び 2.5.5)。

また、メルク社は生物薬剤学的試験(006 及び 018 試験)、臨床薬物動態試験(マスバランス：011 試験、肝機能障害患者対象：013 試験、腎機能障害患者対象：014 試験、薬物相互作用：007、010、015、022 及び 024 試験)並びに Thorough QT/QTc 試験(012 試験)を含む臨床薬理試験を海外で実施した。

杏林製薬株式会社は、[REDACTED]総合機構との医薬品[REDACTED]相談([REDACTED]、相談記録：1.13.2-2)を実施し、[REDACTED]について確認した。本治験相談の結果を踏まえ、新たに以下の 3 つの国内臨床試験を計画し、実施した。

- (1) 日本人 OAB 患者を対象とした国内第 III 相比較試験(T301 試験)
ビベグロン 50、100 mg、プラセボ又はイミダフェナシン 0.2 mg を 12 週間投与し、本剤の有効性及び安全性を検討する。
- (2) 日本人 OAB 患者を対象とした国内長期投与試験(T302 試験)
ビベグロン 50 mg(100 mgへの增量可能)を 52 週間投与した際の安全性及び有効性を検討する。
- (3) 日本人健康成人を対象とした最終製剤薬物動態試験(T101 試験)
ビベグロン最終製剤 50 mg を空腹時及び食後に単回投与した際の薬物動態及び安全性を検討する。

2.5.1.3.2 臨床データパッケージ

本剤の臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。本剤の医薬品製造販売承認申請にあたっては、国内で実施した 3 試験すべて、後期第 II 相国際共同試験である 008 試験、海外で実施した QT/QTc 評価試験である 012 試験、海外で日本人を対象に実施した 003 試験、並びに国内外で日本人を対象に実施した 009 試験を評価資料とし、その他、海外で実施した臨床試験を参考資料とした。

表 2.5.1-1 臨床試験一覧

試験の区分	種類	評価資料	参考資料
生物薬剤学 臨床薬理	生物薬剤学試験	T101 試験(国内)	006 試験(海外) 018 試験(海外)
	健康被験者を対象とした 薬物動態試験	003 試験(海外) 009 試験(国内・海外)	001 試験(海外) 002 試験(海外)
	マスバランス試験	—	011 試験(海外)
	特殊患者集団を対象とし た薬物動態試験	—	013 試験(海外) 014 試験(海外)
	薬物相互作用試験	—	007 試験(海外) 010 試験(海外) 015 試験(海外) 022 試験(海外) 024 試験(海外)
	Thorough QT/QTc 試験	012 試験(海外)	—
有効性 安全性	後期第 II 相試験	008 試験(ベース試験)(国 内・海外)	—
	第 III 相試験	T301 試験(国内)	—
	長期投与試験	008 試験(延長長期試験)(国 内・海外) T302 試験(国内)	—

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の遵守

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発及び生物学的同等性

製剤 D(カプセル、150 mg)と製剤 G(FC 錠、50 mg×3 錠)との薬物動態を比較した結果、製剤 D に対する製剤 G の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR はそれぞれ 0.90 及び 0.94 であり、その 90% CI はそれぞれ 0.75~1.08 及び 0.87~1.00 であった。 C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR が ± 0.1 ($\pm 10\%$) の範囲内にあり、その 90% CI は 1.00 (100%) を含んでいることから、両製剤の BA は同程度であった。

製剤 G と製剤 H の各製剤について、薬物動態を比較した結果、製剤 G に対する製剤 H の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR (%) はそれぞれ 107.73 及び 100.17 であり、その 90% CI (%) はそれぞれ 87.43 ~ 132.74 及び 91.63~109.49 であった。 C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR が $\pm 10\%$ の範囲内にあり、その 90% CI は 100% を含んでいることから、両製剤の BA は同程度であった。

臨床試験で用いた製剤 H から製剤 I への処方変更水準は ■ 水準であるため、溶出試験により検討し、生物学的に同等であることが示された。

臨床試験で用いた製剤 I から申請製剤(製剤 K)への処方変更水準は ■ 水準であるため、溶出試験により検討し、生物学的に同等であることが示された(2.7.1.3.1)。

2.5.2.2 食事の影響

日本人及び外国人若年男性を対象として、ビベグロン 50 mg の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した結果、ビベグロンの薬物動態は食事の影響を受け、 C_{max} 及び AUC_{inf} は減少した。日本人被験者にビベグロンの製剤 I (最終製剤)又は製剤 B を通常食摂食後に投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時と比較してそれぞれ 42%~53% 及び 29%~35% 低下し、外国人被験者にビベグロンの製剤 B を高脂肪食摂食後に投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時と比較してそれぞれ 67% 及び 43% 低下した。したがって、ビベグロンは人種及び食事内容によらず、食後投与により C_{max} は 42%~67%、AUC は 29%~43% 低下することが示された(2.7.1.3.2)。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態学的な特徴

2.5.3.1.1 吸収に関する評価

日本人若年男性被験者にビベグロン 10~300 mg を空腹時に単回投与したときの血漿中濃度は、経口投与後速やかに上昇し、 t_{max} (中央値)は 1.0~3.0 時間で投与量によらず一定であった。 C_{max} は 6.57~1580 nmol/L、 AUC_{inf} は 0.212~13.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$ であり、いずれも投与量の増加に伴い増加した。 $t_{1/2}$ は 58.9~69.9 時間であり、投与量によらず一定であった。

ビベグロン投与後の AUC_{inf} 及び C_{max} を、10~300 mg の投与量範囲で用量比例性を解析したとき、 $\ln(\text{Dose})$ に対する $\ln(AUC_{inf})$ 及び $\ln(C_{max})$ の線形回帰分析による傾きは 1.00 を超えており、 AUC_{inf} 及び C_{max} は 10~300 mg の範囲で投与量比以上の増加を示した。

日本人若年男性及び高齢男女被験者にビベグロン 50~200 mg を空腹時に反復投与したとき、投与 7 日目には定常状態に達した。14 日間の反復投与により、 AUC_{inf} 及び C_{max} は投与 1 日目と比較して最大で 2~3 倍に上昇した。 t_{max} (中央値)は投与 1 日目(1.0~2.5 時間)と 14 日目(1.0~3.0 時間)で同様であった(2.7.2.3.1.1)。

2.5.3.1.2 分布に関する評価

In vitro で、 $[^3\text{H}]$ ビベグロンの血漿タンパク結合率を検討した結果、0.1~100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の濃度範囲で 49.6%~51.3% とほぼ一定であった。

In vitro で、 $[^3\text{H}]$ ビベグロンの血液/血漿中濃度比を求めた結果、0.1~10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の濃度範囲で 0.8

～1.0あり、濃度によらずほぼ一定の割合であった([2.7.2.3.1.2](#))。

2.5.3.1.3 代謝に関する評価

外国人を対象とした^{[14]C}ビベグロン 100 mg を単回経口投与したマスバランス試験の結果、ヒト血漿中には主に未変化体として存在し、代謝物として、酸化的代謝物(M4 及び M17)及び O-グルクロン酸抱合体(M7)が存在した。これら代謝物のうち、M7 が血漿中総放射能濃度の 10%以上を占め、血漿中の主代謝物と考えられた。ヒト尿中にも主に未変化体として存在し、代謝物として、酸化的代謝物(M3、M4 及び M6)及び O-グルクロン酸抱合体(M7)が存在した。ヒト糞中にも主に未変化体として存在し、代謝物として、酸化的代謝物(M1、M3 及び M11)が存在した。

日本人の血漿中の主要な成分は未変化体であった。代謝物として、酸化的代謝物(M17)及びグルクロン酸抱合体(O-グルクロン酸抱合体(M7)、N-カルバモイルグルクロン酸抱合体(M35)及び N-グルクロン酸抱合体(M36))が認められ、M35 は未変化体に対して 17%程度存在していた。

これらのことから、ヒト血漿中の主要な成分は未変化体であり、代謝物として酸化的代謝物(M4 及び M17)及びグルクロン酸抱合体(M7、M35 及び M36)が存在することが確認されたが、いずれの代謝物も、毒性試験等で用いた動物種で代謝を検討した *in vitro* 及び *in vivo* 試験で存在していた([2.7.2.3.1.3](#))。M7 及び M35 はビベグロンに関連するすべての物質の曝露量の 10%を超える可能性があるが、毒性学的な懸念のないグルクロン酸抱合体であった。

2.5.3.1.4 排泄に関する評価

外国人を対象とした^{[14]C}ビベグロン 100 mg を単回経口投与したマスバランス試験の結果、投与後 480 時間までに尿中に 20.3%、糞中に 59.2%、合計 79.5% の放射能が排泄された。投与後 120 時間までの尿及び糞中放射能の 92.7% 及び 91.0% が未変化体であった([2.7.2.3.1.4](#))。

2.5.3.2 ビベグロンの安全性に対する PK パラメータの変動域の考察

内因性及び外因性要因によるビベグロンの PK の変動が、ビベグロンの安全性及び忍容性に影響を与えるかを評価するために、PK パラメータ(C_{max} 及び AUC)を指標として、安全性及び忍容性に影響を与えない変動範囲を考察した。

日本人で実施したいずれの臨床試験でも、検討された最高用量で安全性及び忍容性が確認されており、C_{max} 及び AUC を臨床推奨用量投与時と比較すると、300 mg 単回投与時は 14.4 及び 10.7 倍であり、200 mg 反復投与時は 12.5 及び 7.63 倍であった。また、ビベグロンは加齢の影響により曝露量が上昇する可能性があるため、高齢者に 50 mg を投与した場合についても検討した。300 mg 単回投与時は、臨床推奨用量の曝露量(C_{max} 及び AUC)と比べて高齢男性では 7.63 及び 7.37 倍、高齢女性では 4.98 及び 5.23 倍と推察された。200 mg 反復投与時は、臨床推奨用量の曝露量(C_{max} 及び AUC)と比べて高齢男性では 6.67 及び 5.25 倍、高齢女性では 4.35 及び 3.73 倍と推察された([2.7.2.3.2](#))。よって、PK の変動範囲がこれらの範囲を超えないことを示唆するものと考えた。

なお、外国人で実施した試験成績に基づくと、QT/QTc 試験で QT 間隔に影響が認められなかつた 400 mg 単回投与時の C_{max} 及び AUC は、臨床推奨用量投与時の 20.8 倍及び 11.3 倍であり、良好な忍容性が確認されている 600 mg 単回投与及び 400 mg 反復投与時の曝露量(C_{max} 及び AUC)は、臨床推奨用量投与時の 18.0 倍以上であった([2.7.2.3.2](#))。

2.5.3.3 内因性要因

民族間差(日本人被験者と外国人被験者の比較)、加齢の影響(若年被験者と高齢被験者の比較)

及び性差の有無(高齢男性被験者と高齢女性被験者の比較)を確認するために、ビベグロンを臨床用量で 14 日間反復投与したときの日本人被験者(若年男性、高齢男性及び高齢女性)及び外国人被験者(若年男性、高齢男性及び高齢女性)の薬物動態を比較した。民族間差及び性差を考察するにあたり被験者背景を確認した結果、比較対象間で平均体重が 10 kg 以上異なっていた。したがって、民族間差及び性差の内因性要因の考察には、用量及び体重で調整した PK パラメータ(Adjusted C_{max} 及び Adjusted AUC_{0-24})も用いた。

