

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部 CTD の概要(サマリー)

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表	4
2.7.1.1 背景及び概観	5
2.7.1.1.1 製剤開発の概要	5
2.7.1.1.2 臨床試験に用いた製剤の関連性の概略	7
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の概要	8
2.7.1.1.4 分析法及び試験方法の概要	8
2.7.1.1.4.1 濃度測定法のバリデーション	8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	11
2.7.1.2.1 各製剤の溶出比較	11
2.7.1.2.1.1 製剤 H と製剤 I	11
2.7.1.2.1.2 製剤 I と製剤 K	13
2.7.1.2.2 海外生物学的同等性試験(006 試験、5.3.1.2-1)	13
2.7.1.2.3 海外生物学的同等性試験(018 試験、5.3.1.2-2)	14
2.7.1.2.4 最終製剤薬物動態試験(T101 試験、5.3.1.1-1)	15
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	17
2.7.1.3.1 各製剤の比較	17
2.7.1.3.2 食事の影響	17
2.7.1.4 付録	18

表一覧

表 2.7.1.1-1 開発した硬カプセル剤の処方一覧	5
表 2.7.1.1-2 開発したフィルムコーティング錠の処方一覧	6
表 2.7.1.1-3 申請製剤の処方一覧	6
表 2.7.1.1-4 生物薬剤学的特性を評価した臨床試験の一覧	8
表 2.7.1.1-5 国内臨床試験の血漿中ビベグロン濃度測定法のバリデーション	8
表 2.7.1.1-6 血漿及び前処理試料中ビベグロンの安定性(試験番号: [REDACTED])	9
表 2.7.1.1-7 血漿及び前処理試料中ビベグロンの安定性(試験番号: DM-956)	9
表 2.7.1.1-8 血漿及び前処理試料中ビベグロンの安定性(試験番号: BP-0004)	9
表 2.7.1.1-9 血漿及び前処理試料中ビベグロンの安定性(試験番号: [REDACTED])	10
表 2.7.1.1-10 尿中ビベグロン濃度測定法のバリデーション	10
表 2.7.1.1-11 尿及び前処理試料中ビベグロンの安定性(試験番号: DM-957)	10
表 2.7.1.2-1 製剤 H と製剤 I の溶出率の比較	11
表 2.7.1.2-2 製剤 I と製剤 K の溶出率の比較	13
表 2.7.1.2-3 投与スケジュール	14
表 2.7.1.2-4 外国人若年男性被験者にカプセル及び FC 錠を投与した時の PK パラメータ	14
表 2.7.1.2-5 外国人若年男性被験者にカプセル及び FC 錠を投与した時の PK パラメータの比較	14
表 2.7.1.2-6 投与スケジュール	14
表 2.7.1.2-7 外国人成人男女被験者に製剤 G 及び製剤 H を投与した時の PK パラメータ	15
表 2.7.1.2-8 外国人成人男女被験者に製剤 G 及び製剤 H を投与した時の PK パラメータの比較	15
表 2.7.1.2-9 投与スケジュール	15

表 2.7.1.2-10	日本人若年男性被験者に製剤 I を空腹時又は食後に単回投与した時の PK パラメータ	16
表 2.7.1.2-11	日本人若年男性被験者に製剤 I を空腹時又は食後に単回投与した時の PK パラメータの比較	16
表 2.7.1.3-1	ビベグロンの PK に対する食事の影響 (若年男性被験者)	17
表 2.7.1.4-1	ビベグロンと併用投与された薬剤のヒト血漿中濃度測定法のバリデーション結果	18
表 2.7.1.4-2	血漿及び前処理試料中トルテロジンの安定性(試験番号: 45147HEN)	18
表 2.7.1.4-3	血漿及び前処理試料中 5-HM の安定性(試験番号: 45147HEN)	18
表 2.7.1.4-4	血漿及び前処理試料中 EE の安定性(試験番号: 75066AEKE)	19
表 2.7.1.4-5	血漿及び前処理試料中 LNG の安定性(試験番号: 75056PLC)	19
表 2.7.1.4-6	血漿及び前処理試料中ジゴキシンの安定性(試験番号: QLW2)	19

図一覧

図 2.7.1.1-1	臨床試験に用いた製剤及び申請製剤の関連性の概略	7
図 2.7.1.2-1	製剤 H と製剤 I の平均溶出曲線(試験液: pH 1.2)	11
図 2.7.1.2-2	製剤 H と製剤 I の平均溶出曲線(試験液: pH ■)	12
図 2.7.1.2-3	製剤 H と製剤 I の平均溶出曲線(試験液: pH 6.8)	12
図 2.7.1.2-4	製剤 H と製剤 I の平均溶出曲線(試験液: 水)	12
図 2.7.1.2-5	製剤 I と製剤 K の平均溶出曲線(試験液: pH 6.8)	13
図 2.7.1.2-6	日本人若年男性被験者に製剤 I を空腹時又は食後に単回投与した時の血漿中ビベグロン濃度推移(平均値±標準偏差)	16

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 AUC ₀₋₂₁₆	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 or 216 hours after administration : 投与後 0 時間から 24 又は 216 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)
BHA	Butylated hydroxyanisole : ブチルヒドロキシアニソール
CI	Confidence interval : 信頼区間
C _{max}	Maximum observed plasma concentration : 最高血漿中濃度
EE	Ethinylestradiol : エチニルエストラジオール
FC	Film-coating : フィルムコーティング
GCV	Geometric coefficient of variation : 幾何変動係数
GM	Geometric mean : 幾何平均値
GMR	Geometric mean ratio : 幾何平均比
ISR	Incurred sample re-analysis (定量値の再現性確認のため、異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること)
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification : 定量下限
LNG	Levonorgestrel : レボノルゲストレル
MK-4618	ビベグロンの旧治験成分記号
N	Number : 例数
OTC	Over-the-counter : 一般薬
PK	Pharmacokinetic(s) : 薬物動態
QC	Quality control : 品質管理
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
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)

2.7.1.1 背景及び概観

ビベグロン（化学名：(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)は、ヒト β_3 アドレナリン受容体選択的作動薬であり、過活動膀胱に対する新規経口治療薬として米国メルク社が創製し、後期第 II 相臨床試験まで進め、杏林製薬株式会社が第 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。

本剤の申請製剤は、ビベグロン 50 mg を含有する FC 錠である。

2.7.1.1.1 製剤開発の概要

臨床試験で使用した治験製剤及び申請製剤の処方、使用した臨床試験番号を表 2.7.1.1-1～表 2.7.1.1-3 に示す。硬カプセル剤である製剤 A (1 mg)、製剤 B (10 mg)、製剤 C (100 mg) 及び製剤 D (150 mg) は、第 I 相臨床試験に用いた。その後、FC 錠である製剤 E (3 mg)、製剤 F (15 mg) 及び製剤 G (50 mg) を開発し、第 II 相試験を実施した。製剤 G (50 mg) は、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ことが確認された。そこで、[REDACTED] [REDACTED] 製剤 H (50 mg) を開発した。[REDACTED] を目的に、[REDACTED] 色の FC 錠である製剤 H (50 mg) から [REDACTED] 色の FC 錠に処方変更した製剤 I (50 mg) 及び製剤 J (100 mg) を開発した。第 I 相臨床試験(024 試験)では、この製剤 I (50 mg) 及び製剤 J (100 mg) を用いた。国内第 III 相比較試験(T301 試験)、国内長期投与臨床試験(T302 試験)及び最終製剤薬物動態試験(T101 試験)では、製剤 I (50 mg) を用いた。申請製剤は、[REDACTED] [REDACTED] ために、製剤 I に [REDACTED] FC 錠である製剤 K (50 mg) とした。

表 2.7.1.1-1 開発した硬カプセル剤の処方一覧

製剤	製剤 A	製剤 B	製剤 C	製剤 D
含量	1 mg	10 mg	100 mg	150 mg
ビベグロン				
結晶セルロース				
クロスカルメロースナトリウム				
ステアリン酸マグネシウム				
(合計)				
カプセル	1 個	1 個	1 個	1 個
		001	001	
		002	002	
臨床試験番号	001	003	003	006
	002	007	007	
		009	009	

單位：mg

[3.2.P.2.2 を改変]

表 2.7.1.1-2 開発したフィルムコーティング錠の処方一覧

製剤	製剤 E	製剤 F	製剤 G	製剤 H	製剤 I	製剤 J
含量	3 mg	15 mg	50 mg	50 mg	50 mg	100 mg
ビベグロン	3	15	50	50	50	100
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						
(小計)						
(合計)						
臨床試験番号	008	008	004 006 008 010 012 013 014 015 018 022	018	024 T301 T302 T101	024

単位 : mg

[3.2.P.2.2 を改変]

表 2.7.1.1-3 申請製剤の処方一覧

製剤	製剤 K (申請製剤)
含量	50 mg
ビベグロン	50
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	
(小計)	
乳糖水和物	
ヒプロメロース	
酸化チタン	
トリアセチン	
法定色別表 1	
黄色三二酸化鉄	
カルナウバロウ	
(合計)	

単位 : mg

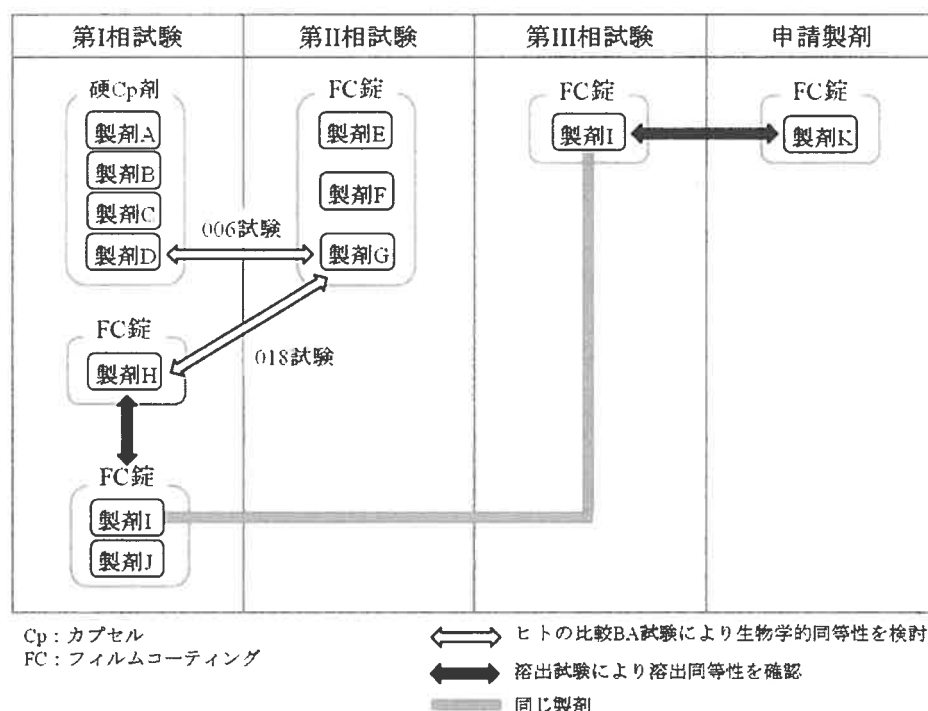
[3.2.P.2.2 を改変]

2.7.1.1.2 臨床試験に用いた製剤の関連性の概略

臨床試験に用いた製剤及び申請製剤の関連性の概略を図 2.7.1.1-1 に示す。

各製剤の開発段階での生物学的同等性評価は、ヒトのバイオアベイラビリティ試験及び溶出試験により検討した。製剤 D (硬カプセル剤) から製剤 G (FC 錠) への変更は、ヒトの比較バイオアベイラビリティ試験より、生物学的同等性を検討した。製剤 G () から製剤 H () への変更は、ヒトの比較バイオアベイラビリティ試験より、生物学的同等性を検討した。製剤 H (50 mg) から製剤 I (50 mg) への変更は、「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 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 3) を参考として評価した。処方変更水準が 水準であるため、溶出試験による溶出挙動の同等性を確認した。同様に、製剤 I から申請製剤である製剤 K への変更は、処方変更水準が 水準であるため、溶出試験による溶出挙動の同等性を確認した。

図 2.7.1.1-1 臨床試験に用いた製剤及び申請製剤の関連性の概略



2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の概要

健康成人を対象にしたビベグロンの生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.1-4 に示す。

表 2.7.1.1-4 生物薬剤学的特性を評価した臨床試験の一覧

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 例数
生物薬剤学的試験				
T101 5.3.1.1-1 評価	第1相 最終製剤の食事の影響	非盲検 無作為化 クロスオーバー	・ vibegron 50 mg (製剤 I) 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1相 比較バイオアベイラ ビリティ試験	非盲検 無作為化 クロスオーバー	・ vibegron 150 mg (製剤 D (カプセル) 及び製剤 G (FC 錠)) 単回経口投与	外国人 健康成人 22 例
018 5.3.1.2-2 参考	第1相 比較バイオアベイラ ビリティ試験	非盲検 無作為化 クロスオーバー	・ vibegron 50 mg (製剤 G 及び製剤 H) 単回経口投与	外国人 健康成人 20 例

a: 1 日投与量を示す。

2.7.1.1.4 分析法及び試験方法の概要

2.7.1.1.4.1 濃度測定法のバリデーション

2.7.1.1.4.1.1 血漿中濃度測定法

血漿中ビベグロン濃度測定法は内標準物質を用いた LC-MS/MS 法であり、検量線濃度範囲は、0.2～ ng/mL (0.45～ nmol/L)である。血漿中ビベグロン濃度測定法のバリデーション結果一覧を表 2.7.1.1-5 に、血漿中ビベグロンの安定性結果を表 2.7.1.1-6～表 2.7.1.1-9 に示す。本法は測定内及び測定間で実試料の測定に十分な真度及び精度を有し、目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることを確認した。また、ビベグロンは、各条件下で分析する期間まで安定であることを確認した。さらに、ISR を実施し、定量値の再現性を確認した。

表 2.7.1.1-5 国内臨床試験の血漿中ビベグロン濃度測定法のバリデーション

試験番号 (CTD 番号)	前処理法	内標準 物質	濃度範囲 (ng/mL)	日内再現性		日間再現性		対象の 臨床試験
				真度(%)	精度(%)	真度(%)	精度(%)	
 (5.3.1.4-1)	除タンパク	[¹³ C ₆] ビベグロン	0.2- 	 	 	 	 	T101
DM-956 (5.3.1.4-2)	除タンパク	[² H ₆] ビベグロン	0.2- 	 	 	 	 	001、002 003、006 007、009 011
BP-0004 (5.3.1.4-4)	除タンパク	[¹³ C ₆] ビベグロン	0.2- 	 	 	 	 	012、013
 (5.3.3.4-2)	除タンパク	[² H ₆] ビベグロン	0.2- 	 	 	 	 	008、010 015、018

表 2.7.1.1-6 血漿及び前処理試料中ビベグロンの安定性(試験番号:)

安定性項目	保存温度	期間	安定性(残存率, %)	
			ng/mL	ng/mL
血漿試料中安定性	室温	時間	105.2	101.9
	°C	日間	99.4	100.2
	°C	日間	100.8	98.3
凍結融解	°C/室温	サイクル	98.9	98.7
	°C/室温	サイクル	98.2	97.1
前処理試料の安定性	°C	時間	100.8	86.9

[5.3.1.4-1 Table 13、Table 14、Table 15、Table 16 及び Table 17 を改変]

表 2.7.1.1-7 血漿及び前処理試料中ビベグロンの安定性(試験番号: DM-956)

安定性項目	保存温度	期間	安定性(変化率 ^b : %)		
			ng/mL	ng/mL	ng/mL
血漿試料中安定性	室温	時間	0.0	-2.1	-0.6
	°C	日間	0.0	2.4	4.2
	°C で 箇月後、°C で	日間	0.0	5.5	7.0
凍結融解	°C/室温	サイクル	2.1	-1.2	-1.3
前処理試料の安定性	°C	日間	3.4	-2.2	-1.9
OTC 薬の影響 ^a	-	-	-2.4 ^c	-	-

a: QC 血漿に

の血漿中ビベグロン濃度を与える影響

b: 調製濃度に対する変化率

c: QC 血漿に対する spiked QC 血漿の Peak Area Ratio の変化率

[5.3.1.4-2 Table 5、Table 6、Table 8 及び Table 11、5.3.1.4-5 Table 1 及び 5.3.3.4-3 16.1.11.1 Bioanalytical Report. Appendix 3 “QC Stability Determination of MK-4618 for 13 Months at -20°C” の Table 1 を改変]

表 2.7.1.1-8 血漿及び前処理試料中ビベグロンの安定性(試験番号: BP-0004)

安定性項目	保存温度	期間	安定性(残存率, %)	
			ng/mL	ng/mL
血漿試料中安定性	室温	時間	106.0	107.6
	°C	日間	102.0	102.3
	°C	日間	103.3	103.4
凍結融解	°C/室温	サイクル	107.2	105.5
前処理試料の安定性	°C	時間	96.2	100.1
OTC 薬の影響 ^a	-	-	-1.5 ^b	-

a: QC 血漿に

の血漿中ビベグロン濃度を与える影響

b: QC 血漿に対する spiked QC 血漿の Peak Area Ratio の変化率

[5.3.1.4-4 Table 3、Table 6b 及び Table 7 を改変]

表 2.7.1.1-9 血漿及び前処理試料中ビベグロンの安定性(試験番号: [REDACTED])

安定性項目	保存温度	期間	安定性(変化率 ^b : %)		
			ng/mL	ng/mL	ng/mL
血漿試料中安定性	室温	時間	1.7	1.2	-1.4
凍結融解	°C 室温	サイクル	3.3	0.6	-2.6
前処理試料の安定性	°C	時間	1.7	7.1	5.3
OTC 薬の影響 ^a	-	-	-0.5 ^c	-	-

a: QC 血漿に

[REDACTED] の血漿中ビベグロン濃度を与える影響

b: 調製濃度に対する変化率

c: QC 血漿に対する spiked QC 血漿の Peak Area Ratio の変化率

[5.3.3.4-2 16.1.11.1 Bioanalytical Study Report Appendix 2 の Table 5、Table 6、Table 8 及び Table 10 を改変]

2.7.1.1.4.1.2 尿中濃度測定法

尿中ビベグロン濃度測定法は内標準物質を用いた LC-MS/MS 法であり、検量線濃度範囲は、20 ~ [REDACTED] ng/mL (45 ~ [REDACTED] nmol/L) である。尿中ビベグロン濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1.1-10 に、尿中ビベグロンの安定性結果を表 2.7.1.1-11 に示す。本法は測定内及び測定間で実試料の測定に十分な真度及び精度を有し、目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることを確認した。また、ビベグロンは、各条件下で分析する期間まで安定であることを確認した。

表 2.7.1.1-10 尿中ビベグロン濃度測定法のバリデーション

試験番号 (CTD 番号)	前処理法	内標準 物質	濃度範囲 (ng/mL)	日内再現性		日間再現性		対象の 臨床試験
				真度(%)	精度(%)	真度(%)	精度(%)	
DM-957 (5.3.1.4-3)	除タンパク	[² H ₆] ビベグロン	20-[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	001、002 003、009 011、014

表 2.7.1.1-11 尿及び前処理試料中ビベグロンの安定性(試験番号: DM-957)

安定性項目	保存温度	期間	安定性(変化率 ^c : %)			
			ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL
尿中安定性 ^a	室温	時間	-	101.8 ^a	100.0 ^a	100.5 ^a
	°C で [REDACTED] 箇月後、[REDACTED] °C で 6 箇月間		-	101 ^a	106 ^a	105 ^a
凍結融解	°C 室温	サイクル	-	-3.9	0.7	-1.0
前処理試料の安定性	°C	日間	-	-3.1	2.6	-0.8
OTC 薬の影響 ^b	-	-	-3.0 ^d	-	-	-

a: 理論濃度に対する割合(残存率: %)

b: QC 尿に

[REDACTED] 尿中ビベグロン濃度を与える影響

c: 調製濃度に対する変化率

d: QC 尿に対する spiked QC 尿の Peak Area Ratio の変化率

[5.3.1.4-3 Table 5、Table 6、Table 8 及び Table 11 及び 5.3.1.4-6 Table 1 を改変]

2.7.1.1.4.1.3 薬剤併用試験で使用した分析法

ビベグロンと併用投与された薬剤及びその代謝物(トルテロジン、トルテロジン代謝物(5-HM)、EE、LNG 及びジゴキシン)のヒト血漿中濃度は、バリデートされた分析法により測定した。分析法の詳細と、真度及び精度を含めたバリデーション結果の一覧を 2.7.1.4 付録に示す。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 各製剤の溶出比較

2.7.1.2.1.1 製剤Hと製剤I

各製剤の *in vitro* 溶出試験の要約を表 2.7.1.2-1 に、各試験液の平均溶出曲線を図 2.7.1.2-1～図 2.7.1.2-4 に示す。各臨床試験に用いた処方変更の製剤間の平均溶出率を比較した結果、pH 1.2、pH 4.5 及び pH 6.8 の試験液でいずれも 15 分以内に 80%以上溶出した。また、水を試験液として用いた場合は、15 分以内に 80%以上溶出しなかったことから、15 分後及び 30 分後の 2 時点の平均溶出率を比較した。その結果、2 時点とも製剤 I の平均溶出率が製剤 H の平均溶出率 80%の範囲にあった。以上より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

表 2.7.1.2-1 製剤 H と製剤 I の溶出率の比較

溶出試験条件		比較時点 (分)	ビバグロンの平均溶出率(%)		結果 d
方法	試験液 の種類		標準製剤	試験製剤	
			製剤 H	製剤 I	
パドル法 毎分 50 回転 試験液 900 mL	pH 1.2 ^a				適
	pH ^b				適
	pH 6.8 ^c				適
	水				適

a: 日本薬局方(JP16)溶出試験第1液

b:

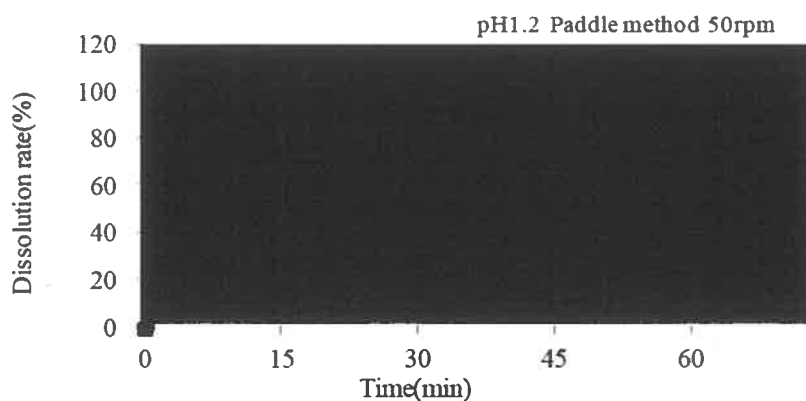
c: 日本薬局方(JP16)溶出試験第2液

d: 評価基準は 5.3.1.3-1 参照

[5.3.1.3-1 Table 9 を改変]

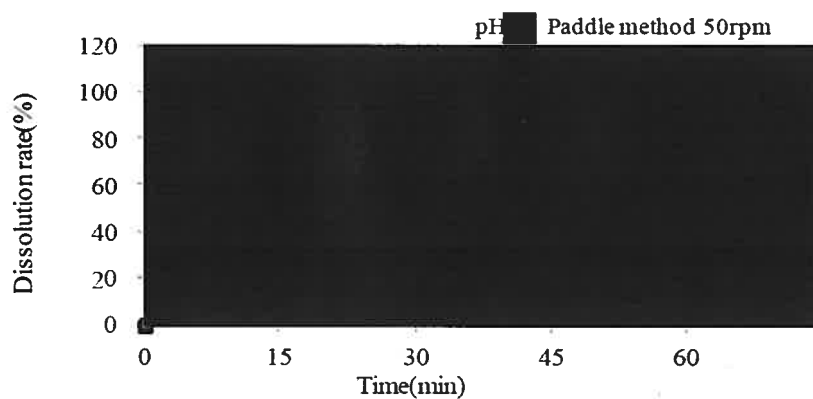
図 2.7.1.2-1 製剤 H と製剤 I の平均溶出曲線(試験液: pH 1.2)

製剤 H : FCT MK-4618(000L) [REDACTED]、製剤 I : FCT MK-4618(000L) 50 mg



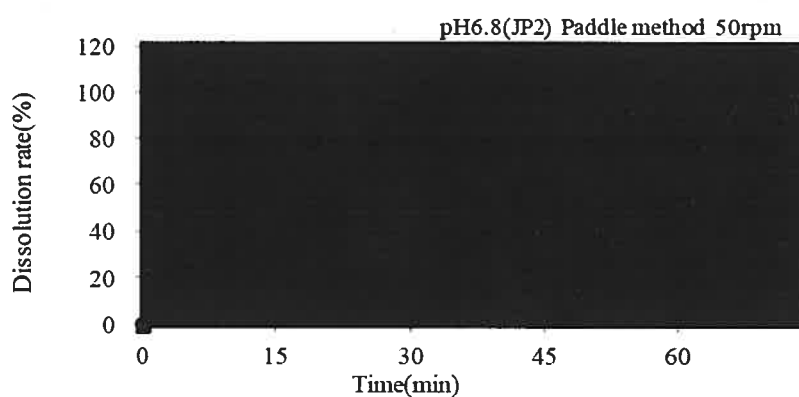
[5.3.1.3-1 Figure 1 を引用]

図 2.7.1.2-2 製剤 H と製剤 I の平均溶出曲線(試験液：pH)
製剤 H：FCT MK-4618(000L)、製剤 I：FCT MK-4618(000L) 50 mg



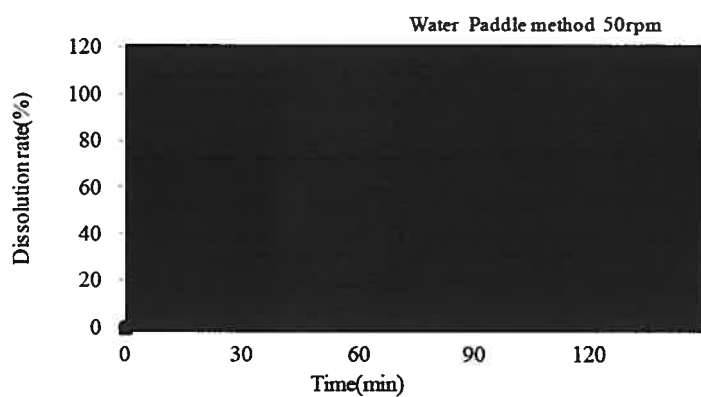
[5.3.1.3-1 Figure 2 を引用]