2.5.3.3.1 民族間差

日本人及び外国人被験者にビベグロン 50 及び 100 mg を 14 日間反復投与した後の、外国人に対する日本人の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比は、それぞれ 1.05~1.99 及び 1.19~1.41 であり、日本人で曝露量が大きかった。一方、Adjusted C_{max} 及び Adjusted AUC_{0-24} を用いると、日本人/外国人の比は、それぞれ 0.87~1.69、0.95~1.19 であり、その差は小さくなつた。また、Adjusted C_{max} 及び Adjusted AUC_{0-24} の個体間のばらつきが大きく、オーバーラップしていることから、日本人と外国人の Adjusted C_{max} 及び Adjusted AUC_{0-24} には大きな違いはなく、ビベグロンの PK の民族間差は小さいと考えられた([2.7.2.3.3.1](#))。

2.5.3.3.2 加齢の影響

若年男性被験者及び高齢男性被験者にビベグロン 100 mg を 14 日間反復投与した後の、若年者に対する高齢者の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比は、日本人でそれぞれ 1.88 及び 1.45、外国人でそれぞれ 0.99 及び 1.44 であり、高齢者で曝露量が大きい傾向を示した([2.7.2.3.3.2](#))。

若年者と比較して高齢者では最大で C_{max} が 1.88 倍、 AUC_{0-24} が 1.45 倍に増加する可能性があるが、安全性及び忍容性に影響を与えないとい示唆される曝露量よりも低かった([2.5.3.2](#))。したがって、加齢による安全性及び忍容性への懸念は小さいと考えられた。

2.5.3.3.3 性差

男性被験者及び女性被験者にビベグロンを投与した後の、 C_{max} 及び AUC_{0-24} の男性に対する女性の比は、日本人に 100 mg を反復投与した後にはそれぞれ 1.53 及び 1.41、外国人に 50 mg を単回、100 mg を反復又は 150 mg を反復投与した後にはそれぞれ 1.03~1.84 及び 1.21~1.62 であり、女性で曝露量が大きかった。一方、Adjusted C_{max} 及び Adjusted AUC_{0-24} を用いると、女性/男性の比は、日本人でそれぞれ 1.17 及び 1.07、外国人でそれぞれ 0.883~1.47 及び 1.03~1.30 であり、その差は小さくなつた。また、男性及び女性の Adjusted C_{max} 及び Adjusted AUC_{0-24} の範囲はオーバーラップしており、 $t_{1/2}$ や尿中排泄に関連するパラメータについても、日本人及び外国人でも男性と女性で大きな差はないため、ビベグロンの PK の性差は小さいと考えられた([2.7.2.3.3.3](#))。

2.5.3.3.4 腎機能障害の影響

ビベグロン 100 mg を単回投与したとき、健康被験者に比べ、軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者の血漿中ビベグロンの AUC_{inf} の増加率は、それぞれ 49%、106% 及び 83%、 C_{max} の増加率は、それぞれ 96%、68% 及び 42% であり、ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の増加は、腎機能障害の重症度に相関した変化ではなかった。腎機能障害によって、ビベグロンの曝露量は最大で 2.1 倍に増加する可能性があるが、安全性及び忍容性に影響を与えないとい示唆される曝露量よりも低かった([2.5.3.2](#))。したがって、腎機能障害患者に対する安全性及び忍容性への懸念は小さいと考えられた([2.7.2.3.3.4](#))。

2.5.3.3.5 肝機能障害の影響

ビベグロン 100 mg を単回投与したとき、健康被験者に比べ、中等度の肝機能障害患者の血漿中ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の増加率は 27% 及び 35% であった。中等度以下の肝機能障害患者ではビベグロンの曝露量は最大で 1.4 倍増加する可能性があるが、安全性及び忍容性に影響を与えるないと示唆される曝露量よりも低かった(2.5.3.2)。したがって、中等度以下の肝機能障害患者に対する安全性及び忍容性への懸念は小さいと考えられた(2.7.2.3.3.5)。

2.5.3.4 外因性要因

2.5.3.4.1 *In vitro* 薬物相互作用試験

ビベグロンは主なヒト CYP 分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4)の可逆的阻害剤ではなく($IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$)、CYP3A4 の時間依存的阻害剤でもなかった。また、ビベグロンは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を増大させなかった。

ビベグロンは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用を示さなかった($IC_{50} > 100$ 又は $300 \mu\text{mol/L}$)。OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} はそれぞれ 23、36、6.54 及び $84.7 \mu\text{mol/L}$ であったが、それぞれの IC_{50} は、日本人若年男性に臨床推奨用量であるビベグロン 50 mg を 1 日 1 回反復投与したときの血漿タンパク非結合型の C_{max} (約 $0.054 \mu\text{mol/L}$) の 100 倍を超える値であった。ビベグロンは BCRP、OAT1 及び OAT3 の基質ではなかった(2.7.2.3.4.1)。

2.5.3.4.2 臨床薬物相互作用試験

2.5.3.4.2.1 ケトコナゾール及びジルチアゼムとの相互作用(CYP3A4 及び P-gp 関連)

ビベグロン 100 mg とケトコナゾールの併用投与により、ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (併用/単独) [90% CI] は、それぞれ 2.08 [1.66–2.61] 及び 2.22 [1.50–3.28] であった。ケトコナゾールのような強い CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用により、ビベグロンの曝露量は約 2 倍に上昇すると考えられた。

ビベグロン 100 mg とジルチアゼムの併用投与により、ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (併用/単独) [90% CI] は、それぞれ 1.63 [1.44–1.85] 及び 1.68 [1.41–1.99] であった。

ケトコナゾール併用による AUC_{inf} の上昇が 2 倍以上であったことから、ビベグロンは CYP3A4 及び P-gp を介した薬物動態学的相互作用の受けやすさが中程度の基質薬であると判断した。

強い CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用によって、ビベグロンの曝露量は 2.2 倍に増加したが、安全性及び忍容性に影響を与えるないと示唆される曝露量よりも低かった(2.5.3.2)。したがって、強い CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用によるビベグロンの安全性及び忍容性への懸念は小さいと考えられた(2.7.2.3.4.2.1)。

2.5.3.4.2.2 トルテロジンとの相互作用(CYP2D6 関連)

ビベグロン 100 mg とトルテロジンの反復併用投与により、ビベグロン、トルテロジン及びその活性代謝物である 5-HM の AUC₀₋₂₄ の GMR (併用/単独) [90% CI] は、それぞれ 1.08 [0.94–1.23]、1.08 [0.97–1.21] 及び 1.11 [1.06–1.17] であった。C_{max} は、それぞれ 1.03 [0.74–1.43]、1.12 [1.00–1.26] 及び 1.16 [1.03–1.31] であった。

以上の結果からビベグロンとトルテロジンの併用投与により、両薬物の薬物動態プロファイルに大きな変化は起こらないと考えられた。また、ビベグロンと CYP2D6 の基質薬物を併用した際に、ビベグロンは CYP2D6 の相互作用薬として、薬物動態学的な薬物相互作用をほとんど生じないことが示唆された(2.7.2.3.4.2.2)。

2.5.3.4.2.3 ジゴキシンとの相互作用(P-gp 関連)

ビベグロン 100 mg とジゴキシンの併用投与により、ジゴキシンの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (併用/単独) [90% CI] は、それぞれ 1.11 [1.03–1.19] 及び 1.21 [1.09–1.35] であった。

以上の結果から、ビベグロンと P-gp の基質薬物を併用した際に、ビベグロンは P-gp の相互作用薬として、薬物動態学的な薬物相互作用をほとんど生じないことが示唆された(2.7.2.3.4.2.3)。

2.5.3.4.2.4 経口避妊薬(EE 及び LNG)と相互作用

ビベグロン 100 mg と経口避妊薬(EE 及び LNG)の併用投与により、EE の AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (併用/単独) [90% CI] は、それぞれ 1.04 [1.00–1.07] 及び 0.96 [0.90–1.02]、LNG は、それぞれ 1.21 [1.13–1.30] 及び 1.18 [1.09–1.27] であった。

以上の結果から、ビベグロンは経口避妊薬である EE 及び LNG の薬物動態にほとんど影響を与えないことが示唆された(2.7.2.3.4.2.4)。

2.5.3.5 薬力学作用

2.5.3.5.1 後期第 II 相国際共同試験

日本人及び外国人 OAB 患者を対象にビベグロン 3、15、50 及び 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与した結果、投与後 1、4 及び 8 週間時の C₂₄ は投与量の増加に伴い増加し、投与開始から 1 週間でほぼ定常状態に達していた。また、3、15、50 及び 100 mg のいずれの投与群でも日本人と外国人の C₂₄ は同程度であった(2.7.2.3.5.1)。

2.5.3.5.2 Thorough QT/QTC 評価

外国人健康成人男女を対象にビベグロン 200 及び 400 mg を単回投与して、QT/QTC 評価試験を実施した結果、いずれの投与群でも QT 間隔に及ぼす影響は認められなかった。

本試験でのビベグロン 400 mg 投与時の曝露量は、日本人にビベグロン 100 mg を投与した際の曝露量と比較して高いこと、またビベグロンの薬物動態は、日本人と外国人で類似していることから、日本人にビベグロン 50 又は 100 mg 投与での QT 間隔延長リスクは低いと考えられた(2.7.2.3.5.2)。

2.5.4 有効性の概括評価

008、T301 及び T302 試験の要約を以下に示す。

なお、本項ではビベグロン 3 mg 群、15 mg 群、50 mg 群及び 100 mg 群をそれぞれ 3 mg 群、15 mg 群、50 mg 群、100 mg 群と略した。また、トルテロジン 4 mg 群、イミダフェナシン 0.2 mg 群、ビベグロン 50 mg とトルテロジン 4 mg 併用群及びビベグロン 100 mg とトルテロジン 4 mg 併用群をそれぞれトルテロジン群、イミダフェナシン群、50 mg 併用群、100 mg 併用群と略した。

2.5.4.1 試験デザイン

2.5.4.1.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

008 試験は 2 つの Part からなる多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間試験(ベース試験)、並びにこれに続く延長長期試験として計画した。

Part 1 ベース試験では、本剤の用量設定のための有効性、安全性及び忍容性の検討、並びに本剤とトルテロジンの併用投与の有効性及び安全性を確認することを目的とした。OAB 患者を対象に本剤 3、15、50、100 mg、トルテロジン 4 mg、若しくはプラセボのいずれかを 1 日 1 回 8 週間、又は本剤 50 mg とトルテロジン 4 mg との併用で 1 日 1 回 4 週間投与後に本剤 50 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与した。

Part 2 ベース試験は、Part 1 ベース試験の結果から本剤の忍容性を確認できた最大用量である 100 mg を用い、本剤 100 mg の単独投与及びトルテロジン 4 mg と併用投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的とした。OAB 患者を対象に本剤 100 mg、トルテロジン 4 mg、本剤 100 mg とトルテロジン 4 mg との併用又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間経口投与した。

Part 1 ベース試験及び Part 2 ベース試験の主要評価項目は 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量とし、副次評価項目は 1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数及び 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量とした。

Part 1 及び Part 2 共通の延長長期試験では、本剤の長期投与時の安全性を確認するため、Part 1 ベース試験又は Part 2 ベース試験を終了後に任意で参加を希望した被験者に対し、本剤 50、100 mg、トルテロジン 4 mg 又は本剤 100 mg とトルテロジン 4 mg との併用を、1 日 1 回 52 週間二重盲検下で投与した。延長長期試験の主な有効性評価項目は、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及び 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量とした。