図 2.7.1.2-3 製剤 H と製剤 I の平均溶出曲線(試験液：pH 6.8)
製剤 H：FCT MK-4618(000L)、製剤 I：FCT MK-4618(000L) 50 mg



[5.3.1.3-1 Figure 3 を引用]

図 2.7.1.2-4 製剤 H と製剤 I の平均溶出曲線(試験液：水)
製剤 H：FCT MK-4618(000L)、製剤 I：FCT MK-4618(000L) 50 mg



[5.3.1.3-1 Figure 4 を引用]

2.7.1.2.1.2 製剤 I と製剤 K

各製剤の *in vitro* 溶出試験の要約を表 2.7.1.2-2 に、平均溶出曲線を図 2.7.1.2-5 に示す。処方変更の製剤間の溶出率を比較した結果、pH 〇の試験液で、製剤 I は 〇 分間で平均 〇 % 溶出し、製剤 K は 〇 分間で平均 〇 % 溶出し、製剤 K の平均溶出率が製剤 I の平均溶出率の 〇 % の範囲であった。また、製剤 K の個々の溶出率は、製剤 K の平均溶出率 〇 % の範囲を超えるものはなかった。以上より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

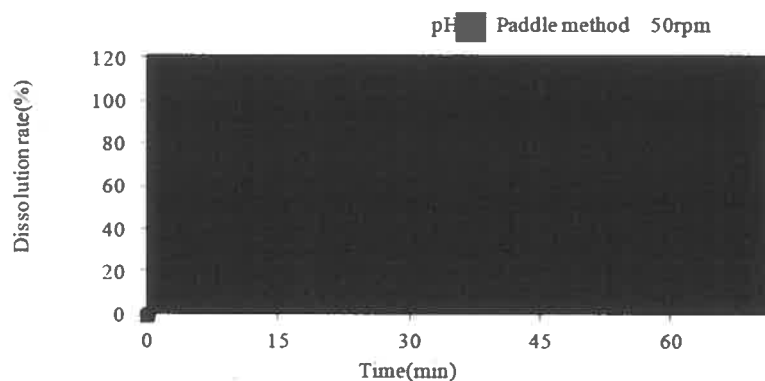
表 2.7.1.2-2 製剤 I と製剤 K の溶出率の比較

溶出試験条件			ビベグロンの溶出率					結果 ^b
方法	試験液の種類	比較時点(分)	平均溶出率(%)			製剤 K の個々の溶出率		
			製剤 I [a]	製剤 K [b]	[b] - [a]	製剤 K の平均溶出率 ±15%を超えたもの (個)	製剤 K の平均溶出率 ±25%を超えたもの (個)	
パドル法 毎分 50 回転 試験液 900mL	pH ^a	15						適

a : 〇

b : 評価基準は 5.3.1.3-1 参照
[5.3.1.3-2 Table 9 を改変]

図 2.7.1.2-5 製剤 I と製剤 K の平均溶出曲線(試験液 : pH 〇)
製剤 I : Reference product、製剤 K : Test product



[5.3.1.3-2 Figure 3 を引用]

2.7.1.2.2 海外生物学的同等性試験(006 試験、5.3.1.2-1)

本試験は、製剤 D (カプセル) 及び製剤 G (FC 錠) の PK を比較するための、外国人若年男性を対象とした単回投与、非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー PK 試験である。

投与スケジュールを表 2.7.1.2-3 に示す。いずれの製剤も空腹時に投与した。第 1 期と第 2 期の間に 28 日以上休薬期間を設定した。22 例(各群 11 例)の被験者が試験に組み入れられ、21 例が試験を完了した。1 例が第 2 期開始時に試験を中止した。

表 2.7.1.2-3 投与スケジュール

グループ	例数	第 1 期	第 2 期
製剤 D (カプセル)投与先行群	11	製剤 D (150 mg)	製剤 G (50 mg × 3 錠)
製剤 G (FC 錠)投与先行群	11 ^a	製剤 G (50 mg × 3 錠)	製剤 D (150 mg)

a : 第 2 期開始時に 1 例中止

製剤 D 及び製剤 G 投与後の血漿中ビベグロンは、投与後 1.00 及び 2.00 時間にそれぞれ $C_{\max}$ が 530 及び 479 nmol/L に達し、 $t_{1/2}$ が 68.9 及び 65.7 時間で消失した。 AUC_{inf} はそれぞれ 6.46 及び 5.97 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった(表 2.7.1.2-4)。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、90% CI はそれぞれ 0.75~1.08 及び 0.87~1.00 であった(表 2.7.1.2-5)。

表 2.7.1.2-4 外国人若年男性被験者にカプセル及び FC 錠を投与した時の PK パラメータ

製剤	用量	例数	$C_{\max}$ (nmol/L)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-216} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
製剤 D (カプセル)	150 mg × 1	21	530 (46.6)	1.00 (0.500–3.00)	6.04 (28.5)	6.46 (27.5)	68.9 (9.73)
製剤 G (FC 錠)	50 mg × 3	22	479 (58.6)	2.00 (0.500–4.00)	5.61 (30.2)	5.97 (29.4)	65.7 (9.40)

GM(GCV%)

$t_{\max}$ は中央値(最小値–最大値)

[5.3.1.2-1 Table 11-3 を引用]

表 2.7.1.2-5 外国人若年男性被験者にカプセル及び FC 錠を投与した時の PK パラメータの比較

パラメータ	GMR (製剤 G / 製剤 D)	90% CI	
		下限	上限
$C_{\max}$	0.90	0.75	1.08
AUC_{inf}	0.94	0.87	1.00

[5.3.1.2-1 Table 11-2 を改変]

2.7.1.2.3 海外生物学的同等性試験(018 試験、5.3.1.2-2)

本試験は、製剤 G 及び製剤 H の生物学的同等性を評価するため、外国人成人男女を対象とした単回投与、非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバー PK 試験である。

投与スケジュールを表 2.7.1.2-6 に示す。いずれの製剤も空腹時に投与した。第 1 期と第 2 期の間に 14 日以上での休薬期間を設定した。20 例(各群 10 例)の被験者が試験に組み入れられ、全ての被験者が試験を完了した。

表 2.7.1.2-6 投与スケジュール

グループ	例数	第 1 期	第 2 期
製剤 G 投与先行群	10	製剤 G (50 mg)	製剤 H (50 mg)
製剤 H 投与先行群	10	製剤 H (50 mg)	製剤 G (50 mg)

製剤 G 及び製剤 H 投与後の血漿中ビベグロンは、投与後 2.00 及び 1.00 時間にそれぞれ $C_{\max}$ が 85.57 及び 92.18 nmol/L に達し、 $t_{1/2}$ が 68.07 及び 69.98 時間で消失した。 AUC_{inf} はいずれも 1.51 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった(表 2.7.1.2-7)。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、90% CI (%) はそれぞれ 87.43~132.74 及び 91.63~109.49 であった(表 2.7.1.2-8)。

表 2.7.1.2-7 外国人成人男女被験者に製剤 G 及び製剤 H を投与した時の PK パラメータ

製剤	用量	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)	AUC _{inf} (μmol·h/L)	t _{1/2} (h)
製剤 G	50 mg	20	85.57 (76.98)	2.00 (0.500–4.00)	0.57 (53.49)	1.51 (54.67)	68.07 (30.65)
製剤 H	50 mg	20	92.18 (74.51)	1.00 (0.500–5.00)	0.57 (47.12)	1.51 (46.86)	69.98 (23.82)

GM(GCV%)

t_{max} は中央値(最小値–最大値)

[5.3.1.2-2 Table 16.2.6:1 及び Table 16.2.6:2 を改変]

表 2.7.1.2-8 外国人成人男女被験者に製剤 G 及び製剤 H を投与した時の PK パラメータの比較

パラメータ	GMR (%) (製剤 H/ 製剤 G)	90% CI (%)	
		下限	上限
C _{max}	107.73	87.43	132.74
AUC _{inf}	100.17	91.63	109.49

[5.3.1.2-2 Table 11.4.7:1 を改変]

2.7.1.2.4 最終製剤薬物動態試験(T101 試験、5.3.1.1-1)

本試験は、製剤 I(最終製剤)の PK に対する食事の影響を評価するための、日本人若年男性を対象とした単回投与、非盲検、無作為化、2 群 2 期クロスオーバーPK 試験である。

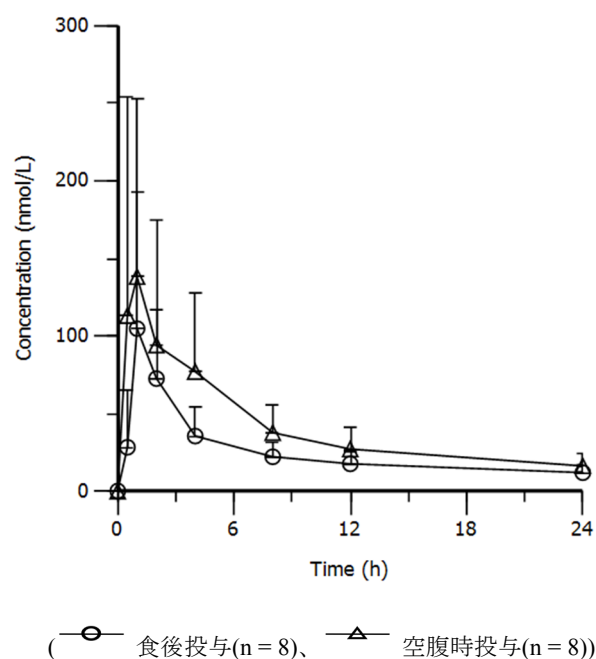
投与スケジュールを表 2.7.1.2-9 に示す。第 1 期及び第 2 期で製剤 I を空腹時又は食後にそれぞれ単回投与した。第 1 期と第 2 期の間に 14 日間の休薬期間を設定した。8 例(各群 4 例)の被験者が試験に組み入れられ、全ての被験者が試験を完了した。

表 2.7.1.2-9 投与スケジュール

グループ	例数	第 1 期	第 2 期
A	4	空腹時：製剤 I 50 mg	食後：製剤 I 50 mg
B	4	食後：製剤 I 50 mg	空腹時：製剤 I 50 mg

空腹時及び食後に製剤 I を投与した時の血漿中ビベグロンは、投与後 1.00 時間にそれぞれ C_{max} が 155 及び 89.7 nmol/L に達し、t_{1/2} が 69.0 及び 68.9 時間で消失した。AUC_{inf} はそれぞれ 1.92 及び 1.37 μmol·h/L であった(図 2.7.1.2-6 及び表 2.7.1.2-10)。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR はそれぞれ 0.58 及び 0.71 であり、90% CI はそれぞれ 0.42~0.79 及び 0.67~0.76 であった(表 2.7.1.2-11)。

図 2.7.1.2-6 日本人若年男性被験者に製剤 I を空腹時又は食後に単回投与した時の血漿中
ビベグロン濃度推移(平均値±標準偏差)



[5.3.1.1-1 図 11.4.1-1 を引用]

表 2.7.1.2-10 日本人若年男性被験者に製剤 I を空腹時又は食後に単回投与した時の PK
パラメータ

食事 条件	用量	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₁₆ (μmol·h/L)	AUC _{inf} (μmol·h/L)	t _{1/2} (h)
空腹時	50 mg	8	155 (99.1)	1.00 (0.500-4.00)	1.78 (48.4)	1.92 (46.0)	69.0 (12.5)
食後	50 mg	8	89.7 (84.3)	1.00 (0.500-2.00)	1.25 (42.5)	1.37 (39.7)	68.9 (15.0)

GM(GCV%)

t_{max} は中央値(最小値-最大値)

[5.3.1.1-1 表 14.2-1 を改変]

表 2.7.1.2-11 日本人若年男性被験者に製剤 I を空腹時又は食後に単回投与した時の PK
パラメータの比較

パラメータ	GMR (食後/空腹時)	90% CI	
		下限	上限
C _{max}	0.58	0.42	0.79
AUC _{inf}	0.71	0.67	0.76

[5.3.1.1-1 表 11.4.1-1 及び 16.2.6-1 付表 3 を改変]

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 各製剤の比較

製剤 D (カプセル、150 mg) と製剤 G (FC 錠、50 mg×3 錠) との PK 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、90% CI はそれぞれ 0.75～1.08 及び 0.87～1.00 であった。GMR (C_{max}) の 90% CI の下限が 0.75 (75%) と 80% を下回ったものの、 C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR が ± 0.1 ($\pm 10\%$) の範囲内にあり、90% CI は 1.00 (100%) を含んでいることから、両製剤の BA は同程度と考えられた(表 2.7.1.2-5)。

製剤 G と製剤 H の各製剤について、PK 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、90% CI (%) はそれぞれ 87.43～132.74 及び 91.63～109.49 であった。GMR (C_{max}) の 90% CI の上限が 132.74% と 120% を上回ったものの、 C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR が $\pm 10\%$ の範囲内にあり、90% CI は 100% を含んでいることから、両製剤の BA は同程度と考えられた(表 2.7.1.2-8)。