2.5.4.1.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

T301 試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として計画した。また、本剤の臨床的位置付けを確認するための参照薬として既存の OAB 治療薬(抗コリン薬)投与群を設けた。なお、参照薬群については、本剤及びプラセボ群との解析は実施しなかった。

本剤の有効性及び安全性を検討するため、OAB 患者を対象に本剤 1 日 50、100 mg、イミダフェナシン 1 日 0.2 mg(参照薬)又はプラセボのいずれかを 1 日 2 回 12 週間経口投与した。主要評価項目は、1 日平均排尿回数の 12 週時点のベースラインからの変化量を設定した。主な副次評価項目として、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及び夜間平均排尿回数のベースラインからの各評価時点の変化量を設定した。なお、本剤 50 及び 100 mg 群では本剤を朝食後に、プラセボを夕食後に経口投与した。

2.5.4.1.3 国内長期投与試験(T302 試験)

T302 試験は、多施設共同、非盲検、非対照試験として計画した。

本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討するため、OAB 患者を対象に本剤 50 mg を

52週間経口投与した。なお、本剤 50 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与した後、治験薬の効果が不十分、かつ被験者の安全性に問題ないと治験責任医師又は治験分担医師(以下、治験責任医師等)が判断し、かつ被験者も增量を希望する場合に限り、本剤の用量を 1 日 1 回 100 mg に增量し 44 週間経口投与した(治験薬增量例)。增量しない場合は継続して 1 日 1 回 50 mg の用量でさらに 44 週間経口投与した(治験薬用量維持例)。治験薬用量維持例及び治験薬增量例のいずれの症例も食後投与とし、投与期間は合計 52 週間とした。主な有効性評価項目として、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及び夜間平均排尿回数の 0 週及び 8 週からの各評価時点の変化量を設定した。

2.5.4.2 被験者背景

008、T301 及び T302 試験の被験者背景の要約を以下に示す。

いずれの試験も群間の被験者背景に明らかな違いはなく、試験間でも 008 試験の体重を除き明らかな違いは認められなかった。なお、008 試験では女性の割合を 80%以上と規定したこと、T301 試験及び T302 試験では臨床的に問題となる下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併する患者を除外したことから、いずれの試験でも女性の組入れ割合が多くなっている。

2.5.4.2.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

008 試験の Part 1 ベース試験、Part 2 ベース試験及び延長長期試験の人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)は、各投与群の平均年齢が 55.5～60.4 歳であり、女性が 85.8%～93.9%を占めていた。また日本人の割合は 18.0%～24.5%であった。人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で特に偏りがみられなかった。有効性評価項目のベースラインは、平均排尿回数が 10.90～11.46 回、平均尿意切迫感回数が 6.13～6.99 回、平均切迫性尿失禁回数が 2.16～2.73 回、平均尿失禁回数が 2.47～3.23 回であり、いずれの群も同程度であり、明らかな違いはなかった([2.7.3.3.1.2](#))。

2.5.4.2.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

T301 試験の各投与群の平均年齢は 58.0～59.7 歳であり、女性が 89.7%～90.3%を占めていた。人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で特に偏りはみられなかった。有効性評価項目のベースラインは、平均排尿回数が 11.08～11.21 回、平均尿意切迫感回数が 3.54～3.77 回、平均切迫性尿失禁回数が 1.65～1.87 回、平均尿失禁回数が 1.81～2.12 回であり、いずれの群も同程度であり、明らかな違いはなかった([2.7.3.3.1.2](#))。

2.5.4.2.3 国内長期投与試験(T302 試験)

T302 試験の全体の平均年齢は 60.7 歳、女性の割合は 88.0%であった。治験薬用量維持例及び治験薬增量例の平均年齢は 61.5 及び 58.7 歳であり、女性の割合は 87.8%及び 88.2%であった。

全体の有効性評価項目のベースラインは、平均排尿回数が 11.29 回、平均尿意切迫感回数が 4.33 回、平均切迫性尿失禁回数が 1.77 回、平均尿失禁回数が 1.87 回であった。治験薬用量維持例及び治験薬增量例のベースラインは、平均排尿回数が 10.62 及び 12.78 回、平均尿意切迫感回数が 3.79 及び 5.56 回、平均切迫性尿失禁回数が 1.46 及び 2.46 回であった([2.7.3.3.1.2](#))。

2.5.4.3 有効性の結果

008、T301 及び T302 試験の有効性の結果の要約を以下に示す。

2.5.4.3.1 後期第Ⅱ相国際共同試験(008 試験)

008 試験の Part 1 ベース試験で無作為化された 987 例(3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用及びプラセボ群にそれぞれ 144、134、150、149、135、134 及び 141 例；以下同様)のうち、試験完了例は 936 例(138、128、143、142、128、126 及び 131 例)、試験中止例は 51 例(6、6、7、7、7、8 及び 10 例)であり、群間で大きな違いはなかった。FAS 採用例は 981 例(144、132、148、148、134、134 及び 141 例)であった。Part 1 ベース試験における 8 週時の平均排尿回数の変化量は、3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ-1.62、-1.61、-1.80、-2.07、-1.71、-2.05 及び-1.16 回であり、50、100 mg 及びトルテロジン群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0069$ 、 $p = 0.0001$ 及び $p = 0.0259$)。100 mg 群の変化量は 50 mg 群に比べ数値的に大きかった。また、本剤投与群はいずれも 1 週時よりプラセボ群を上回る減少を示し、4 週時には更に減少し 8 週時まで安定して推移した。1 週時より 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められ($p = 0.0215$)、2 週時には 50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0081$ 及び $p = 0.0102$)。その他の排尿パラメータについて、8 週時の平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量は、3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ-1.77、-2.27、-2.36、-2.83、-2.53、-2.73 及び-1.59 回であり、50、100 mg 及びトルテロジン群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0235$ 、 $p = 0.0003$ 及び $p = 0.0067$)。8 週時の平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は、3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ-1.38、-1.67、-1.80、-1.79、-1.54、-1.57 及び-1.11 回であり、15、50、100 mg 及びトルテロジン群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0028$ 、 $p = 0.0001$ 、 $p = 0.0002$ 及び $p = 0.0212$)。8 週時の平均尿失禁回数のベースラインからの変化量は、3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ-1.56、-1.85、-1.87、-1.93、-1.69、-1.83 及び-1.39 回であり、15、50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0237$ 、 $p = 0.0156$ 及び $p = 0.0065$)。100 mg 群の平均尿意切迫感回数及び平均尿失禁回数の変化量は、50 mg 群に比べ数値的に大きかった。また、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数及び平均尿失禁回数で、1 週時より 50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p < 0.05$)。

また、日本人集団の平均排尿回数、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数の 8 週時のベースラインからの変化について、被験者全体集団と同様の傾向が認められ、日本人集団と全体集団で本剤の有効性結果の一貫性が確認された。

キング健康調査票の QOL スコアの変化量は、50 mg 群で生活への影響、仕事・家の制限、身体的活動の制限、個人的な人間関係及び重症度のドメインにおいてプラセボ群に比べ統計学的に有意に改善した。100 mg 群では、個人的な人間関係のドメインを除き 50 mg 群と同様のドメインでプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

50 mg 群の有効性結果は、トルテロジン群と比較して同程度以上であった。また、100 mg 群の平均排尿回数、平均尿意切迫感回数及び平均尿失禁回数の 8 週時の変化量は 50 mg 群に比べて数値的に大きかった。

Part 2 ベース試験で無作為化された 408 例(100 mg、トルテロジン、100 mg 併用及びプラセボ群にそれぞれ 112、122、110 及び 64 例；以下同様)のうち、試験完了例は 388 例(106、118、107 及び 57 例)、試験中止例は 20 例(6、4、3 及び 7 例)であり、群間で大きな違いはなかった。FAS 採用例は 407 例(111、122、110 及び 64 例)であった。Part 2 ベース試験における 4 週時の平均排尿回数の変化量は、100 mg、トルテロジン、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ-1.91、-1.23、-2.14、及び-1.12 回であり、100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0091$)。100 mg 併用群は他のいずれの群よりも数値的に上回る変化量を示し、トルテロジン群に比べ統計

学的に有意な減少を示した($p = 0.0002$)。平均排尿回数の推移は 100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群で 1 週時からプラセボ群に比べ減少した。4 週時の平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量は、100 mg、トルテロジン、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ-2.54、-1.54、-2.81 及び-2.30 回であり、100 mg 併用群は他のいずれの群よりも数値的に上回る変化量を示し、トルテロジン群に比べて統計学的に有意な減少を示した($p < 0.0001$)。4 週時の平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は、100 mg、トルテロジン、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ-1.54、-1.25、-1.70 及び-1.33 回であり 100 mg 併用群は他のいずれの群よりも数値的に上回る変化量を示し、トルテロジン群に比べて統計学的に有意な減少を示した($p = 0.0333$)。4 週時の平均尿失禁回数のベースラインからの変化量は、100 mg、トルテロジン、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ-1.77、-1.46、-1.89 及び-1.39 回であり 100 mg 併用群は他のいずれの群よりも数値的に上回る変化量を示し、トルテロジン群に比べて統計学的に有意な減少を示した($p = 0.0432$)。

キング健康調査票の QOL スコアの変化量は、100 mg 群で生活への影響、仕事・家事の制限、身体的活動の制限、社会的活動の制限、心の問題及び重症度で、プラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

延長長期試験では、845 例(50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 223、248、240 及び 134 例；以下同様)が Part 1 ベース試験又は Part 2 ベース試験より継続して参加し、試験完了例は 660 例(175、188、187 及び 110 例)、試験中止例は 185 例(48、60、53 及び 24 例)であり、群間で大きな違いはなかった。延長長期試験における 52 週時の平均排尿回数のベースラインからの変化量は 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ-2.53、-2.77、-2.15 及び-3.25 回であり、100 mg 併用群は他のいずれの群よりも数値的に上回る変化量を示し、トルテロジン群に比べて統計学的に有意な減少を示した($p < 0.0001$)。いずれの群も平均排尿回数の減少は 52 週時まで減弱しなかった。その他の排尿パラメータについて、平均尿意切迫感回数の 52 週時のベースラインからの変化量は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ-3.11、-3.42、-2.94 及び-4.18 回であり、100 mg 併用群は他のいずれの群よりも数値的に上回る変化量を示し、トルテロジン群及び 100 mg 群に比べて統計学的に有意な減少を示した($p = 0.0004$ 及び $p = 0.0291$)。平均切迫性尿失禁回数の 52 週時のベースラインからの変化量は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ-2.20、-1.94、-2.00 及び-2.22 回であった。平均尿失禁回数の 52 週時のベースラインからの変化量は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ-2.43、-2.16、-2.21 及び-2.23 回であった。平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数及び平均尿失禁回数の減少はいずれの群も 52 週時まで減弱しなかった。延長長期試験における 52 週時のキング健康調査票の QOL スコアのベースラインからの変化量は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群で、いずれの群もすべてのドメインで改善が認められた。

2.5.4.3.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

T301 試験で無作為化された 1232 例(50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群にそれぞれ 372、372、117 及び 371 例；以下同様)のうち、試験完了例は 1188 例(361、357、112 及び 358 例)、試験中止例は 44 例(11、15、5 及び 13 例)であり、群間で大きな違いはなかった。FAS 採用例は 1224 例(370、368、117 及び 369 例)であった。

12 週時の平均排尿回数の変化量は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ-2.08、-2.03、-2.06 及び-1.21 回であり、50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。