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、溶出挙動が同等であることが示された(表 2.7.1.2-1)。

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、溶出挙動が同等であることが示された(表 2.7.1.2-2)。

2.7.1.3.2 食事の影響

ビベグロンの PK に対する食事の影響は、製剤 B (日本人、外国人) 及び製剤 I (日本人) で評価した(表 2.7.1.3-1)。

日本人若年男性被験者にビベグロン 50 mg (製剤 B) を単回投与した時の食事の影響を検討した結果、通常食を摂食後のビベグロンの C_{max} は 53% 低下し、 AUC_{inf} は 35% 低下した(003 試験、2.7.2.2.2.1.1)。

日本人若年男性被験者にビベグロン 50 mg (製剤 I) を単回投与した時の食事の影響を検討した結果、通常食を摂食後のビベグロンの C_{max} は 42% 低下し、 AUC_{inf} は 29% 低下した(T101 試験、2.7.1.2.4)。

外国人若年男性被験者にビベグロン 50 mg (製剤 B) を単回投与した時の食事の影響を検討した結果、高脂肪食を摂食後のビベグロンの C_{max} は 67% 低下し、 AUC_{inf} は 43% 低下した(001 試験、2.7.2.2.2.2.1)。

日本人及び外国人被験者にビベグロンを食後投与した時、食事内容によらず C_{max} は 42%～67%、AUC は 29%～43% 低下することが示された。

表 2.7.1.3-1 ビベグロンの PK に対する食事の影響 (若年男性被験者)

試験番号	製剤	被験者	食事内容	パラメータ	GMR (食後/空腹時)	90% CI
003	製剤 B 50 mg	日本人 (N=6)	通常食	C_{max}	0.47	0.26–0.86
				AUC_{inf}	0.65	0.48–0.89
T101	製剤 I 50 mg	日本人 (N=8)	通常食	C_{max}	0.58	0.42–0.79
				AUC_{inf}	0.71	0.67–0.76
001	製剤 B 50 mg	外国人 (N=6)	高脂肪食	C_{max}	0.33	0.16–0.68
				AUC_{inf}	0.57	0.37–0.90

[5.3.3.1-3 Table 11-7、5.3.1.1-1 16.2.6-1 表 4 及び付表 3、5.3.3.1-1 Table 11-2 を改変]

2.7.1.4 付録

ビベグロンと併用投与された薬剤及びその代謝物(トルテロジン、5-HM、EE、LNG 及びジゴキシンの)のヒト血漿中濃度測定法のバリデーション結果一覧を表 2.7.1.4-1～表 2.7.1.4-6 に示す。

表 2.7.1.4-1 ビベグロンと併用投与された薬剤のヒト血漿中濃度測定法のバリデーション結果

試験番号	45147HEN		75066AEKE	75056PLC	QLW2
測定対象物質	トルテロジン	5-HM	EE	LNG	ジゴキシリン
内標準物質					
前処理法	液-液抽出		液-液抽出	液-液抽出	固相抽出
分析機器	LC-MS/MS		LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーション結果					
濃度範囲(pg/mL)	50.00-	49.90-	1.00-	25.00-	10.0-
日内再現性の真度(%)					
日間再現性の真度(%)					
日内再現性の精度(%)					
日間再現性の精度(%)					
対象の臨床試験	007		022	022	024
CTD 番号	5.3.3.4-1	5.3.3.4-1	5.3.3.4-4	5.3.3.4-4	5.3.3.4-5

a : 理論濃度に対する変化率

b : LLOQ の結果(精度 : 19.9%)を除く

表 2.7.1.4-2 血漿及び前処理試料中トルテロジンの安定性(試験番号 : 45147HEN)

安定性項目	保存温度	期間	安定性(残存率, %)			
			pg/mL	pg/mL	pg/mL	pg/mL
血漿試料中安定性	室温	時間	-	103.32	-	100.50
	°C	日間	-	95.99	-	98.88
		日間	92.69	-	92.14	-
	°C	日間	101.23	-	98.67	-
		日間	-	95.65	-	93.37
凍結融解	°C	サイクル	-	97.38	-	97.22
	°C	サイクル	-	98.85	-	97.68
			-	95.85	-	94.34
前処理試料の安定性	室温	時間	-	95.85	-	94.34

[5.3.3.4-1 Table 19A、Table 20.1A、Table 20.2A、Table 21A、Table 24.1A、Table 1.2A (Partial validation 2)、Table 4.1A (Partial validation 3)及び Table 4.2A (Partial validation 3)を改変]

表 2.7.1.4-3 血漿及び前処理試料中 5-HM の安定性(試験番号 : 45147HEN)

安定性項目	保存温度	期間	安定性(残存率, %)			
			pg/mL	pg/mL	pg/mL	pg/mL
血漿試料中安定性	室温	時間	-	104.70	-	103.49
	°C	日間	-	102.79	-	102.46
		日間	101.67	-	93.86	-
	°C	日間	93.44	-	95.68	-
		日間	-	102.99	-	97.13
凍結融解	°C	サイクル	-	104.37	-	102.17
	°C	サイクル	-	104.85	-	103.43
前処理試料の安定性	室温	時間	-	95.89	-	98.62

[5.3.3.4-1 Table 19B、Table 20.1B、Table 20.2B、Table 21B、Table 24.1B、Table 1.2B (Partial validation 2)、Table 4.1B (Partial validation 3)及び Table 4.2B (Partial validation 3)を改変]

表 2.7.1.4-4 血漿及び前処理試料中 EE の安定性(試験番号 : 75066AEKE)

安定性項目	保存温度	期間	安定性(変化率 ^a : %)	
			pg/mL	pg/mL
血漿試料中安定性	室温	時間	5.31	1.17
	°C	時間	1.43	1.51
	°C	日間	-7.65	-1.33
	°C	日間	-13.51	-2.88
凍結融解	°C	サイクル	-11.99	-2.16
	°C	サイクル	-7.53	-1.98
前処理試料の安定性	室温	時間	4.00	6.09

a : 調製濃度に対する変化率

[5.3.3.4-4 Table 18A、Table 19A、Table 20A、Table 21A、Table 22.2A、Table 23.2A 及び Table 26A を改変]

表 2.7.1.4-5 血漿及び前処理試料中 LNG の安定性(試験番号 : 75056PLC)

安定性項目	保存温度	期間	安定性(変化率 ^a : %)	
			pg/mL	pg/mL
血漿試料中安定性	室温	時間	-3.65	-4.75
	°C	日間	0.37	4.72
		日間	-4.58	1.87
	°C	日間	-6.17	4.26
		日間	0.44	2.37
凍結融解	°C	サイクル	1.80	-7.45
		サイクル	-3.95	-8.36
	°C	サイクル	-5.07	-0.91
		サイクル	-5.69	-7.38
前処理試料の安定性	室温	時間	0.59	4.62

a : 調製濃度に対する変化率

[5.3.3.4-4 Table 2 (Partial validation 5)、Table 2A (Partial validation 9)、Table 3A (Partial validation 10)、Table 4A (Partial validation 10)、Table 13A (Partial validation 16)、Table 14A (Partial validation 16)、Table 17A (Partial validation 16)、Table 2A (Partial validation 18)、Table 2A (Partial validation 20)及び Table 3A (Partial validation 20)を改変]

表 2.7.1.4-6 血漿及び前処理試料中ジゴキシンの安定性(試験番号 : QLW2)

安定性項目	保存温度	期間	安定性(変化率 ^a : %)	
			ng/mL	ng/mL
血漿試料中安定性	室温	時間	8.01	-2.98
	°C	日間	4.92	5.87
	°C	日間	2.49	1.92
凍結融解	°C/室温	サイクル	11.7	-3.42
	°C/室温	サイクル	9.35	-2.70
前処理試料の安定性	°C	時間	-0.483	-1.85

a : 調製濃度に対する変化率

[5.3.3.4-5 Table 7A、Table 7B、Table 8、Table 10、Table 1B (Addendum 1)及び Table 2B (Addendum 1)を改変]

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部 CTD の概要(サマリー)

2.7.2 臨床薬理試験

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表	7
2.7.2.1 背景及び概観	10
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験	10
2.7.2.1.2 臨床薬理試験	11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	14
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験	14
2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合・血球移行	14
2.7.2.2.1.2 代謝	14
2.7.2.2.1.3 薬物相互作用	15
2.7.2.2.1.4 排出トランスポーターに関する検討	15
2.7.2.2.1.5 取り込みトランスポーターに対する検討	16
2.7.2.2.2 臨床薬理試験	16
2.7.2.2.2.1 日本人健康成人を対象とした第 I 相試験及び薬物動態試験	17
2.7.2.2.2.2 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験及び薬物動態試験	24
2.7.2.2.2.3 内因性薬物動態試験	41
2.7.2.2.2.4 外因性薬物動態試験	43
2.7.2.2.2.5 薬力学試験	54
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	58
2.7.2.3.1 薬物動態学的な特徴	58
2.7.2.3.1.1 吸収に関する評価	58
2.7.2.3.1.2 分布に関する評価	59
2.7.2.3.1.3 代謝に関する評価	59
2.7.2.3.1.4 排泄に関する評価	60
2.7.2.3.2 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	60
2.7.2.3.3 内因性要因	61
2.7.2.3.3.1 民族間差	63
2.7.2.3.3.2 加齢の影響	68
2.7.2.3.3.3 性差	68
2.7.2.3.3.4 腎機能障害の影響	71
2.7.2.3.3.5 肝機能障害の影響	71
2.7.2.3.4 外因性要因	71
2.7.2.3.4.1 <i>In vitro</i> 薬物相互作用試験	71
2.7.2.3.4.2 臨床薬物相互作用試験	71
2.7.2.3.5 薬力学作用	73
2.7.2.3.5.1 OAB 患者でのトラフ濃度の評価	73
2.7.2.3.5.2 Thorough QT/QTc 評価	73
2.7.2.4 特別な試験	73
2.7.2.5 付録	73

表一覧

表 2.7.2.1-1	ヒト生体試料及び発現系を用いた試験一覧	10
表 2.7.2.1-2	臨床薬物動態及び薬力学試験一覧	11
表 2.7.2.2-1	003 試験の試験デザイン	17
表 2.7.2.2-2	日本人若年男性被験者にビベグロンを単回経口投与したときの PK パラメータ	19
表 2.7.2.2-3	日本人若年男性被験者にビベグロン 10～300 mg を単回経口投与したときの 用量 比例性の評価	19
表 2.7.2.2-4	日本人若年男性被験者にビベグロン 50 mg を空腹時又は食後に単回経口投与 し たときの PK パラメータ	19
表 2.7.2.2-5	009 試験の試験デザイン	20
表 2.7.2.2-6	日本人被験者にビベグロンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの PK パラ メータ(投与 1 日目及び 14 日目)	21
表 2.7.2.2-7	日本人被験者にビベグロンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの PK パラ メータの累積係数(14 日目/1 日目)	22
表 2.7.2.2-8	日本人若年男性被験者にビベグロン 50～200 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与 したときの用量比例性の評価(14 日目)	22
表 2.7.2.2-9	日本人高齢男性被験者及び高齢女性被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日 間 反復経口投与したときの PK パラメータ	23
表 2.7.2.2-10	日本人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 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの PK パラメータ	23
表 2.7.2.2-11	日本人若年男性被験者及び高齢男女被験者にビベグロンを 1 日 1 回 14 日間 反 復経口投与したときの尿中排泄パラメータ(14 日目)	24
表 2.7.2.2-12	001 試験の試験デザイン	25
表 2.7.2.2-13	外国人若年男性被験者にビベグロン 2～600 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ(Part 1 及び 3、パネル A、B、D 及び E、空腹時)	26
表 2.7.2.2-14	外国人若年男性被験者にビベグロン 2～600 mg を単回経口投与したときの 用量 比例性の評価(Part 1 及び 3、パネル A、B、D 及び E、空腹時)	27
表 2.7.2.2-15	外国人若年男性被験者にビベグロン 50 mg を空腹時又は食後に単回経口投与 し たときの PK パラメータ(Part 1、パネル A(第 3 期及び第 5 期))	27
表 2.7.2.2-16	外国人高齢男性被験者及び高齢女性被験者にビベグロン 50 mg を単回経口投与 したときの PK パラメータ	28
表 2.7.2.2-17	外国人若年男性被験者及び高齢男女被験者にビベグロン 50 mg を単回経口投与 したときの PK パラメータ	28
表 2.7.2.2-18	外国人若年男性被験者及び高齢男女被験者にビベグロン 50～600 mg を 単回経 口投与したときの 24 時間までの尿中排泄パラメータ	29
表 2.7.2.2-19	002 試験の試験デザイン	30
表 2.7.2.2-20	外国人若年男性被験者にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口 投 与したときの PK パラメータ (1/3)	30
表 2.7.2.2-21	外国人若年男性被験者にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投 与 したときの用量比例性の評価(14 日目)	32
表 2.7.2.2-22	外国人若年男性被験者にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間 反復経口投 与したときの投与 14 日目の尿中排泄パラメータ	33
表 2.7.2.2-23	外国人高齢男女被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し	