12 週時の平均尿意切迫回数の変化量は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ-2.28、-2.44、-2.15 及び-1.77 回であり、50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有

意な減少が認められた($p = 0.0001$ 及び $p < 0.0001$)。

12週時の平均切迫性尿失禁回数の変化量は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ-1.35、-1.47、-1.51 及び-1.08 回であり、50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0015$ 及び $p < 0.0001$)。

12週時の平均尿失禁回数の変化量は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ-1.40、-1.53、-1.47 及び-1.10 回であり、50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0015$ 及び $p < 0.0001$)。

12週時の夜間平均排尿回数の変化量は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ-0.58、-0.62、-0.63 及び-0.47 回であり、50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0158$ 及び $p = 0.0012$)。

また、いずれの排尿パラメータも、50 及び 100 mg 群で 4 週時からプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p < 0.001$)。

キング健康調査票の QOL スコアの変化量は、50 mg 群で全般的健康感、生活への影響、仕事・家事の制限、身体的活動の制限、社会的活動の制限、個人的な人間関係、心の問題、睡眠・活力及び重症度のすべてのドメインでプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。100 mg 群では、全般健康感及び個人的な人間関係を除くすべてのドメインでプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

自覚的改善度の評価である PGI における有効改善(非常に良くなった、良くなつた及び少し良くなつた)の割合は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 90.8%、91.6%、88.0% 及び 76.2% であり、50 及び 100 mg 群はプラセボ群と比較して有効改善の割合が統計学的に有意に高かった(いずれも $p < 0.0001$)。著効改善(非常に良くなつた及び良くなつた)の割合は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 59.5%、62.0%、57.3% 及び 37.1% であり、50 及び 100 mg 群はプラセボ群と比較して著効改善の割合が統計学的に有意に高かった(いずれも $p < 0.0001$)。

50 mg 群の有効性結果は、イミダフェナシン群と比べて同程度以上であった。また、100 mg 群の平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数、平均尿失禁回数及び夜間平均排尿回数の変化量、並びに PGI の有効改善及び著効改善の割合は 50 mg 群に比べて数値的に大きかった。

2.5.4.3.3 国内長期投与試験(T302 試験)

T302 試験では、本剤 50 mg が 169 例に投与された。治験薬用量維持例は 118 例で、本剤 100 mg に增量された治験薬増量例は 51 例で全体の約 30% であった。

治験薬用量維持例及び治験薬増量例の 52 週時の平均排尿回数の変化量は、-2.71 及び-3.16 回、平均尿意切迫感回数の変化量は-2.91 及び-3.42 回、平均切迫性尿失禁回数の変化量は-1.55 及び-2.29 回、平均尿失禁回数の変化量は-1.61 及び-2.39 回、夜間平均排尿回数の変化量は-0.71 回及び-0.78 回であり、これらすべての評価項目でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。治験薬用量維持例の有効性は、12 週時で最大となり最終評価時の 52 週時まで減弱することなく持続した。

治験薬増量例の 12 週時(增量 4 週後)の 8 週時からの変化量は平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数、平均尿失禁回数及び夜間平均排尿回数でそれぞれ-1.32、-1.21、-0.54、-0.47 及び-0.32 回であり、すべての評価項目で 8 週からの統計学的に有意な減少が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。また、52 週時の 8 週時からの平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数、平均尿失禁回数及び夜間平均排尿回数の変化量は、それぞれ-1.31、-1.23、-0.80、-0.81 及び-0.37 回であり、すべての評価項目で 8 週からの統計学的に有意な減少が認められた($p <$

0.0001、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0004$)。治験薬増量例は、増量後の初回の有効性評価時期である 12 週時で大きな改善が認められ、その後も各排尿パラメータの変化量は最終評価時の 52 週時まで減弱することなく持続した。

キング健康調査票の QOL スコアのベースラインからの変化量は、治験薬用量維持例ではすべてのドメインで 8 週時から 52 週時まで統計学的に有意な改善が認められた。治験薬増量例では、52 週時で全般的健康感を除くすべてのドメインで統計学的に有意な改善が認められた。

自覚的改善度の評価である PGI における有効改善の割合は、治験薬用量維持例及び治験薬増量例で 92.2% 及び 88.2% であり、著効改善の割合は、治験薬用量維持例及び治験薬増量例で 74.8% 及び 62.7% であった。

本試験に登録された約 70% の症例は、本剤 50 mg で排尿パラメータ及び QOL スコアの改善が示され、長期間にわたって改善効果が認められた。また、本剤 50 mg で効果不十分と判断された症例に対して 100 mg へ増量することにより、排尿パラメータ及び QOL スコアの更なる改善が認められた。

2.5.4.4 部分集団における検討

008 試験 Part 1 ベース試験及び T301 試験の結果より、主な排尿パラメータの変化量に男女間で一定の傾向は認められず、有効性の明らかな違いは認められなかった。その他の人口統計学的な特性(年齢、体重)、ベースラインの OAB 症状(平均排尿回数及び OAB wet /dry)、OAB 前治療歴の有無に関しても同様に部分集団で明らかな違いは認められなかった。

また、T302 試験で OAB 治療薬(抗コリン薬)投与症例に対する本剤追加投与の有効性に及ぼす影響を検討した結果、抗コリン薬に本剤を併用投与した症例で、OAB 症状の改善が認められ、本剤の追加投与による効果が認められた(2.7.3.3.3)。

2.5.4.5 効果の持続、耐薬性

本剤を長期投与した 008 試験の延長長期試験及び T302 試験の結果より、本剤 50 及び 100 mg の有効性は 52 週時まで減弱することなく長期間にわたって持続した。また、本剤 50 mg を 8 週間投与後に効果不十分と判断され 100 mg に増量された被験者では、増量後に更に排尿パラメータが改善し、その変化量は 52 週時(増量後 44 週時)まで減弱しなかった(2.7.3.3.2.2)。

以上より、本剤 50 及び 100 mg の 1 日 1 回投与は耐性を生じず、効果は持続することが示唆された。

2.5.4.6 有効性の結論

臨床的有効性を評価した 3 試験の成績から、本剤の有効性に関して、次の結論が得られた。

- 本剤 50 mg は、すべての排尿パラメータでプラセボに対して統計学的に有意な改善を示し、既存の OAB 治療薬であるトルテロジン及びイミダフェナシンと同程度以上の改善を示した。特に夜間排尿回数については、ほとんどの OAB 治療薬で有意な改善が示されていないが¹⁴⁾⁻²⁰⁾、本剤はプラセボに対する統計学的に有意な改善を示した。
- 本剤 50 mg は、QOL 及び PGI においてもプラセボに対して統計学的に有意な改善を示した。
- 本剤 100 mg は、すべての排尿パラメータでプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示した。更に尿意切迫感回数、切迫性尿失禁回数、尿失禁回数、夜間排尿回数等の排尿パラメータのベースラインからの変化量、並びに PGI の有効改善及び著効改善の割合で本剤 50 mg に比べて数値的に上回る改善を示した。

- 本剤 50 及び 100 mg の有効性は、投与開始後 1 週間から速やかに認められた。
- 本剤 100 mg は、本剤 50 mg で効果不十分と判断された症例に対して 50 mg から 100 mg への增量により、增量前に比べ有効性評価項目の有意な改善を示した。
- 本剤と既存の OAB 治療薬であるトルテロジンを併用した結果、OAB 症状の改善効果の増強が確認された。また、既存の OAB 治療薬である抗コリン薬(ソリフェナシン、イミダフェナシン、フェソテロジン等)による治療にもかかわらず OAB 症状が認められる症例に対して本剤を追加投与することにより、症状の改善が認められた。
- 本剤 50 及び 100 mg による OAB 症状の改善効果は、減弱することなく長期間にわたって認められた。また、本剤 50 mg で効果不十分な場合に 100 mg へ增量された際の增量効果、抗コリン薬との併用による効果の増強及び抗コリン薬の投与で効果不十分の場合に追加投与された際の改善効果のいずれについても長期間にわたって減弱することなく持続することが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性の概要を以下に示す。

なお、本項ではビベグロン 3 mg 群、15 mg 群、50 mg 群及び 100 mg 群をそれぞれ 3 mg 群、15 mg 群、50 mg 群、100 mg 群と略した。また、トルテロジン 4 mg 群、イミダフェナシン 0.2 mg 群、ビベグロン 50 mg とトルテロジン 4 mg 併用群及びビベグロン 100 mg とトルテロジン 4 mg 併用群をそれぞれトルテロジン群、イミダフェナシン群、50 mg 併用群、100 mg 併用群と略した。

2.5.5.1 安全性評価の概要

本剤の安全性評価について、OAB 患者を対象とした 3 試験(008、T301 及び T302 試験)は、有害事象、臨床検査、バイタルを共通の評価項目とした。008 試験は心電図パラメータを評価項目に追加し、T301 試験及び T302 試験は残尿量を評価項目に追加した。

有害事象のコーディングは、MedDRA/J ver19.0 を用いた。

各安全性評価項目の詳細な評価方法は [2.7.4.1.1.3 項](#) に示す。

2.5.5.2 データの出典及び曝露

国内臨床試験及び海外臨床試験で、治験薬投与を受け、かつ投与後の安全性データを有する被験者を安全性評価対象とした。各試験の安全性解析対象被験者の総数は 3315 例であり、そのうち日本人の被験者数は 1747 例であった。

また、OAB 患者に対する本剤の安全性は、主に 008、T301 及び T302 試験の結果を用いた。臨床的安全性の解析対象集団は、008 及び T301 試験では、無作為割り付け後に治験薬投与を受け、かつ投与後の安全性データを有する被験者を対象とし、T302 試験では治験薬投与を受け、かつ投与後の安全性データを有する被験者を対象とした。

OAB 患者を対象とした各試験は試験デザインがそれぞれ異なるため、複数の試験を用いる併合解析は実施しなかった。008 試験は Part 1 ベース試験と Part 2 ベース試験を併合解析した。

008 試験の Part 1 ベース試験は 1 日 1 回 8 週間経口投与された。50 mg 併用群に割り付けられた患者は、最初の 4 週間は本剤 50 mg とトルテロジン 4 mg が 1 日 1 回併用投与され、続く 4 週間は本剤 50 mg のみ 1 日 1 回投与された。Part 2 ベース試験は 1 日 1 回 4 週間経口投与され、それぞれの延長長期試験は 52 週間投与された。ベース試験の安全性解析対象被験者数は計 1393 例であり、3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ 144、134、148、261、257、134、110 及び 205 例であった。008 試験の延長長期試験の安全性解析

対象被験者数は計 845 例であり、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 223、248、240 及び 134 例であった。

T301 試験は 1 日 1 回 12 週間経口投与された。安全性解析対象被験者数は計 1225 例であり、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 370、369、117 及び 369 例であった。

T302 試験は 1 日 1 回 52 週間経口投与された。安全性解析対象被験者数は計 167 例であり、治験薬用量維持例が 116 例、治験薬增量例が 51 例であった。

健康成人を対象にした第 I 相試験は、死亡例及びその他の重篤な有害事象のみを評価した。

2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

008、T301 及び T302 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を [2.7.4.1.3](#) 項に示す。人口統計学的特性及び他の基準値の特性に関して、投与群間で大きな違いは認められなかった。

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象

008 試験の有害事象の発現割合はベース試験の 3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ 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)、36.4%(40/110 例)及び 42.9%(88/205 例)であった。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、本剤単独投与群及びトルテロジン併用群での発現割合はプラセボ群と同程度であった。本剤単独投与群で最も発現割合の高かった有害事象は、50 mg 群の鼻咽頭炎及び尿路感染(いずれも 5.4%)、次いで 100 mg 群の頭痛(4.6%)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。なお、口内乾燥の発現割合は、トルテロジン群及びトルテロジン併用群でプラセボ群と比較し高かったが、本剤単独投与群では、いずれもプラセボ群と同程度であった。有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった。全体集団と日本人集団の有害事象の発現割合及び内容に大きな違いは認められなかった。

また、延長長期試験の有害事象の発現割合は 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 60.1%(134/223 例)、63.3%(157/248 例)、65.8%(158/240 例)及び 61.2%(82/134 例)であった。各投与群間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。本剤単独投与群で最も発現割合の高かった有害事象は 50 mg 群の尿路感染(12.1%)、次いで 100 mg 群の鼻咽頭炎(9.7%)であった。一方、トルテロジン群で最も発現割合の高かった有害事象は尿路感染(11.3%)、次いで鼻咽頭炎(8.3%)であった。トルテロジンとの併用群で最も発現割合の高かった有害事象は、100 mg 併用群の鼻咽頭炎(11.2%)、次いで 100 mg 併用群の上気道感染(6.7%)であった。各群の発現割合に大きな違いは認められなかった。なお、口内乾燥の発現割合はトルテロジン群で本剤単独投与群と比較して高かった。有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった全体集団と日本人集団の有害事象の発現割合及び内容に大きな違いは認められなかった。

T301 試験の有害事象の発現割合は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 28.1%(104/370 例)、30.4%(112/369 例)、33.3%(39/117 例)及び 27.4%(101/369 例)であり、本剤投与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、本剤投与群及びプラセボ群ではいずれも鼻咽頭炎であり、50、100 mg 及びプラセボ群でそれぞれ 8.6%(32/370 例)、9.5%(35/369 例)及び 7.3%(27/369 例)であった。次いで発現割合の高かった有害事象は、50 mg 群では膀胱炎で 2.4%(9/370 例)、100 mg 群では膀胱炎で 2.2%(8/369 例)、プラセボ群では下痢で 1.1%(4/369 例)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。イミダフェナシン群で発現割合が最も高かった有害事象は口内乾燥で 7.7%(9/117 例)と、プラセボ群の 0.5%(2/369 例)と比較し高かった。50 及び 100 mg 群の口内乾燥の発現割合は 1.4%(5/370

例)及び 0.5%(2/369 例)であり、いずれの用量もプラセボ群と同程度であった。本剤投与群で発現した有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった。

T302 試験の有害事象の発現割合は、全体、治験薬用量維持例及び治験薬増量例で 55.1%(92/167 例)、57.8%(67/116 例)及び 49.0%(25/51 例)であった。增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、治験薬用量維持例及び增量例でいずれも鼻咽頭炎であり、それぞれ 17.2%(20/116 例)及び 13.7%(7/51 例)であった。また、治験薬増量例で增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。有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった。

2.5.5.4.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.4.2.1 死亡

死亡例は第 I 相試験、008 及び T301 試験では認められず、T302 試験の治験薬投与期間中に 1 例(用量維持例)が認められた。死因は転倒による頸椎損傷であり、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された([2.7.4.2.1.2](#))。

2.5.5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

第 I 相臨床試験で重篤な有害事象は認められなかった。

008 試験の重篤な有害事象は、ベース試験の 3、50 mg、トルテロジン、50 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ 1 例 1 件、1 例 1 件、3 例 4 件、1 例 1 件及び 2 例 2 件認められた。また、延長長期試験の 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 14 例 16 件、8 例 8 件、18 例 21 件及び 1 例 1 件認められた。因果関係が否定できない重篤な有害事象は延長長期試験でのトルテロジン群の 1 例(麻痺性イレウス)のみであり、それ以外の重篤な有害事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断されている([2.7.4.2.1.3.2](#))。

T301 試験の重篤な有害事象は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 1 例 1 件、1 例 1 件、1 例 1 件及び 3 例 4 件認められたが、すべての重篤な有害事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された([2.7.4.2.1.3.3](#))。

T302 試験の重篤な有害事象は治験薬用量維持例で 5 例 5 件であり、治験薬増量例では認められなかった。治験薬用量維持例で認められた 1 例 1 件(脳梗塞)は治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。それ以外の重篤な有害事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された([2.7.4.2.1.3.4](#))。

2.5.5.4.3 その他の重要な有害事象

2.5.5.4.3.1 投与中止に至った有害事象

008 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象は、ベース試験の 3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ 3 例 3 件、4 例 4 件、2 例 2 件、6 例 6 件、4 例 4 件、3 例 3 件、3 例 5 件及び 5 例 6 件であった。また、延長長期試験の 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群で 11 例 12 件、14 例 15 件、24 例 27 件及び 7 例 10 件であった。投与中止に至った有害事象のうち、因果関係が否定できない有害事象は、ベース試験の 3 mg 群で 2 例 2 件(下痢及び膀胱痛)、15 mg 群で 4 例 4 件(便秘、頭痛、筋肉痛及び咽頭炎)、100 mg 群で 3 例 3 件(発疹、便秘及び緊張性膀胱)、50 mg 併用群で 2 例 2 件(痔核及び下痢)、100 mg 併用群で 1 例 1 件(口渴)及びプラセボ群で 3 例 3 件(頭痛、胃食道逆流性疾患及び恶心)であった。延長長期試験では 50 mg 群で 6 例 7 件(睡眠障害、恶心、疲労、口内乾燥及びそう痒症が各 1 件、心電図 QT 延長が 2 件)、100 mg 群で 7 例 7 件(疼痛、膀胱痛、上腹部痛、心室性期外収縮、気管支炎、

光線過敏性反応及び便秘)、トルテロジン群で 15 例 18 件(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、恶心、消化不良、発疹、弛緩歯、体液貯留、腹痛、錯覚、口内乾燥及び中毒性皮疹が各 1 件、末梢性浮腫が 3 件)及び 100 mg 併用群で 5 例 8 件(末梢性浮腫、口内乾燥、便秘、腹部膨満、尋麻疹、眼乾燥、上腹部痛及び回転性めまい)であった。重症度の多くは軽度又は中等度であった。

T301 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象は 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 3 例 3 件、3 例 4 件、1 例 1 件及び 2 例 2 件であった。投与中止に至った有害事象のうち、治験責任医師等により因果関係が否定できないと判断された有害事象は、50 mg 群で 3 例 3 件(浮腫、好中球数減少及び湿疹)、100 mg 群で 2 例 3 件(傾眠、肝機能異常及び血中クレアチニン増加)、イミダフェナシン群で 1 例 1 件(高血圧)及びプラセボ群で 1 例 1 件(上腹部痛)であったが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。

T302 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象は治験薬用量維持例で 6 例 6 件であり、治験薬增量例では認められなかった。投与中止に至った有害事象のうち、治験責任医師等により因果関係が否定できないと判断された有害事象は、治験薬用量維持例で 3 例 3 件(脳梗塞が 1 件及び残尿量增加 2 件)であった。重症度は脳梗塞で重度であり、残尿量增加の 2 件はいずれも軽度であった([2.7.4.2.1.4.1](#))。

2.5.5.4.3.2 減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は、T302 試験の治験薬增量例で 1 例(便秘)が認められた。治験責任医師等により因果関係が否定できないと判断された。重症度は軽度であった([2.7.4.2.1.4.2](#))。

2.5.5.4.3.3 休薬に至った有害事象

008 試験で休薬に至った有害事象はベース試験の 3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ 1 例 1 件、1 例 1 件、3 例 4 件、3 例 3 件、2 例 2 件、1 例 1 件、2 例 2 件及び 3 例 3 件に、延長長期試験の 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 10 例 13 件、9 例 12 件、11 例 12 件及び 4 例 5 件であった。休薬に至った有害事象のうち、因果関係が否定できない有害事象は、ベース試験の 100 mg 群で 1 例 1 件(胸痛)、100 mg 併用群で 1 例 1 件(口内乾燥)及びプラセボ群で 1 例 1 件(皮膚乾燥)、延長長期試験の 50 mg 群で 2 例 2 件(膀胱炎及び恶心)、100 mg 群で 2 例 2 件(膀胱痛及び上腹部痛)及び 100 mg 併用群で 3 例 3 件(便秘、排尿躊躇及び尿閉)であった。重症度の多くは軽度又は中等度であった。

T301 試験で治験薬の休薬に至った有害事象は、50 mg 群で 2 例 3 件、プラセボ群で 1 例 2 件だった。休薬に至った有害事象のうち、因果関係が否定できない有害事象は、50 mg 群の 2 例 3 件(筋骨格硬直が 1 件、便秘が 2 件)であった。重症度はいずれも中等度であった。

T302 試験で治験薬の休薬に至った有害事象は、全体で 2 例であった。增量の有無別では、治験薬用量維持例で 1 例(頭位性回転性めまい)、治験薬增量例で 1 例(そう痒症)だった。休薬に至った有害事象のうち、因果関係が否定できない有害事象は、治験薬增量例の 1 例 1 件(そう痒症)だった。重症度は中等度であった([2.7.4.2.1.4.3](#))。

2.5.5.4.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、OAB 患者特性及び本剤の薬剤特性から、心血管系、抗コリン作用、腎及び尿路障害、糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象を評価した。各有害事象の詳細な評価方法及び結果は [2.7.4.2.1.5](#) 項に示す。

008 試験ベース試験の心血管系に関する有害事象の発現割合は、3、15、50、100 mg、トルテロ

ジン、50 mg 併用群、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ 0.7%(1/144 例)、5.2%(7/134 例)、1.4%(2/148 例)、3.1%(8/261 例)、1.9%(5/257 例)、3.7%(5/134 例)、2.7%(3/110 例)及び 1.0%(2/205 例)であり、各投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかつた。008 試験延長長期試験の心血管系に関する有害事象の発現割合は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 3.6%(8/223 例)、6.5%(16/248 例)、5.4%(13/240 例)及び 5.2%(7/134 例)であり、各投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかつた。T301 試験の心血管系に関する有害事象の発現割合は 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 0.8%(3/370 例)、3.0%(11/369 例)、2.6%(3/117 例)及び 0.5%(2/369 例)であり、本剤 100 mg 群及びイミダフェナシン群で高い傾向が認められたが、因果関係が否定できない心血管系に関する有害事象の発現割合は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 0.5%(2/370 例)、0.5%(2/369 例)、1.7%(2/117 例)及び 0.3%(1/369 例)であり、各投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかつた。T302 試験の心血管系に関する有害事象の発現割合は治験薬用量維持例で 6.0%(7/116 例)、治験薬増量例で 2.0%(1/51 例)であり、治験薬を增量することによる発現割合の増加は認められなかつた。