た ときの PK パラメータ	33
表 2.7.2.2-24 外国人高齢男女被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与 したときの投与 14 日目の尿中排泄パラメータ	34
表 2.7.2.2-25 外国人高齢男女被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した ときの男女別の PK パラメータ	34
表 2.7.2.2-26 外国人若年男性及び中年男女被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 28 日間反 復 経口投与したときの PK パラメータ	35
表 2.7.2.2-27 外国人若年男性及び中年男女被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 28 日間反 復 経口投与したときの男女別の PK パラメータ	35
表 2.7.2.2-28 外国人中年及び高齢女性被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 14 日間食後反 復 経口投与したときの PK パラメータ	36
表 2.7.2.2-29 外国人中年及び高齢女性被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 14 日間食後反 復 経口投与したときの年齢層別の PK パラメータ	36
表 2.7.2.2-30 外国人高齢女性被験者にビベグロン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 したときの PK パラメータ	37
表 2.7.2.2-31 011 試験の試験デザイン	37
表 2.7.2.2-32 外国人健康成人男性被験者に ^[14C] ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を空腹時単回経 口 投与したときの PK パラメータ	38
表 2.7.2.2-33 外国人健康成人男性被験者に ^[14C] ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を空腹時単回経 口 投与したときの未変化体の尿中 PK パラメータ	39
表 2.7.2.2-34 外国人健康成人男性被験者に ^[14C] ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を空腹時単回経 口 投与したときの 480 時間までの尿糞中放射能の累積排泄率	39
表 2.7.2.2-35 血漿中ビベグロン由来代謝物の比率(2 及び 4 時間の 3 被験者のプール血漿).....	40
表 2.7.2.2-36 ^[14C] ビベグロン投与後 120 時間までの尿及び糞中ビベグロン及び代謝物の比率	40
表 2.7.2.2-37 014 試験の試験デザイン	41
表 2.7.2.2-38 外国人腎機能障害患者及び健康被験者にビベグロン 100 mg を単回経口 投与し たときのビベグロンの血漿中及び尿中 PK パラメータ	42
表 2.7.2.2-39 013 試験の試験デザイン	42
表 2.7.2.2-40 外国人の中等度肝機能障害患者及び健康被験者にビベグロン 100 mg を単回経口 投与したときのビベグロンの血漿中 PK パラメータの統計学的比較	43
表 2.7.2.2-41 007 試験の試験デザイン	44
表 2.7.2.2-42 外国人若年男性被験者にビベグロン 100 又は 150 mg とトルテロジン 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのビベグロンの PK パラメータ	45
表 2.7.2.2-43 外国人若年男性被験者にビベグロン 100 又は 150 mg とトルテロジン 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのトルテロジンの PK パラメータ	46
表 2.7.2.2-44 外国人若年男性被験者にビベグロン 100 又は 150 mg とトルテロジン 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの 5-HM の PK パラメータ	47
表 2.7.2.2-45 010 試験の試験デザイン	47
表 2.7.2.2-46 本態性又は特発性高血圧症患者(外国人男女)にビベグロン 100 mg と メトプロ ロールを 1 日 1 回 7 日間併用投与したときのビベグロンの PK パラメータ (パネル A)	48
表 2.7.2.2-47 本態性又は特発性高血圧症患者(外国人男女)にビベグロン 100 mg と アムロジ ピンを 1 日 1 回 7 日間併用投与したときのビベグロンの PK パラメータ (パネル B).....	49
表 2.7.2.2-48 015 試験の試験デザイン	49

表 2.7.2.2-49	健康成人被験者にビベグロン 100 mg を単独投与及びビベグロン 100 mg と ケトコナゾール 200 mg を併用投与したときのビベグロンの血漿中 PK パラメータ (パネル 1)	50
表 2.7.2.2-50	外国人健康成人被験者にビベグロン 100 mg を単独投与及びビベグロン 100 mg と ジルチアゼム 240 mg (1 日目及び 3~16 日目)並びに 180 mg (2 日目)を併用投与したときのビベグロンの血漿中 PK パラメータ(パネル 2).....	51
表 2.7.2.2-51	022 試験の試験デザイン	51
表 2.7.2.2-52	外国人女性被験者 ^a にビベグロン(100 mg 1 日 1 回×13 日)を反復投与又は 非投与時に経口避妊薬(0.03 mg EE/0.15 mg LNG)を単回投与したときの EE の 血漿中 PK パラメータ	52
表 2.7.2.2-53	外国人女性被験者 ^a にビベグロン(100 mg 1 日 1 回×13 日)を反復投与又は 非投与時に経口避妊薬(0.03 mg EE/0.15 mg LNG)を単回投与したときの LNG の 血漿中 PK パラメータ	52
表 2.7.2.2-54	024 試験の試験デザイン	53
表 2.7.2.2-55	外国人若年及び中年男女被験者にジゴキシンを単回経口投与及びビベグロンとジゴキシンを併用投与した際のジゴキシンの血漿中 PK パラメータ	53
表 2.7.2.2-56	008 試験の試験デザイン	54
表 2.7.2.2-57	日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロン 3、15、50 及び 100 mg を 1 日 1 回反復 経口投与したときの 1、4 及び 8 週時の C ₂₄	55
表 2.7.2.2-58	投与スケジュール.....	56
表 2.7.2.2-59	ビベグロン 200 及び 400 mg を空腹時単回経口投与したときの PK パラメータ ...	56
表 2.7.2.2-60	各投与群の各時点における開始時からの QTcF の変化量	57
表 2.7.2.3-1	日本人若年男性被験者にビベグロンを単回投与したときの PK パラメータ	58
表 2.7.2.3-2	日本人若年男性被験者及び高齢男女被験者にビベグロンを反復投与したときの PK パラメータ	59
表 2.7.2.3-3	臨床推奨用量の C _{max} 及び AUC に対する比.....	61
表 2.7.2.3-4	日本人及び外国人被験者にビベグロンを投与した試験の被験者背景(試験番号：002 及び 009).....	61
表 2.7.2.3-5	日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロンを反復投与した試験の被験者背景 (試験番号：008).....	62
表 2.7.2.3-6	日本人及び外国人被験者にビベグロンを 14 日間反復投与したときの PK パラメータとその比較(試験番号：002 及び 009).....	63
表 2.7.2.3-7	日本人及び外国人被験者にビベグロンを 14 日間反復投与したときの用量及び 体重で調整した PK パラメータとその比較(試験番号：002 及び 009).....	64
表 2.7.2.3-8	日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロンを投与したときの 1、4 及び 8 週時の C ₂₄ 及びその比較(試験番号：008).....	64
表 2.7.2.3-9	日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロンを投与したときの用量及び体重で 調整した 1、4 及び 8 週時の C ₂₄ (試験番号：008).....	65
表 2.7.2.3-10	日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロンを投与したときの用量及び体重で 調整した 1、4 及び 8 週時の C ₂₄ 及びその比較(試験番号：008)	65
表 2.7.2.3-11	若年及び高齢被験者にビベグロンを 14 日間反復投与したときの PK パラメータ 及びその比較	68
表 2.7.2.3-12	男性及び女性被験者にビベグロンを投与したときの PK パラメータ及びその比 較	69

表 2.7.2.3-13 男性及び女性被験者にビベグロンを投与したときの用量及び体重で調整した PK パラメータ及びその比較	69
--	----

図一覧

図 2.7.2.2-1 ヒト代謝経路.....	15
図 2.7.2.2-2 日本人若年男性被験者にビベグロン 10～300 mg を単回経口投与したときの 血漿中濃度推移	18
図 2.7.2.2-3 日本人被験者にビベグロンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの 血漿中濃度推移	21
図 2.7.2.2-4 外国人健康成人男性被験者に ¹⁴ C]ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を空腹時単回経口投与したときの血漿中放射能濃度及びビベグロン濃度.....	38
図 2.7.2.2-5 ¹⁴ C]ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を外国人健康成人男性被験者に空腹時単回経口投与したときの尿糞中放射能の累積排泄率(N = 6).....	39
図 2.7.2.3-1 日本人及び外国人被験者にビベグロンを 14 日間反復投与したときの用量及び 体重で調整した PK パラメータのプロット.....	66
図 2.7.2.3-2 日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロンを 8 週間反復経口投与したときの C ₂₄ 及び Adjusted C ₂₄ の比較	67
図 2.7.2.3-3 男性及び女性被験者にビベグロンを投与したときの用量及び体重で調整した PK パラメータのプロット.....	70

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
A_e	Cumulative amount of drug excreted in urine : 累積尿中排泄量
A_{e0-24}	Cumulative amount of drug excreted in urine over the 24 hour collection interval : 投与後 0 時間から 24 時間までの累積尿中排泄量
AM	Arithmetic mean : 算術平均値
ATP	Adenosine triphosphate : アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve : 血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-6} , $AUC_{0-23.5}$, AUC_{0-24} , AUC_{0-216}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 6, 23.5, 24 or 216 hours after administration : 投与後 0 時間から 6、23.5、24 又は 216 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
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration point : 投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein : 乳癌耐性タンパク
BLQ	Below the limit of quantitation : 定量下限未満
BMI	Body mass index : 体格指数
C_{24}	Plasma concentrations at 24 hours post-dose : 投与 24 時間後の血漿中濃度
CHO-K1 細胞	Chinese hamster ovary cell : チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	Confidence interval : 信頼区間
CL	Total body clearance : 全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance : 見かけの全身クリアランス
CL_r	Renal clearance : 腎クリアランス
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
(e)GFR	(Estimated) glomerular filtration rate : (推定)糸球体濾過速度
ER	Extended-release : 徐放性の
f_e	Fraction of drug excreted in urine : 累積尿中排泄率
f_{e0-24} , f_{e0-48}	Fraction of dose excreted in urine over the 24 or 48 hour collection interval : 24 時間又は 48 時間の累積尿中排泄率
GCV	Geometric coefficient of variation : 幾何変動係数
GM	Geometric mean : 幾何平均値
GMR	Geometric mean ratio : 幾何平均比
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell : ヒト胎児腎臓由来株化細胞
HPLC	High performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration : 50%阻害濃度

略語及び専門用語	用語の説明
IR	Immediate-release：即放性の
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LLC-PK1 細胞	Porcine kidney cell：ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞
LLC-MDR1 細胞	MDR1-expression porcine kidney cell：MDR1 発現ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
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
LS mean(s)	The least-squares mean(s)：最小二乗平均
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒性化合物排出タンパク
Max	Maximum：最大値
MDCK 細胞	Madin-Darby canine kidney cell：イヌ腎臓尿細管上皮由来細胞
MDCK II 細胞	Madin-Darby canine kidney type II cell：イヌ腎臓尿細管上皮由来細胞(II 型)
MDR	Multidrug resistance：多剤耐性
Med	Median：中央値
Min	Minimum：最小値
MK-4618	ビベグロンの旧治験成分記号
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
N	Number：例数
NA	Not applicable, Not available：該当せず
NADPH	Nicotineamide-adenine-dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッ酸
ND	Not detected：不検出
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
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
QRS	QRS complex on ECG, representing ventricular depolarization.：12 誘導心電図の QRS 波、心室伝導時間を示す。
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、心室の電氣的脱分極/再分極時間を示す。
QTc	Corrected QT interval：補正された QT 間隔
QTcF	QT corrected (Fridericia's correction factor)：補正された QT(Fridericia 補正)
SD	Standard deviation：標準偏差
t _{1/2}	Elimination half-life：消失半減期
TDI	Time-dependent inhibition：時間依存的阻害

略語及び専門用語	用語の説明
$t_{\max}$	Time to reach $C_{\max}$: 最高血漿中濃度到達時間
TP	Transporter : トランスポーター
T101	KRP114V-T101(臨床試験番号)
UDPGA	Uridine 5'-diphosphoric acid P^2 - β -D-glucopyranuronosyl ester : ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	UDP (Uridine 5'-diphosphoric acid)-glucuronosyltransferase : ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vd/F	Apparent volume of distribution : 見かけの分布容積
アムロジピン (amlodipine)	Amlodipine besilate : アムロジピンベシル酸塩
ジルチアゼム (diltiazem)	Diltiazem hydrochloride : 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
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 (MFLX)	Moxifloxacin hydrochloride : モキシフロキサシン塩酸塩

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。ヒト生体試料及び発現系を用いた *in vitro* 試験として、血漿タンパク結合、血球移行性、*in vitro* 代謝、薬物相互作用及びトランスポーター輸送を検討した。詳細は、2.6.4 項及び 2.6.5 項に示す。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料及び発現系を用いた試験一覧