008 試験ベース試験の抗コリン作用に関する有害事象の発現割合は、3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ 8.3%(12/144 例)、13.4%(18/134 例)、10.1%(15/148 例)、6.1%(16/261 例)、14.4%(37/257 例)、13.4%(18/134 例)、17.3%(19/110 例)及び 11.7%(24/205 例)であった。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の発現割合は、3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用、100 mg 併用及びプラセボ群で口内乾燥がそれぞれ 3.5%(5/144 例)、4.5%(6/134 例)、4.7%(7/148 例)、1.5%(4/261 例)、8.6%(22/257 例)、8.2%(11/134 例)、11.8%(13/110 例)及び 2.9%(6/205 例)、便秘がそれぞれ 3.5%(5/144 例)、4.5%(6/134 例)、4.1%(6/148 例)、0.8%(2/261 例)、1.9%(5/257 例)、4.5%(6/134 例)、3.6%(4/110 例)及び 2.4%(5/205 例)であった。トルテロジン単独投与群及びトルテロジン併用群で、口内乾燥の発現割合が高い傾向だった。便秘の発現割合は各投与群間で大きな違いは認められなかつた。008 試験延長長期試験の抗コリン作用に関する有害事象の発現割合は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 10.8%(24/223 例)、6.9%(17/248 例)、16.3%(39/240 例)及び 13.4%(18/134 例)であり、トルテロジン単独投与群及びトルテロジン併用群で発現割合が高い傾向だった。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の発現割合は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群で口内乾燥がそれぞれ 3.6%(8/223 例)、3.2%(8/248 例)、7.5%(18/240 例)及び 4.5%(6/134 例)であり、トルテロジン単独投与群及びトルテロジン併用群で高い傾向だった。便秘ではそれぞれ 0.9%(2/223 例)、2.8%(7/248 例)、3.8%(9/240 例)及び 6.7%(9/134 例)であった。T301 試験の抗コリン作用に関する有害事象の発現割合は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 4.1%(15/370 例)、2.4%(9/369 例)、10.3%(12/117 例)及び 2.4%(9/369 例)であり、イミダフェナシン群で高い傾向だった。また、口内乾燥の発現割合はイミダフェナシン群で高い傾向だが、便秘の発現割合は各投与群間で大きな違いは認められなかつた。T302 試験の抗コリン作用に関する有害事象の発現割合は治験薬用量維持例で 5.2%(6/116 例)、治験薬増量例で 13.7%(7/51 例)であり、治験薬増量例で発現割合が高い傾向だったが、因果関係が否定できない抗コリン作用に関する有害事象の発現割合は治験薬用量維持例で 4.3%(5/116 例)、治験薬増量例で 7.8%(4/51 例)であり、增量の有無別で発現割合に大きな違いは認められなかつた。

腎及び尿路障害、糖代謝及び脂質代謝異常にに関する有害事象はいずれの試験でも各投与群間で発現割合のばらつきはあったが、概して発現件数は少なく問題とすべき一定の傾向は認められなかつた。

2.5.5.5 臨床検査

008、T301 及び T302 試験では、いずれの投与群でも臨床検査値のベースラインから最終来院日までの平均値推移に関して、特筆すべき変化は認められなかった(2.7.4.3)。

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

2.5.5.6.1 バイタルサイン

008、T301 及び T302 試験では、いずれの投与群でもバイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均値の推移に関して、特筆すべき変化は認められなかった(2.7.4.4)。

2.5.5.6.2 心電図

008 試験で本剤投与後の心電図パラメータの変化量で、特に問題とすべき一定の傾向は認められなかった。本剤単独投与群で治験薬投与後に QTc 間隔の絶対値(最大値)が 500 ms を超えた症例及び QTc 間隔の変化量(最大値)が 60 ms を超えた症例は認められなかった(2.7.4.4.2.2)。

T301 試験で治験薬投与後に臨床上問題となる異常所見が認められた被験者はわずかであり、本剤投与群とプラセボ群で臨床上問題となる異常所見が認められた被験者の割合に大きな違いは認められなかった。

T302 試験で治験薬投与後に臨床上問題となる異常所見が認められた被験者はわずかであり、治験薬用量維持例と治験薬增量例で異常所見が認められた被験者の割合に大きな差は認められなかった(2.7.4.4.2.3)。

2.5.5.6.3 残尿量

T301 試験で残尿量の治験終了時(12 週又は中止時)のベースラインからの変化量は各投与群で同程度であり、増加傾向は認められなかった(2.7.4.4.3.1)。

T302 試験で残尿量の治験終了時(52 週又は中止時)のベースラインからの変化量は治験薬用量維持例及び治験薬增量例で同程度であり、いずれも増加傾向は認められなかった(2.7.4.4.3.2)。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下の安全性

2.5.5.7.1 年齢、性別及び体重

008 及び T301 試験で 65 歳未満(非高齢者)と 65 歳以上(高齢者)のいずれも、本剤投与群の有害事象の発現割合にプラセボ群との違いは認められず、年齢別の有害事象の集計で特に問題とすべき一定の傾向は認められなかった。

008、T301 及び T302 試験で、男女別の有害事象の発現割合に問題とすべき一定の傾向は認められなかった。

また、T301 及び T302 試験で、体重別の有害事象の発現割合に問題とすべき一定の傾向は認められなかった(2.7.4.5.1.1、2.7.4.5.1.2 及び 2.7.4.5.1.3)。

2.5.5.7.2 腎機能

014 試験で本剤 100 mg を単回経口投与したときの有害事象の発現割合と腎機能障害の程度に明確な関連は認められなかった。また、008、T301 及び T302 試験で本剤を投与したときの有害事象の発現割合と腎機能低下の程度に明確な関連は認められなかった(2.7.4.5.1.4)。

2.5.5.7.3 肝機能

013 試験で本剤 100 mg の単回経口投与したときの有害事象の発現割合と肝機能障害の程度に明

確な関連は認められなかった。また、008、T301 及び T302 試験で本剤を投与したときの有害事象の発現割合と肝機能低下の程度に明確な関連は認めらなかつた(2.7.4.5.1.5)。

2.5.5.7.4 前立腺肥大症患者

本剤を前立腺肥大症患者に投与したときの安全性への影響を、008 及び T302 試験で前立腺肥大症合併患者の部分集団と前立腺肥大症合併患者を除く男性患者の全体集団で評価した。いずれの試験でも本剤を投与したときの有害事象の発現割合と前立腺肥大症合併の有無別に大きな違いは認められなかつた。T301 試験では前立腺肥大症合併患者の登録はなかつた(2.7.4.5.1.6)。

2.5.5.7.5 食事の影響

本剤の曝露量は空腹時投与に比べ食後投与で減少することが示されているが(2.5.2.2)、008 試験は服薬時期を規定せずに実施し、T301 及び T302 試験では服薬時期を食後に規定して実施した。本剤を投与したときの有害事象の発現割合と服薬時期の規定の有無別に大きな違いは認められず、食事の有無が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた(2.7.4.5.2.1)。

2.5.5.7.6 蓄排尿障害に用いられる薬剤との併用

本剤と抗コリン薬を併用したときの安全性への影響は、本剤とトルテロジンの薬物相互作用を検討した海外薬物動態試験(007 試験)、本剤とトルテロジンを併用した 008 試験及び本剤とトルテロジン以外の抗コリン薬を併用した T302 試験で評価した。いずれの試験でも本剤を投与したときの有害事象の発現割合と抗コリン薬併用の有無別に大きな違いは認められなかつた。また、T302 試験の残尿量のベースラインからの変化量に関して、抗コリン薬併用例でも増加傾向は認められなかつた。本剤と抗コリン薬(種類を問わず)の併用について、安全性に大きな問題は認められなかつた。T301 試験では抗コリン薬は併用禁止薬に設定され、併用例の登録はなかつた(2.7.4.5.2.2)。

本剤と α_1 アドレナリン受容体遮断薬(α_1 受容体遮断薬)を併用したときの安全性への影響は、008 及び T302 試験で評価した。いずれの試験でも本剤を投与したときの有害事象の発現割合と α_1 受容体遮断薬併用の有無別に問題とすべき一定の傾向は認められなかつた。本剤と α_1 受容体遮断薬の併用について、安全性に大きな問題は認められなかつた。T301 試験では α_1 受容体遮断薬併用例の登録はなかつた(2.7.4.5.2.3)。

2.5.5.8 薬物相互作用

海外臨床薬理試験で、メトプロロール、アムロジピン、ケトコナゾール、ジルチアゼム、エチニルエストラジール、レボノルゲストレル及びジゴキシンとの相互作用の有無を評価した。いずれの試験でも死亡及びその他重篤な有害事象の発現は認められなかつた。また、発現した有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

いずれの薬物相互作用試験でも、本剤との併用時に安全性に大きな問題は認められなかつた(2.7.4.5.3)。

2.5.5.9 妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験で、初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児に対して、本剤による特異的な毒性又は催奇形性は認められず、無影響量及び無毒性量での高い臨床曝露量比が確認された。親動物でも一般毒性及び生殖機能に特異的又は重篤な毒性はみられなかつた(2.4.4.5)。妊娠ラットでは本剤の胎児移行が認められ、哺育中ラットでは乳汁への移行が認められたが、母体の血漿中濃度よりも

低かった(2.4.3.3 及び 2.4.3.5)。

OAB 患者を対象にした海外臨床試験及び国内臨床試験では、妊娠、授乳中又は妊娠を希望している、又は治験期間中に有効性の高い避妊法を実施することに同意が得られない女性患者は除外しているため、該当する症例はない(2.7.4.5.4)。

2.5.5.10 過量投与

008 試験のベース試験では、3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用、100 mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ 3、6、4、11、6、2、1 及び 2 例、延長長期試験では、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 7、4、1 及び 1 例、T301 試験では 50 mg 及びプラセボ群でそれぞれ 2 例及び 3 例の過量投与が報告されているが、いずれも特筆すべき有害事象は認められなかつた。また、過量投与の原因は、被験者の服薬方法の理解不足等であり、再指導で改善されている。T302 試験では、過量投与は報告されていない(2.7.4.5.5)。

健康成人を対象に実施した臨床試験で、本剤を 600 mg まで単回投与した結果、忍容性は良好であり安全性について臨床的に大きな問題は認められなかつた(2.7.6.2.4)。また、本剤を 400 mg まで 14 日間反復投与した結果、良好な忍容性が確認されている(2.7.6.2.5)。

2.5.5.11 薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

薬物乱用を評価する試験及び離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していないが、これまでに薬物乱用、離脱症状及び反跳現象に関連する事象は報告されていない(2.7.4.5.6 及び 2.7.4.5.7)。

2.5.5.12 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する試験は実施していないが、本剤は薬理学的に自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、これらの有害事象により自動車運転又は機器操作に対して影響が出たという報告はない(2.7.4.5.8)。

2.5.5.13 市販後データ

該当なし。

2.5.5.14 安全性の結論

臨床の安全性を評価した臨床試験の成績から、本剤の安全性に関して、次の結論が得られた。

- 本剤 50 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性が確認された。また、52 週まで長期間投与したときの安全性も確認された。
- 本剤 100 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、及び長期間投与したときの安全性が確認された。また、本剤 50 mg 投与時の安全性と大きな違いは認められなかつた。
- 本剤 50 mg から 100 mg へ增量したときの安全性に增量前後で大きな違いは認められなかつた。
- 心血管系、抗コリン作用、腎及び尿路障害、糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の発現割合が本剤群で顕著に高くなる傾向は認められなかつた。
- 臨床検査、バイタルサイン、心電図及び残尿量について、本剤群で特筆すべき変化は認められなかつた。
- 本剤と蓄排尿障害治療薬(抗コリン薬及び α_1 受容体遮断薬)を併用したときの安全性に大

きな問題は認められなかった。

- 症例数は少ないものの前立腺肥大症合併患者で尿閉や排尿障害など問題となる有害事象は認められなかった。
- 本剤の投与に際し、年齢、性別、体重、腎機能障害及び肝機能障害の程度、食事の影響、薬物相互作用等に関する特筆すべき注意事項は認められなかった。

2.5.6 推奨用法・用量

本剤の消失半減期が約 70 時間であったことから、用法は 1 日 1 回の経口投与が適切と考え、008、T301 及び T302 試験を 1 日 1 回投与で、加えて T301 及び T302 試験では投与条件を食後に規定し実施した結果、その有効性が確認された。また、用量に関しては、008 試験の Part 1 ベース試験及び T301 試験において、本剤 50 mg 群で排尿パラメータ(平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数、平均尿失禁回数等)の変化量でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。キング健康調査票の QOL スコアの変化量でも、複数のドメインで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た。また、50 mg 群の主要評価項目の平均排尿回数の変化量はトルテロジン又はイミダフェナシンと数値的に同程度以上であった。さらに、T302 試験で、排尿パラメータ及び QOL スコアの評価で 50 mg 投与により 52 週時まで長期間にわたって減弱することなく安定した改善が認められた。

一方、安全性について、008 及び T301 試験で本剤 50 mg を投与した際の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であり、良好な安全性が確認された。また、008 試験の延長長期試験及び T302 試験で本剤 50 mg を 52 週まで長期投与した際に、長期投与によって有害事象の発現割合が高くなる傾向及び特筆すべき新たな有害事象の発現は認められず、本剤の長期的な安全性が確認された。

以上のことより、臨床推奨用量を 50 mg とすることが適切であると考え、本剤の用法・用量は、「通常、成人にはビベグロン 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」とした。

2.5.7 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.7.1 治療の背景

2.5.7.1.1 疾患又は症状

OAB は尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常、頻尿や夜間頻尿を伴い、さらに切迫性尿失禁を伴うことも多いため、QOL の低下に大きく関与している疾患である。また、40 歳以上の日本人の OAB 有症率は 12.4%で、2012 年時点では OAB 患者は 1040 万人と推定されているが、OAB は加齢とともに有症率が上昇する疾患でもあり、高齢化が進む社会状況からも OAB 患者のさらなる増加が予想される。

2.5.7.1.2 現行の治療

OAB の治療の根幹をなすものは薬物療法である。主な OAB 治療薬を表 2.5.7-1 に示した。OAB 治療薬として最も汎用され、その有効性と安全性が確立されている薬剤は抗コリン薬であるが、治療 1 年後の服用中止率が約 86%にも及ぶという報告もあり⁸⁾、長期的な治療継続率は良好とは言えない。また、抗コリン薬の服用が中止される理由として効果不十分であることや、口内乾燥や便秘などの抗コリン作用による副作用があり⁹⁾、抗コリン薬の使用にあたり、これらを十分考慮する必要がある。2011 年に新規作用機序の薬剤として、 β_3 アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロンが本邦で承認された。ミラベグロンは、抗コリン作用に伴う口内乾燥や便秘などの副作用が比較的少なく、1 年後の治療継続率が 39%であり、各種抗コリン薬の 14%～35%に比べて長期的なアドヒアランスの向上が認められている²¹⁾。しかしながら、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、CYP2D6 阻害作用を有すること等の注意喚起がなされており²²⁾、治療可能な患者が制限されている状況である。

このように OAB に対する薬物治療は、有効性及び安全性の観点から治療満足度が必ずしも十分ではない状況である。抗コリン作用に伴う副作用が少なく既存の OAB 治療薬よりも安全性が良好で、有効性が高い新規薬剤の誕生が期待される。

表 2.5.7-1 主な OAB 治療薬

一般名	用法・用量
抗コリン薬 オキシブチニン塩酸塩	通常成人 1 回オキシブチニン塩酸塩として 2~3mg を 1 日 3 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
オキシブチニン塩酸塩(経皮吸収型製剤)	通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。
プロピベリン塩酸塩	通常、成人にはプロピベリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。 年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで增量できる。
徐放性酒石酸トルテロジンカプセル	通常、成人には酒石酸トルテロジンとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、患者の忍容性に応じて減量する。
フェソテロジンフル酸塩	通常、成人にはフェソテロジンフル酸塩として 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8mg まで增量できる。
コハク酸ソリフェナシン	通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。
イミダフェナシン	通常、成人にはイミダフェナシンとして 1 回 0.1mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして 1 回 0.2mg、1 日 0.4mg まで增量できる。
β ₃ アドレナリン受容体作動薬 ミラベグロン	通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

[各薬剤の添付文書より引用]

2.5.7.2 ベネフィット

2.5.7.2.1 OAB 症状を早期に改善し、その効果は長期的に維持される

- 008 試験の Part 1 ベース試験において、平均排尿回数のベースラインからの変化量で、50 mg 群は 2 週時よりプラセボ群に対する統計学的に有意な改善を示した。また、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数及び平均尿失禁回数の変化量で、50 mg 群は 1 週時よりプラセボ群に対する統計学的に有意な改善を示した(2.5.4.3.1)。
- T301 試験において、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数及び平均尿失禁回数のベースラインからの変化量で 4 週時より 50 mg 群のプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められ、12 週時で最大の改善を示した(2.5.4.3.2)。
- 008 試験の延長長期試験及び T302 試験において、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数及び平均尿失禁回数で 50 mg 投与により 52 週時まで長期間にわたり減弱することなく安定した改善が認められた(2.5.4.3.1 及び 2.5.4.3.3)。

2.5.7.2.2 夜間頻尿を改善する

- ほとんどのOAB治療薬で有意な改善が示されていない夜間平均排尿回数について¹⁴⁾⁻²⁰⁾、T301 試験のベースラインからの変化量は 50 mg 群のプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が 4 週時より認められ、12 週時で最大の改善を示した(2.5.4.3.2)。
- T302 試験において、夜間平均排尿回数は治験薬用量維持例で 52 週時まで長期間にわたり減弱することなく安定した改善が認められた(2.5.4.3.3)。

2.5.7.2.3 QOL を改善し、OAB 患者自身の自覚的な改善を示す

- 008 試験及び T301 試験において、キング健康調査票の複数のドメインの変化量で 50 mg 群のプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた([2.5.4.3.1](#) 及び [2.5.4.3.2](#))。
- T301 試験において、PGI の有効改善及び著効改善の割合は、50 mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意に高かった([2.5.4.3.2](#))。
- T301 試験において、PGI の有効改善割合は、50 mg 群で 90.8%と自覚的な改善が認められた患者の割合が高かった([2.5.4.3.2](#))。
- T302 試験において、PGI の有効改善割合は、治験薬用量維持例で 92.2%と自覚的な改善が認められた患者の割合が高かった([2.5.4.3.3](#))。

2.5.7.2.4 臨床推奨用量の 50 mg 投与で抗コリン薬と同程度以上の OAB 症状の改善効果を示す

- 008 試験のベース試験及び延長長期試験において、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数を含む有効性結果はトルテロジン 4 mg 群と同程度以上であった([2.5.4.3.1](#))。
- T301 試験において、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数を含む有効性結果はイミダフェナシン 0.2 mg 群と同程度以上であった([2.5.4.3.2](#))。

2.5.7.2.5 抗コリン薬との併用により、OAB 症状の更なる改善効果を示す

- 008 試験の延長長期試験において、平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数の 52 週時のベースラインからの変化量で本剤 100 mg とトルテロジン 4 mg の併用群のトルテロジン 4 mg 群に対する統計学的に有意な改善が認められた([2.5.4.3.1](#))。
- 008 試験の延長長期試験において、平均尿意切迫感回数の 52 週時のベースラインからの変化量で本剤 100 mg とトルテロジン 4 mg の併用群の本剤 100 mg 群に対する統計学的に有意な改善が認められた。平均排尿回数では、本剤 100 mg とトルテロジン 4 mg の併用群のベースラインからの変化量は本剤 100 mg 群を数値的に上回った([2.5.4.3.1](#))。
- T302 試験において、治験開始前から治験期間中にわたり抗コリン薬を服用していた症例で本剤の追加投与により 4 週時から平均排尿回数、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数の改善が認められた([2.5.4.4](#))。

2.5.7.3 リスク

2.5.7.3.1 心血管系に対する安全性へのリスクが低い

- 008、T301 及び T302 試験において、本剤群の心血管系の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であった([2.5.5.4.4](#))。また、本剤群の血圧及び脈拍数はプラセボ群と同様に大きな変動は認められなかった([2.5.5.6.1](#))。
- Thorough QT/QTc 試験(012 試験)において、本剤 400 mg までの単回投与で QTc 間隔の有意な延長は認められなかった([2.5.3.5.1](#))。
- 008 試験の心電図パラメータ解析において、本剤投与群で QTc 間隔の延長傾向は認められなかった([2.5.5.6.2](#))。

2.5.7.3.2 抗コリン薬に特徴的な有害事象の発現が少ない

- 副次的薬理試験において、本剤はムスカリーン受容体に対する強い結合活性を示さないことが確認された([2.6.2.3.1](#))。

- 008 試験のベース試験及び T301 試験において、本剤単独投与群の抗コリン薬に特徴的な有害事象の発現割合は、口内乾燥(0.5%～4.7%)、便秘(0.8%～4.5%)、霧視(0.0%～0.7%)であり、プラセボ群と同程度であった。一方、トルテロジン 4 mg 群及びイミダフェナシン 0.2 mg 群におけるこれらの有害事象の発現割合は、口内乾燥(7.7%～8.6%)、便秘(0.9%～1.9%)、霧視(0.0%～0.4%)であり、口内乾燥の発現割合はプラセボ群及び本剤単独投与群に比べ高かった([2.5.5.4.4](#))。

2.5.7.3.3 腎機能障害患者における安全性へのリスクが低い

- 014 試験において、有害事象発現割合と腎機能障害の程度に明確な関連は認められなかった([2.5.5.7.2](#))。また、健康被験者と比べた場合の本剤の AUC_{inf} 及び C_{max} の増加は腎機能障害の重症度に相關した変化は認められず、腎機能障害による本剤の曝露量は最大で 2.1 倍に増加する可能性があるが、安全性及び忍容性に影響を与えるないと示唆される曝露量よりも低く、本剤は腎機能障害患者への安全性及び忍容性の懸念は小さいと考えられた([2.5.3.3.4](#))。
- 008 試験、T301 試験及び T302 試験において腎機能低下の程度と有害事象の発現内容に大きな違いは認められなかった([2.5.5.7.2](#))。

2.5.7.3.4 肝機能障害患者における安全性へのリスクが低い

- 013 試験において、有害事象発現割合と肝機能障害の程度に明確な関連は認められなかった([2.5.5.7.3](#))。また、健康被験者と比べた場合の中等度以下の肝機能障害患者の本剤の AUC_{inf} 及び C_{max} は最大で 1.4 倍に増加する可能性があるが、安全性及び忍容性に影響を与えるないと示唆される曝露量よりも低く、本剤は中等度以下の肝機能障害患者への安全性及び忍容性の懸念は小さいと考えられた([2.5.3.3.5](#))。
- 008、T301 及び T302 試験において、肝機能低下の程度と有害事象の発現内容に大きな違いは認められなかった([2.5.5.7.3](#))。