試験項目 試験内容	試験 番号	試験系		薬物濃度	資料番号
<i>In vitro</i> 血漿タンパク結合率	PK002	ヒト血漿	平衡透析法	[³ H]ビベグロン：0.1、1、100 µmol/L	4.2.2.4-1
<i>In vitro</i> 血液/血漿濃度比	PK002	ヒト血液		[³ H]ビベグロン：0.1、1、10 µmol/L	4.2.2.4-1
<i>In vitro</i> 代謝	PK002	ヒト肝 ミクロソーム	NADPH 添加	ビベグロン：0.5 µmol/L [³ H]ビベグロン：10 µmol/L	4.2.2.4-1
	-	ヒト肝 ミクロソーム	UDPGA 添加	ビベグロン：0.5 µmol/L	4.2.2.4-4
	PK002	ヒト凍結保存肝細胞		ビベグロン：0.5 µmol/L [³ H]ビベグロン：10 µmol/L	4.2.2.4-1
	KP08F002	ヒト UGT 発現系 ミクロソーム	UGT1A1、UGT1A3、 UGT1A4、UGT1A6、 UGT1A7、UGT1A8、 UGT1A9、UGT1A10、 UGT2B4、UGT2B7、 UGT2B10、UGT2B15、 UGT2B17	ビベグロン：10 µmol/L	4.2.2.4-5
<i>In vitro</i> CYP 阻害	PK002	ヒト肝 ミクロソーム	CYP1A2 CYP2B6 CYP2C8 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 CYP3A4	ビベグロン：0.03～100 µmol/L フェナセチン：100 µmol/L ブプロピオン：180 µmol/L アモジアキン：4 µmol/L ジクロフェナク：10 µmol/L メフェニトイン：30 µmol/L デキストロメトルファン：10 µmol/L ミダゾラム：3 µmol/L テストステロン：50 µmol/L	4.2.2.4-1
<i>In vitro</i> CYP3A4 TDI	PK002	ヒト肝 ミクロソーム	CYP3A4	ビベグロン：10、50 µmol/L テストステロン：250 µmol/L	4.2.2.4-1
<i>In vitro</i> CYP 誘導	PK002	ヒト凍結保存 肝細胞	CYP1A2 CYP3A4	ビベグロン：0.1～20 µmol/L	4.2.2.4-1
	KP08F002	ヒト凍結保存 肝細胞	CYP2B6	ビベグロン：0.3～30 µmol/L	4.2.2.6-4
<i>In vitro</i> 膜透過 (P-gp 輸送)	PK002	LLC-PK1 細胞 LLC-MDR1 細胞	P-gp	ビベグロン：5 µmol/L	4.2.2.4-1
<i>In vitro</i> TP 阻害	300975124	LLC-PK1 細胞 LLC-MDR1 細胞	P-gp	ビベグロン：0.3～300 µmol/L	4.2.2.6-1
	PK007	MDCK II 細胞 CHO-K1 細胞	OATP1B1、OATP1B3、 OAT1、OAT3 OCT1、OCT2	ビベグロン：1～100 µmol/L	4.2.2.6-3
		MDCK 細胞	BCRP	ビベグロン：1～300 µmol/L	4.2.2.6-5
		HEK293 細胞	MATE1、MATE2-K	ビベグロン：0.3～100 µmol/L	4.2.2.6-6
<i>In vitro</i> TP 基質	PK007	MDCK II 細胞 CHO-K1 細胞 膜ベシクル	OAT1、OAT3 OCT2 BCRP	[³ H]ビベグロン：1 µmol/L	4.2.2.6-3
<i>In vivo</i> 代謝物検索	KP08F001	ヒト血漿	LC-MS/MS	-	5.3.2.3-1

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

ビベグロンの薬物動態及び薬力学を検討した臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

ビベグロンの薬物動態特性を検討するため、健康成人を対象とした第 I 相試験を 5 試験(日本人対象：003 及び 009 試験、外国人対象：001、002 及び 011 試験)、特殊な集団による薬物動態試験を 2 試験(外国人対象：013 及び 014 試験)、薬物相互作用を検討した 5 試験(外国人対象：007、010、015、022 及び 024 試験)、並びに薬力学試験を 1 試験(外国人対象：012 試験)実施した。

表 2.7.2.1-2 臨床薬物動態及び薬力学試験一覧

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
臨床薬物動態試験				
001 5.3.3.1-1 参考	第 I 相 単回投与時の薬物 動態、食事の影響、 用量比例性、男女 の比較、非高齢者 と高齢者の比較、 安全性及び忍容性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 複数投与期交互 連続単一投与期 用量漸増	Part 1 : ・ 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) Part 2 : ・ vibegron 50 mg ・ プラセボ 空腹時、単回経口投与 Part 3 : ・ 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 Part 1 : 16 例 Part 2 : 16 例 Part 3 : 16 例
002 5.3.3.1-2 参考	第 I 相 反復投与時の薬物 動態、用量比例性、 安全性及び忍容性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	Part 1 : ・ 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 Part 2 : ・ vibegron 100 mg ・ プラセボ 空腹時、反復経口投与、1 日 1 回、 14 日間 Part 3 : ・ vibegron 150 mg ・ プラセボ 空腹時、反復経口投与、1 日 1 回、 28 日間 Part 4 : ・ 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 Part 5 : ・ vibegron 150 mg ・ プラセボ 食後、反復経口投与、1 日 1 回、 14 日間 Part 6 : ・ vibegron 200 mg ・ プラセボ 空腹時、反復経口投与、1 日 1 回、 7 日間	外国人 健康成人 Part 1 : 32 例 Part 2 : 17 例 Part 3 : 28 例 Part 4 : 24 例 Part 5 : 16 例 Part 6 : 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
003 5.3.3.1-3 評価	第Ⅰ相 単回投与時の薬物 動態、食事の影響、 安全性及び忍容性	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 反復投与時の薬物 動態、男女の比較、 非高齢者と高齢者 の比較、安全性及 び忍容性	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	Part 1 : ・ 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 Part 2 : ・ 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 Part 1 : 24 例 Part 2 : 16 例
011 5.3.3.1-5 参考	第Ⅰ相 マシバランス	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 肝機能障害の影響	非盲検	・ vibegron 100 mg 単回経口投与	外国人 健康成人 : 8 例 肝機能障害患 者 : 8 例
014 5.3.3.3-2 参考	第Ⅰ相 腎機能障害の影響	非盲検	・ vibegron 100 mg 単回経口投与	外国人 健康成人 : 8 例 腎機能障害患 者 : 24 例
007 5.3.3.4-1 参考	第Ⅰ相 トルテロジンとの 薬物相互作用	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 メトプロロール及 びアムロジピンと の薬物相互作用	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 高血圧患者 26 例
015 5.3.3.4-3 参考	第Ⅰ相 ケトコナゾール及 びジルチアゼムと の薬物相互作用	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、 Day1) 第Ⅱ期 ・ ketoconazole 200 mg (反復経口投 与、1 日 2 回、16 日間) +vibegron 100	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
			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)	
022 5.3.3.4-4 参考	第 I 相 経口避妊薬との薬 物相互作用	非盲検 投与順固定	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)	外国人 健康成人 18 例
024 5.3.3.4-5 参考	第 I 相 ジゴキシンとの薬 物相互作用	非盲検 投与順固定	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、1 日 1 回、Day2～6)	外国人 健康成人 18 例
臨床薬力学試験				
008 5.3.5.1-1 評価	第 IIb 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： Part 1： ・ 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 ・ 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 Part 2： ・ vibegron 100 mg ・ tolterodine ER 4 mg ・ vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg ・ プラセボ 反復経口投与、1 日 1 回、4 週間 延長長期試験： ・ 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	外国人、日本人 OAB 患者 ベース試験： 1395 例 延長長期試 験：845 例
012 5.3.4.1-1 評価	第 I 相 QT/QTc 評価	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	・ 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

a：1 日投与量を示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 血漿タンパク結合・血球移行

2.7.2.2.1.1.1 ヒト血漿タンパク結合率

[³H]ビベグロン 0.1、1.0 及び 100 µmol/L でヒト血漿タンパク結合率を平衡透析法により測定した。ビベグロンのヒト血漿タンパク結合率は、0.1 µmol/L で 50.6%、1.0 µmol/L で 51.3%、100 µmol/L で 49.6%であり、血漿中のビベグロンは約 50%が非結合型であった(2.6.4.4.3)。

2.7.2.2.1.1.2 ヒト血球移行性

[³H]ビベグロン 0.1、1.0 及び 10 µmol/L で血液/血漿中濃度比を算出した。

血液/血漿中濃度比は、0.1 µmol/L で 0.9、1.0 µmol/L で 1.0、10 µmol/L で 0.8 であり、濃度によらずほぼ一定の割合であった(2.6.4.4.4)。

2.7.2.2.1.2 代謝

2.7.2.2.1.2.1 ヒト肝ミクロソーム代謝

ビベグロン 0.5 µmol/L をヒト肝ミクロソーム(0.25 mg protein/mL)を用いて NADPH 存在下でインキュベート(37°C、60 分間)したときの代謝率は 4%であり、代謝的に安定であった。また、[³H]ビベグロン(10 µmol/L)をヒト肝ミクロソーム(1.5 mg protein/mL)を用いて NADPH 存在下でインキュベート(37°C、60 分間)し、代謝物を検索したところ、主要な放射能画分は[³H]ビベグロンであり、6 種の酸化代謝物(M1～M6)が検出された。UDPGA 存在下でビベグロン 10 µmol/L をヒト肝ミクロソーム(1 mg protein/mL)を用いて UDPGA 存在下でインキュベート(37°C、1 及び 2 時間)したところ、グルクロン酸抱合体(M35 及び M36)が検出された(2.6.4.5.1)。

2.7.2.2.1.2.2 ヒト肝細胞代謝

ビベグロン 0.5 µmol/L をヒト肝細胞でインキュベート(37°C、60 分間)したとき、代謝率は 10%であり代謝的に安定であった。また、[³H]ビベグロン(10 µmol/L)をヒト肝細胞(1 × 10⁶ cells/mL)でインキュベート(37°C、3 時間)し、代謝物を検索したところ、主要な放射能画分は[³H]ビベグロンであり、3 種の酸化代謝物(M3、M4 及び M6)が検出された(2.6.4.5.1)。

2.7.2.2.1.2.3 ヒト UGT 発現系ミクロソーム

ビベグロン 10 µmol/L をヒト UGT 発現系ミクロソーム(1 mg protein/mL)を用いてインキュベート(37°C、2 時間)したところ、UGT1A3 において M35 が検出され、UGT1A1、1A3、1A4 及び 1A9 で M36 が検出された(2.6.4.5.1)。

2.7.2.2.1.2.4 ヒト血漿中代謝物(日本人)(KP08F01 試験、5.3.2.3-1)

日本人若年男性 8 例にビベグロン最終製剤(50 mg)を投与した最終製剤薬物動態試験(TI01 試験)から得られた血漿を用いて、血漿中代謝物プロファイルを LC-MS/MS を用いて確認した。

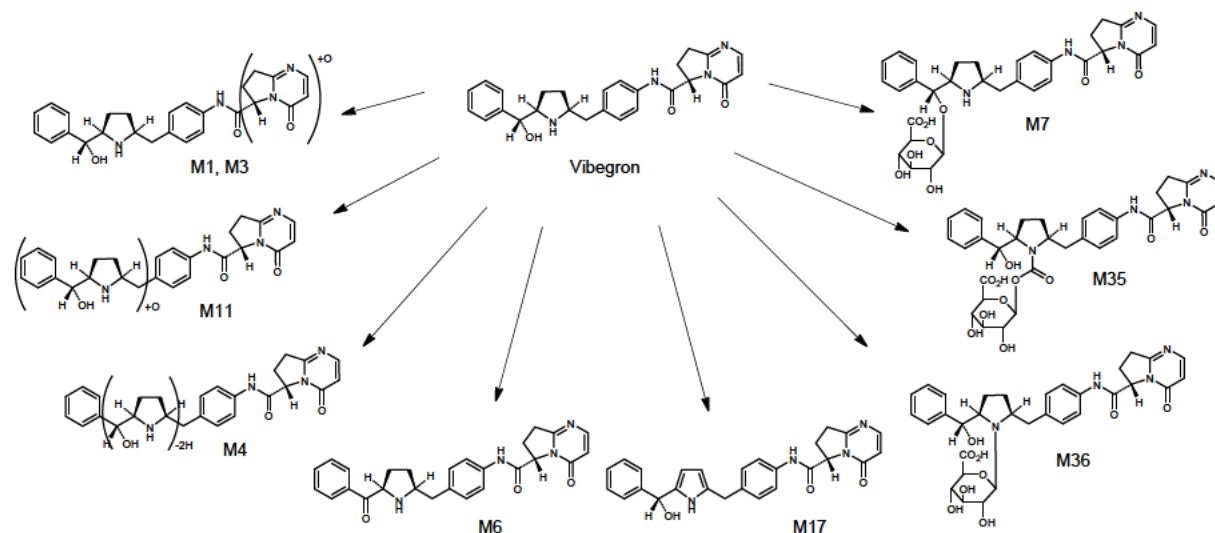
ヒト血漿中の主要な成分は未変化体であった。代謝物として、酸化的代謝物(M17)、グルクロン酸抱合体(O-グルクロン酸抱合体(M7)、N-カルバモイルグルクロン酸抱合体(M35)及び N-グルクロン酸抱合体(M36))が確認されたが、いずれの代謝物も毒性試験等で用いた動物種で代謝を検討した *in vitro* 及び *in vivo* 試験で存在していた(2.6.4.5.1 及び 2.6.4.5.2)。M35 は未変化体に対して 17%程度存在しているため、ビベグロンに関連するすべての物質の曝露量の 10%を超える可能性がある。

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。

2.7.2.2.1.2.5 ヒト代謝経路

ヒト血漿中代謝物検索(外国人：2.7.2.2.2.3、日本人：2.7.2.1.2.4)及び尿糞中代謝物検索(外国人：2.7.2.2.2.3)の結果から、ヒトの代謝経路を推定した(図 2.7.2.2-1)。