2.5.7.3.5 抗コリン薬との併用における安全性へのリスクが低い

- 008 及び T302 試験において、有害事象発現割合と抗コリン薬併用の有無に明確な関連は認められず、本剤と抗コリン薬の長期併用時の安全性に大きな問題は認められなかった([2.5.5.7.6](#))。
- T302 試験の本剤と抗コリン薬の併用例において、残尿量の 52 週時のベースラインからの変化量に特筆すべき変化は認められなかった([2.5.5.7.6](#) 及び [2.7.4.5.2.2](#))。本剤と抗コリン薬の併用例で残尿量増加による中止例が 2 例認められているが、いずれの症例も排尿困難等の自覚症状は伴わず、程度は軽度だった([2.7.4.5.2.2](#))。
- 007 試験において、本剤とトルテロジン 4 mg との併用の有無で有害事象発現割合に大きな違いは認められなかった([2.5.5.7.6](#))。本剤とトルテロジンの併用投与により、両薬剤の薬物動態プロファイルに大きな変化は起こらないと考えられた([2.5.3.4.2.2](#))。

2.5.7.3.6 前立腺肥大症患者における安全性へのリスクが低い

- 008 及び T302 試験において、前立腺肥大症合併の有無別で有害事象の発現内容に大きな違いは認められなかった([2.5.5.7.4](#))。また、α₁受容体遮断薬併用患者集団の有害事象の発現割合に特に問題とすべき一定の傾向は認められず、安全性に大きな問題は認められなかった([2.5.5.7.6](#))。

- 008、T301 及び T302 試験において、尿閉や排尿困難等の有害事象はほとんど認められなかつた([2.5.5.4.4](#))。
- T301 及び T302 試験の残尿量のベースラインからの変化量に関して、臨床的に重要な変化又は問題とすべき一定の傾向は認められなかつた([2.5.5.6.3](#))。

2.5.7.3.7 高齢者における安全性へのリスクが低い

- 009 及び 002 試験において、健康男性若年者及び高齢者に本剤を 14 日間反復投与した後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、若年者と比較して高齢者ではそれぞれ最大で 1.88 倍及び 1.45 倍に増加する可能性があるが、安全性及び忍容性に影響を与えるないと示唆される曝露量よりも低く、加齢による安全性及び忍容性の懸念は小さいと考えられた([2.5.3.3.2](#))。
- 008 及び T301 試験において、年齢が 65 歳未満(非高齢者)と 65 歳以上(高齢者)のいずれも、本剤投与群の有害事象の発現割合にプラセボ群との違いは認められず、年齢別の有害事象の集計で特に問題とすべき一定の傾向は認められなかつた ([2.5.5.7.1](#))。

2.5.7.3.8 薬物相互作用の発現リスクが低い

- 015 試験の結果、強い CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用による本剤の曝露量は 2.2 倍に増加したが、安全性及び忍容性に影響を与えるないと示唆される曝露量よりも低く、本剤との併用時の安全性及び忍容性の懸念は小さいと考えられた([2.5.3.4.2.1](#))。なお、CYP3A4 及び P-gp 誘導剤との併用により本剤の曝露量が低下する可能性があるが、安全性及び忍容性に影響を与えないと考えられた。
- 007 及び 024 試験の結果、CYP2D6 及び P-gp 基質を併用した際に、本剤は CYP2D6 及び P-gp 基質の相互作用薬として、薬物動態学的な薬物相互作用をほとんど生じないことが示唆された([2.5.3.4.2.2](#) 及び [2.5.3.4.2.3](#))。

2.5.7.3.9 生殖系に対する安全性へのリスクが低い

- 生殖発生毒性試験において、初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児に対して、本剤による特異的な毒性又は催奇形性は認められず、無影響量及び無毒性量での高い臨床曝露量比が確認された。親動物でも一般毒性及び生殖機能に特異的又は重篤な毒性はみられなかつた。したがって、本剤投与が生殖発生毒性に対し、影響を及ぼす懸念は小さいと考えられた([2.4.4.5](#))。
- 008、T301 及び T302 試験は、生殖可能な年齢の男女を含む患者を対象に実施したが、本剤単独投与群において、MedDRA/J の器官別大分類で「生殖系および乳房障害」に属する因果関係が否定できない有害事象の発現は認められていない([2.7.4.2.1.1](#))。

2.5.7.4 ベネフィット・リスク評価

臨床試験成績から本剤 50 mg 投与により、排尿回数、尿意切迫感回数、切迫性尿失禁回数等の排尿パラメータはいずれもプラセボに対して統計学的に有意な改善が示された。これらのベースラインからの変化量はイミダフェナシン又はトルテロジンと同程度以上であり、50 mg 投与は、既存の抗コリン薬と同程度以上の OAB 症状の改善作用を有すると考えられた。また、キング健康調査票及び PGI による評価でも、50 mg 投与でプラセボ投与に対して統計学的に有意な改善効果が認められた。特に PGI の有効改善割合が 50 mg 投与で 90.8% とほとんどの被験者で OAB 症状の改善が実感されていることが確認された。以上のことから、本剤を投与した患者で確認された OAB 症状の有意な改善により、QOL の改善及び患者自身の自覚的な改善が確認され、本剤に

による OAB 症状の改善には臨床的に意義があると考えられた。

安全性について、本剤 50mg を投与した際の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であり、良好な安全性が確認された。特に抗コリン薬に特徴的な有害事象の一つである口内乾燥の発現割合は、抗コリン薬の投与群に比べて低かった。また、有害事象の発現割合と抗コリン薬併用の有無との間に明確な関連は認められず、本剤と抗コリン薬の併用で長期の安全性に大きな問題は認められなかった。50mg 群の心血管系の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、また、 β アドレナリン受容体作動薬の副作用として知られる血圧及び脈拍数のベースラインからの大きな変動及び QTc 間隔の延長傾向は認められず、心血管系に対する安全性へのリスクが低いと考えられた。さらに、薬物相互作用試験の結果より、相互作用薬及び被相互作用薬のいずれの観点からも、薬物相互作用による安全性へのリスクが低いと考えられた。以上のことから、本剤を投与した患者での安全性リスクは長期間にわたって低く、また他剤との併用による安全性リスクの増加の可能性は低いと考えられた。

本剤は 1 日 1 回 50 mg の投与で既存の OAB 治療薬と同様の治療効果が得られることが期待される。一方、安全性及び忍容性は長期間にわたり良好であった。既存の OAB 治療薬の服用中止の主な理由は効果不十分及び副作用であり^{9), 13)}、本剤 50 mg は患者自身の自覚的な改善を伴った有効性が確認され、安全性も良好であることから、既存の OAB 治療薬で問題となっている長期的なアドヒアラנסの改善が可能と考えられた。また、本剤は生殖発生毒性試験で生殖器、生殖機能、初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児への特異的又は重篤な毒性が認められなかつたこと及び心血管系に対する安全性へのリスクが低いことから、年齢を問わず幅広い OAB 患者に、より安全に使用可能な薬剤になり得ると考えられた。さらに、本剤は臨床上問題となる薬物相互作用の発現リスクも低いことから、複数の症状や疾患を抱える傾向があるために多種類の薬剤を併用するケースが多い高齢者にとっても使用しやすく、高齢化が進む中、高齢者を中心とした OAB 治療に対する本剤の寄与は大きいものと期待される。本剤の有効性及び安全性プロファイルより、本剤は OAB 患者の治療満足度の向上に大きく貢献できるものと考えられる。

以上から、本剤 50 mg 1 日 1 回投与による明らかなリスクはなく、十分なベネフィットが得られると考えられることから、本剤は OAB 治療の第一選択になるとえた。

なお、ベネフィットとリスクを考慮し、下記事項を添付文書に反映させることにより、OAB 患者に対する本剤の適切な使用が可能と考えられた。

- 治験薬の投与条件を食後投与と定めた T301 試験と定めなかつた 008 試験で同様に有効性が認められたが、T301 及び T302 試験の投与条件を食後に設定して実施し、日本人データの多くが食後投与の結果であることを考慮し、「用法・用量」は食後に経口投与すると記載した。
- 中等度の肝機能障害を有する外国人被験者を対象とした 013 試験の結果から、中等度以下の肝機能障害患者への投与に関し、安全性及び忍容性の懸念は小さいと考えられた。しかしながら、高度の肝機能障害のある OAB 患者への使用経験がなく安全性が確立されていないことから、「慎重投与」に「高度の肝機能障害のある患者」を記載した。
- β アドレナリン受容体作動薬の副作用として、脈拍数の増加や血圧の変動等の心血管系に関する事象が知られており、類薬及び他のカテコラミン製剤の添付文書で種々の注意喚起がなされている。本剤の心血管系に対する安全性へのリスクは小さいと考えられるが、重篤な心疾患を有する患者に対しての使用経験はなく安全性が確立されていないことから、「慎重投与」に「重篤な心疾患のある患者」を記載した。

- 生殖発生毒性試験で、初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児に対して、本剤による特異的な毒性又は催奇形性は認められず、無影響量及び無毒性量での高い臨床曝露量比が確認された。親動物でも一般毒性及び生殖機能に特異的又は重篤な毒性はみられなかつた。したがつて、本剤投与が生殖発生毒性に対し、影響を及ぼす懸念は低いと考えられたが、妊婦及び授乳婦への使用経験がなく安全性が確立されていないことから、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみの投与とする旨を記載した。また、妊娠ラットでは本剤の胎児移行が認められ、哺育ラットでは、乳汁中への移行が認められていることから、授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させる旨を記載した。
- 小児への使用経験がなく安全性が確立されていないことから、「小児等への投与」に安全性は確立していない(使用経験がない)旨を記載した。

2.5.8 参考文献

- 1) Yamaguchi O, Chapple CR. Beta₃-adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn*. 2007; 26: 752-6. [資料番号 5.4-1]
- 2) 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. [資料番号 5.4-2]
- 3) 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 リッヂヒルメディカル; 2015年.
- 4) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology*. 2006; 68: 560-4. [資料番号 5.4-3]
- 5) 平成27年度高齢化の状況及び高齢社会対策の実施状況. 平成28年版高齢社会白書. 2015;1:2-6 [資料番号 5.4-4]
- 6) Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9: 453-66. [資料番号 5.4-5]
- 7) 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. [資料番号 5.4-6]
- 8) 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. [資料番号 5.4-7]
- 9) Wagg A, Compton G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int*. 2012; 110: 1767-74. [資料番号 5.4-8]
- 10) 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. [資料番号 5.4-9]
- 11) Yamaguchi O. β_3 -adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology*. 2002; 59: 25-9. [資料番号 5.4-10]
- 12) 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 [資料番号 5.4-11]

- 13) 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.
[資料番号 5.4-12]
- 14) バップフォー錠 10、バップフォー錠 20、バップフォー細粒 2%審査報告書. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 平成 21 年 11 月 11 日
- 15) ベシケア錠 2.5 mg、ベシケア錠 5 mg 申請資料概要
- 16) デトルシトールカプセル 2 mg、デトルシトールカプセル 4 mg 申請資料概要
- 17) ウリトス錠 0.1 mg/ステープラ錠 0.1 mg 申請資料概要
- 18) トビエース錠 4 mg、トビエース錠 8 mg 申請資料概要
- 19) ネオキシテープ 73.5 mg 申請資料概要
- 20) ベタニス錠 25 mg、ベタニス錠 50 mg 申請資料概要
- 21) Wagg A, Franks B, Ramos B, Berner T. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. *Can Urol Assoc J*. 2015; 9: 343-50.
[資料番号 5.4-13]
- 22) ベタニス錠 25 mg ベタニス錠 50 mg 添付文書. 2016 年 3 月改訂(第 9 版). アステラス製薬株式会社