図 2.7.2.2-1 ヒト代謝経路



2.7.2.2.1.3 薬物相互作用

2.7.2.2.1.3.1 CYP 阻害作用の評価

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 の典型基質による代謝反応に対するビベグロンの阻害作用を確認した。その結果、ビベグロン(0.03～100 $\mu\text{mol/L}$)はこれらの主なヒト CYP 分子種の強力な可逆的阻害剤ではなく($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$)、CYP3A4 の時間依存的阻害剤でもなかった(2.6.4.7.1)。

2.7.2.2.1.3.2 CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用の評価

凍結保存ヒト肝細胞を用いてビベグロンの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能を確認した。その結果、ビベグロンは、0.1～20 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲で CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 発現量や酵素活性(CYP1A2：フェナセチン O-脱エチル化、CYP3A4：テストステロン 6 β -水酸化活性)の増大を引き起こさず、0.3～30 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲で CYP2B6 の mRNA 発現量の増大を引き起こさなかった(2.6.4.7.2)。

2.7.2.2.1.4 排出トランスポーターに関する検討

2.7.2.2.1.4.1 P-gp 阻害作用の評価

LLC-PK1 細胞にヒト MDR1 を発現させた LLC-MDR1 細胞を用いて、P-gp を介したジゴキシンの輸送に対するビベグロンの阻害作用を確認した。その結果、ビベグロンは、0.3～300 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲でジゴキシンの輸送を阻害しなかった(2.6.4.7.3.1)。

2.7.2.2.1.4.2 BCRP 阻害作用の評価

ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いて、BCRP を介したプラゾシンの輸送に対するビベ

グロンの阻害作用を確認した。その結果、ビベグロンは、1～300 $\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲でプラズシン輸送を阻害しなかった(2.6.4.7.3.2)。

2.7.2.2.1.4.3 MATE 阻害作用の評価

ヒト MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、MATE1 及び MATE2-K を介したシメチジンの輸送に対するビベグロンの阻害作用を確認した。MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} はそれぞれ 6.54 及び 84.7 $\mu\text{mol/L}$ であり、ビベグロンは阻害作用を有していた。これらの 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 倍以上であった。そのため、临床上、ビベグロンが MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した影響を及ぼすことはないと考えられた(2.6.4.7.3.3)。

2.7.2.2.1.4.4 P-gp 基質検討(発現系)

LLC-PK1 細胞及び LLC-MDR1 細胞を用いて、ビベグロンの経細胞輸送を検討した。LLC-MDR1 細胞の P-gp を介した輸送は、本検討条件では確認できなかった(2.6.4.7.4.1.1)。

2.7.2.2.1.4.5 BCRP 基質検討

BCRP を発現した膜小胞への ATP 依存的取り込みについて ^3H ビベグロン(1 $\mu\text{mol/L}$)を用いて検討した。その結果、 ^3H ビベグロンの取り込みは BCRP 発現の有無及び ATP の有無による影響を受けなかったことから、ビベグロンは BCRP の基質ではなかった(2.6.4.7.4.2)。

2.7.2.2.1.5 取り込みトランスポーターに対する検討

2.7.2.2.1.5.1 OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 に対する検討

ヒト肝取り込みトランスポーターである OATP1B1 又は OATP1B3、ヒト腎取り込みトランスポーターである OAT1 又は OAT3 を発現させた MDCKII 細胞を用いて、典型基質の取り込みに対するビベグロンの阻害作用を検討した。その結果、ビベグロンはこれらトランスポーターの阻害剤ではなかった(IC_{50} : >100 $\mu\text{mol/L}$) (2.6.4.7.5)。

ヒト腎取り込みトランスポーター OAT1 及び OAT3 に対する ^3H ビベグロン(1 $\mu\text{mol/L}$)の取り込み試験を行った。その結果、 ^3H ビベグロンの取り込みは確認されなかったことから、ビベグロンは OAT1 及び OAT3 の基質ではなかった(2.6.4.7.6)。

2.7.2.2.1.5.2 OCT1 及び OCT2 阻害作用の評価

ヒト肝取り込みトランスポーターである OCT1 及びヒト腎取り込みトランスポーター OCT2 を発現させた CHO-K1 細胞を用いて、典型基質の取り込みに対するビベグロンの阻害作用を検討した。その結果、OCT1 及び OCT2 に対する IC_{50} はそれぞれ 23 及び 36 $\mu\text{mol/L}$ であり、ビベグロンは阻害作用を有していた。これらの 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 400 倍以上であった。そのため、临床上、ビベグロンが OCT1 及び OCT2 の阻害を介した影響を及ぼすことはないと考えられた(2.6.4.7.5)。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の年齢範囲は、18～45 歳を若年、46～64 歳を中年、65～80 歳を高齢とした。

2.7.2.2.2.1 日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験及び薬物動態試験

2.7.2.2.2.1.1 海外薬物動態試験(日本人健康成人、単回投与)(003 試験、5.3.3.1-3)

本試験は、日本人健康成人を対象としたビベグロン単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するための、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。

試験デザインを表 2.7.2.2-1 に示す。日本人若年男性被験者 8 例からなる 2 パネル(パネル A 及び B)をそれぞれ 3 期に分けて、ビベグロン 10、50、100、200 及び 300 mg を経口投与した。各パネルとも、6 例に実薬を投与し、2 例にプラセボを投与した。また、食事の影響を検討するため、パネル B の第 1 期では空腹時に、第 3 期では食後にビベグロン 50 mg を投与した。

パネル A で 2 例、パネル B で 1 例が第 3 期開始までに中止したため、第 3 期にはそれぞれ追加被験者を組み入れた。

表 2.7.2.2-1 003 試験の試験デザイン

期	パネル	被験者	例数 ^a (男性：女性)	食事条件	投与量
1	A	若年	8 (8 : 0)	空腹時	10 mg
	B	若年	8 (8 : 0)	空腹時	50 mg
2	A	若年	8 (8 : 0)	空腹時	100 mg
	B	若年	8 (8 : 0)	空腹時	200 mg
3	A	若年	8 (8 : 0)	空腹時	300 mg
	B	若年	8 (8 : 0)	食後	50 mg

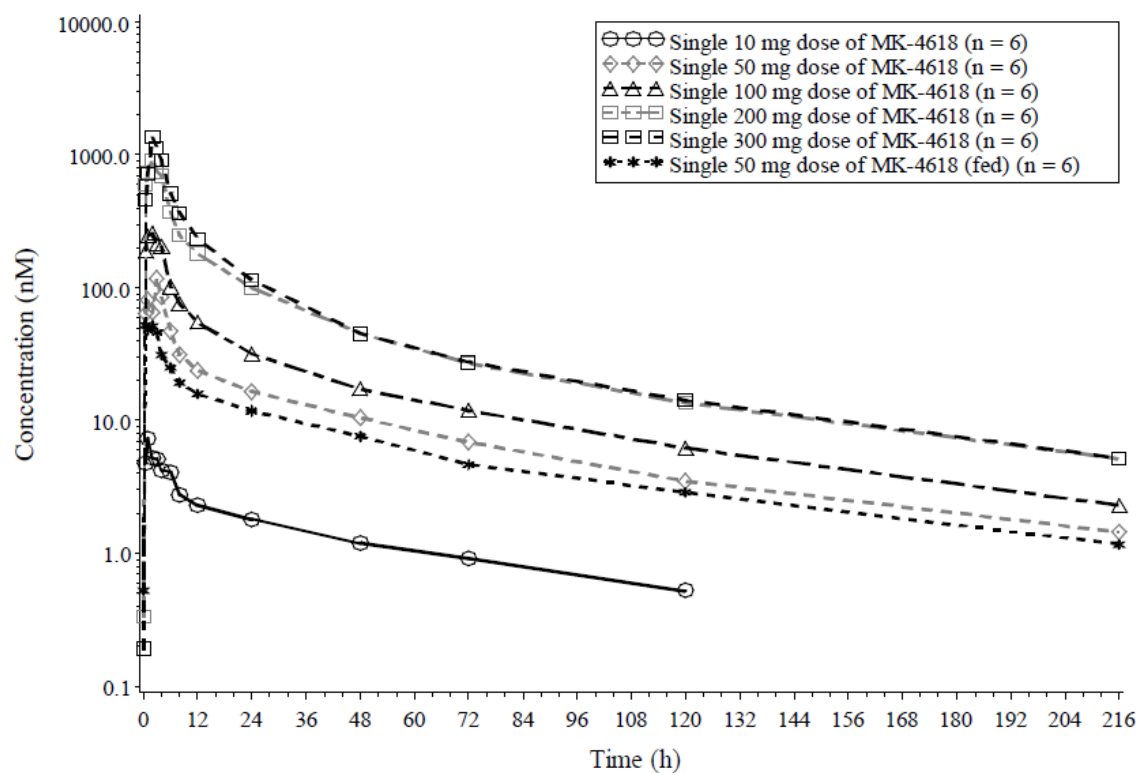
a：実薬 6 例、プラセボ 2 例

(1) 血漿中 PK パラメータ

日本人若年男性被験者にビベグロン 10～300 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。

ビベグロンを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度は、投与後 1～3 時間で $C_{\max}$ に達し、速やかに減少した後 58.9～64.0 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は投与量の増加に伴い増加した。

図 2.7.2.2-2 日本人若年男性被験者にビベグロン 10～300 mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移



[5.3.3.1-3 Fig.11-2 を引用]

表 2.7.2.2-2 日本人若年男性被験者にビベグロンを単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	AUC _{inf} ^a (μmol·h/L)	AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	C _{max} ^a (nmol/L)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^c (h)
10	6	0.209 (0.166–0.264)	0.0657 (0.0503–0.0858)	6.59 (4.25–10.2)	1.00 (1.00–4.00)	60.5 (40.8)
50	6	1.93 (1.53–2.44)	0.835 (0.639–1.09)	133 (86.1–206)	3.00 (0.800–3.00)	64.0 (12.6)
50 (食後)	6	1.27 (1.01–1.61)	0.466 (0.357–0.610)	63.3 (40.9–98.0)	1.50 (0.500–3.00)	69.9 (10.0)
100	6	3.94 (3.12–4.97)	2.03 (1.55–2.65)	363 (234–563)	2.50 (0.500–4.00)	58.9 (21.3)
200	6	11.3 (8.93–14.2)	6.67 (5.10–8.72)	1080 (697–1670)	2.00 (0.500–4.00)	59.1 (16.7)
300	6	13.5 (10.7–17.0)	8.32 (6.37–10.9)	1550 (1000–2400)	2.00 (1.00–4.00)	60.7 (15.7)

a : GM (95% CI) ; 混合効果モデルによって算出

b : Med (Min–Max)

c : GM (GCV%)

[5.3.3.1-3 Table 11-1 及び Table11-2 を改変]

(2) 用量比例性

ビベグロン投与後の AUC_{inf} 及び C_{max} について、投与量 10～300 mg の範囲で用量比例性を解析した。線形回帰分析を行った結果、ln(Dose)に対する ln(AUC_{inf})及び ln(C_{max})の傾きは 1.00 を超えており、投与量 10～300 mg の範囲で C_{max} 及び AUC_{inf}は投与量比以上の増加を示した(表 2.7.2.2-3)。

表 2.7.2.2-3 日本人若年男性被験者にビベグロン 10～300 mg を単回経口投与したときの用量比例性の評価

項目	例数	傾き	95% CI
ln(Dose)に対する ln(AUC _{inf})の線形回帰分析	30	1.252	1.172–1.333
ln(Dose)に対する ln(C _{max})の線形回帰分析	30	1.632	1.483–1.781

[5.3.3.1-3 Table 11-5 を改変]

(3) 食事の影響

ビベグロン単回経口投与時の食事の影響について解析した結果を表 2.7.2.2-4 に示す。

日本人若年男性被験者にビベグロン 50 mg を単回経口投与したときの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (食後/空腹時)は、それぞれ 0.65 及び 0.47 であり、食事により曝露量が低下した。

表 2.7.2.2-4 日本人若年男性被験者にビベグロン 50 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ ^a	ビベグロン 50 mg (空腹時)			ビベグロン 50 mg (食後)			食後/空腹時		
	例数	GM	95% CI	例数	GM	95% CI	GMR	GMR の 90% CI	GCV%
AUC _{inf} (μmol·h/L)	6	1.95	1.43–2.66	6	1.27	0.933–1.73	0.65	0.48–0.89	25.7
C _{max} (nmol/L)	6	134	80.4–224	6	63.8	38.2–106	0.47	0.26–0.86	55.4

a : 混合効果モデルによって算出

[5.3.3.1-3 Table 11-7 を改変]

2.7.2.2.1.2 海外薬物動態試験(日本人健康成人、反復投与)(009 試験、5.3.3.1-4)

本試験は、日本人健康成人を対象としたビベグロン反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するための、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。

試験デザインを表 2.7.2.2-5 に示す。本試験は 2 つのパートに分けて実施した。Part 1 では、日本人若年男性被験者 8 例からなる 3 パネル(パネル A、B 及び C)に、ビベグロン 50、100 及び 200 mg を 1 日 1 回 14 日間、空腹時に経口投与した。各パネルとも、6 例に実薬を投与し、2 例にプラセボを投与した。

Part 2 では、日本人高齢男女被験者 16 例(男性 8 例、女性 8 例)からなるパネル D に、ビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間、空腹時に経口投与した。男女とも、6 例に実薬を投与し、2 例にプラセボを投与した。

パネル A 及び B で各 1 例が反復投与期間中に中止した。これら 2 例の被験者に対して追加被験者の組み入れは行わなかった。

表 2.7.2.2-5 009 試験の試験デザイン

パート	パネル	被験者	例数(男性：女性)	食事条件	投与量
1	A	若年	8 ^{a,b} (8 : 0)	空腹時	50 mg、1 日 1 回 14 日間
	B	若年	8 ^{a,b} (8 : 0)	空腹時	100 mg、1 日 1 回 14 日間
	C	若年	8 ^b (8 : 0)	空腹時	200 mg、1 日 1 回 14 日間
2	D	高齢	16 ^c (8 : 8)	空腹時	100 mg、1 日 1 回 14 日間

a : 試験期間中 1 例中止。

b : 実薬 6 例、プラセボ 2 例

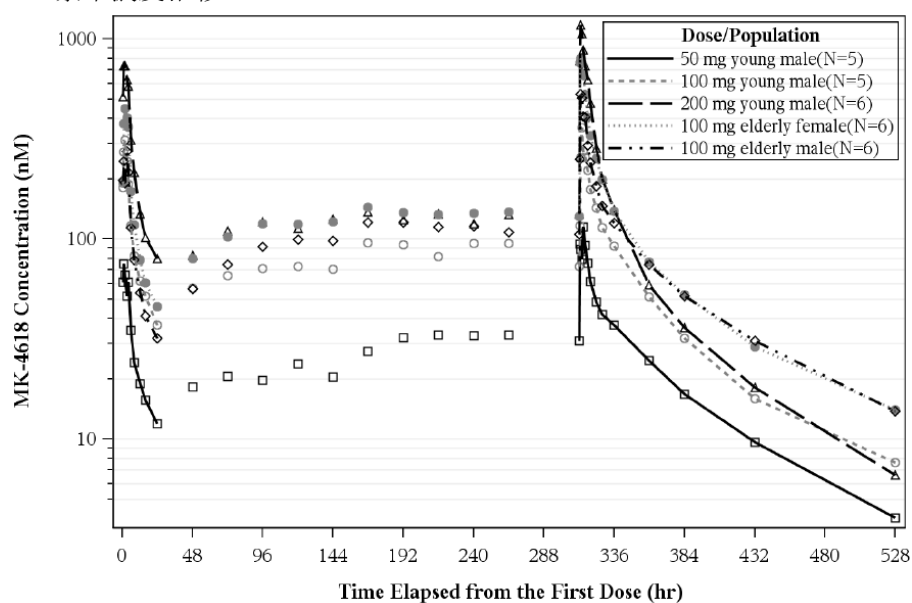
c : 実薬 12 例、プラセボ 4 例

(1) 血漿中 PK パラメータ

日本人被験者にビベグロン 50～200 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-3 に示す。投与量の増加に伴い血漿中濃度は増加し、反復投与により曝露量は増大した。また、トラフ濃度推移より、反復投与 7 日までに定常状態に達すると考えられた。

血漿中ビベグロンの PK パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す。 $t_{\max}$ の中央値は 1.00～3.00 時間であった。日本人若年男性被験者の定常状態での $t_{1/2}$ の GM は、50、100 及び 200 mg の投与量で、それぞれ 69.6、64.9 及び 59.7 時間であった。日本人高齢被験者の定常状態での $t_{1/2}$ は、日本人若年男性被験者と比較してわずかに延長し、高齢男性被験者で 76.8 時間、高齢女性被験者で 75.1 時間であった。

図 2.7.2.2-3 日本人被験者にビベグロンを1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移



□ : 50 mg 若年男性、○ : 100 mg 若年男性、△ : 200 mg 若年男性、● : 100 mg 高齢女性、◇ : 100 mg 高齢男性
[5.3.3.1-4 Fig.11-2 を引用]

表 2.7.2.2-6 日本人被験者にビベグロンを1日1回14日間反復経口投与したときのPKパラメータ(投与1日目及び14日目)

Day 1					
PK パラメータ	Part 1			Part 2	
	50 mg 若年男性(6 例)	100 mg 若年男性(6 例)	200 mg 若年男性(6 例)	100 mg 高齢男性(6 例)	100 mg 高齢女性(6 例)
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	0.559 (0.399–0.783)	1.89 (1.35–2.64)	5.31 (3.79–7.43)	2.08 (1.49–2.91)	3.14 (2.24–4.39)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	10.7 (8.07–14.2)	32.5 (24.5–43.0)	77.2 (58.3–102)	31.5 (23.8–41.8)	44.7 (33.7–59.2)
C _{max} ^a (nmol/L)	90.1 (57.8–140)	324 (208–504)	778 (499–1210)	352 (226–549)	606 (389–944)
t _{max} ^b (h)	1.00 (0.50–4.00)	1.50 (0.50–6.00)	2.00 (1.00–4.00)	2.00 (0.50–4.00)	2.50 (0.50–4.00)
Day 14					
PK パラメータ	Part 1			Part 2	
	50 mg 若年男性(5 例)	100 mg 若年男性(5 例)	200 mg 若年男性(6 例)	100 mg 高齢男性(6 例)	100 mg 高齢女性(6 例)
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	1.24 (0.865–1.78)	3.37 (2.35–4.83)	9.76 (6.97–13.7)	5.40 (3.86–7.56)	7.61 (5.44–10.7)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	34.5 (25.5–46.7)	82.6 (61.1–112)	138 (104–183)	119 (89.6–157)	134 (101–178)
C _{max} ^a (nmol/L)	113 (70.1–181)	309 (192–495)	1380 (886–2150)	667 (428–1040)	1020 (656–1590)
t _{max} ^b (h)	3.00 (0.50–3.00)	2.00 (2.00–4.00)	1.00 (0.50–6.00)	1.50 (0.50–4.00)	1.50 (0.50–3.00)
t _{1/2} ^c (h)	69.6 (9.9)	64.9 (34.9)	59.7 (3.3)	76.8 (6.6)	75.1 (7.8)

a : GM (95% CI) ; 混合効果モデルによって算出

b : Med (Min–Max)、c : GM (GCV%)

[5.3.3.1-4 Table 11-1 を改変]

(2) 累積係数

ビベグロンを 14 日間反復経口投与したときの血漿 PK パラメータの累積係数(GM 及び 90%CI)を表 2.7.2.2-7 に示す。

日本人若年男性被験者の累積係数(14 日目/1 日目)は、 AUC_{0-24} で 1.79~2.22、 C_{max} で 0.954~1.77、 C_{24} で 1.79~3.23 であった。日本人高齢男性被験者及び高齢女性被験者の累積係数(14 日目/1 日目)は、それぞれ AUC_{0-24} で 2.59 及び 2.42、 C_{max} で 1.89 及び 1.69、 C_{24} で 3.76 及び 3.01 であった。14 日間の反復投与により AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び C_{24} は 1 日目に比べ最大で 2~4 倍に増加した。累積係数は若年者より高齢者で高値を示した。

表 2.7.2.2-7 日本人被験者にビベグロンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの PK パラメータの累積係数(14 日目/1 日目)

PK パラメータ ^a	累積係数(Day 14 / Day 1)				
	Part 1			Part 2	
	50 mg 若年男性(5 例)	100 mg 若年男性(5 例)	200 mg 若年男性(6 例)	100 mg 高齢男性(6 例)	100 mg 高齢女性(6 例)
AUC_{0-24}	2.22 (1.65~2.98)	1.79 (1.33~2.40)	1.84 (1.40~2.42)	2.59 (1.97~3.42)	2.42 (1.84~3.19)
C_{max}	1.25 (0.855~1.82)	0.954 (0.653~1.39)	1.77 (1.25~2.52)	1.89 (1.33~2.69)	1.69 (1.19~2.40)
C_{24}	3.23 (2.51~4.16)	2.54 (1.97~3.27)	1.79 (1.42~2.27)	3.76 (2.97~4.76)	3.01 (2.38~3.80)

a : GM (90% CI) : 混合効果モデルによって算出
[5.3.3.1-4 Table 11-2 を改変]

(3) 用量比例性

日本人若年男性被験者にビベグロンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの 14 日目での用量比例性について検討した結果を表 2.7.2.2-8 に示す。

AUC_{0-24} 及び C_{max} は、投与量の増加に伴い増加した。線形回帰分析を行った結果、 $\ln(\text{Dose})$ に対する $\ln(AUC_{0-24})$ 及び $\ln(C_{max})$ の傾きは 1.00 を超えており、投与量 50~200 mg の範囲で 14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与量比以上の増加を示した。

表 2.7.2.2-8 日本人若年男性被験者にビベグロン 50~200 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの用量比例性の評価(14 日目)

項目	例数	傾き	95% CI
$\ln(\text{Dose})$ に対する $\ln(AUC_{0-24})$ の線形回帰分析	16	1.46	1.20~1.73
$\ln(\text{Dose})$ に対する $\ln(C_{max})$ の線形回帰分析	16	1.83	1.38~2.27

[5.3.3.1-4 Table 11-7 を改変]

(4) 男女の比較(高齢者)

日本人高齢男性被験者及び高齢女性被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-9 に示す。

投与 14 日目の AUC_{0-24} 及び C_{max} の GMR (高齢女性/高齢男性)は、それぞれ 1.41 及び 1.53 であり、曝露量は高齢女性被験者で約 1.5 倍大きかった。

表 2.7.2.2-9 日本人高齢男性被験者及び高齢女性被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ ^a	Day	高齢男性			高齢女性			高齢女性/高齢男性	
		例数	GM	95% CI	例数	GM	95% CI	GMR	GMR の 90% CI
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	1	6	2.08	1.49–2.91	6	3.14	2.24–4.39	1.51	1.01–2.24
	14	6	5.40	3.86–7.56	6	7.61	5.44–10.7	1.41	0.95–2.09
C _{max} (nmol/L)	1	6	352	226–549	6	606	389–944	1.72	1.02–2.90
	14	6	667	428–1040	6	1020	656–1590	1.53	0.91–2.59

a : 混合効果モデルによって算出

[5.3.3.1-4 Table 11-4 を改変]

(5) 若年者と高齢者の比較

日本人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 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。

投与 1 日目の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の GMR (高齢男性/若年男性)は、1.10 及び 1.09 であり、年齢差は認められなかった。一方、投与 14 日目では 1.60 及び 2.16 と高齢男性被験者で高値であり、曝露量は反復投与により高齢者で大きくなる傾向があった。

表 2.7.2.2-10 日本人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 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ ^a	Day	若年男性			高齢男性			高齢男性/若年男性	
		例数	GM	95% CI	例数	GM	95% CI	GMR	GMR の 90% CI
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	1	6	1.89	1.35–2.64	6	2.08	1.49–2.91	1.10	0.74–1.64
	14	5	3.37	2.35–4.83	6	5.40	3.86–7.56	1.60	1.06–2.41
C _{max} (nmol/L)	1	6	324	208–504	6	352	226–549	1.09	0.65–1.83
	14	5	309	192–495	6	667	428–1040	2.16	1.26–3.71

a : 混合効果モデルによって算出

[5.3.3.1-4 Table 11-5 を改変]

(6) 尿中排泄

日本人若年男性被験者又は高齢男女被験者にビベグロン 100 及び 200 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目のビベグロンの尿中排泄パラメータを表 2.7.2.2-11 に示す。

ビベグロン 100 mg を投与したときの腎クリアランスの GM は日本人若年男性被験者で 6.90 L/h、高齢男性被験者で 7.20 L/h であり、年齢差は認められなかった。また、高齢女性被験者の腎クリアランスの GM は 6.95 L/h であり、性差は認められなかった。24 時間までの尿中排泄率は、日本人若年男性被験者に 100 及び 200 mg を投与したときでそれぞれ 11.4%及び 18.0%であり、高齢男性及び高齢女性被験者に 100 mg を投与したときでそれぞれ 17.3%及び 23.5%であった。

表 2.7.2.2-11 日本人若年男性被験者及び高齢男女被験者にビベグロンを 1 日 1 回 14 日間
反復経口投与したときの尿中排泄パラメータ(14 日目)

PK パラメータ	投与量 (mg)	被験者	例数	GM	GCV%	Med	Min	Max
CL _r (L/h)	100	若年男性	5	6.90	59.2	9.18	3.39	11.4
	200	若年男性	6	8.30	53.3	8.90	3.39	15.7
	100	高齢男性	6	7.20	33.0	8.15	4.27	9.57
	100	高齢女性	6	6.95	15.9	6.56	6.07	9.25
f _{e0-24} (%)	100	若年男性	5	11.4	33.7	11.2	7.77	16.1
	200	若年男性	6	18.0	58.8	20.9	7.28	35.4
	100	高齢男性	6	17.3	23.2	18.1	12.8	22.4
	100	高齢女性	6	23.5	28.4	23.0	17.2	35.2

[5.3.3.1-4 Table 11-10 を改変]

2.7.2.2.2.2 外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験及び薬物動態試験

2.7.2.2.2.2.1 海外薬物動態試験(外国人健康成人、単回投与)(001 試験、5.3.3.1-1)

本試験は、外国人健康成人を対象としたビベグロン単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するための、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。

試験デザインを [表 2.7.2.2-12](#) に示す。本試験は 3 つのパートに分けて実施した。

Part 1 では、外国人若年男性被験者 8 例からなる 2 パネル(パネル A 及び B)をそれぞれ 5 期に分けて、ビベグロン 2～200 mg を経口投与した。各パネルとも 6 例に実薬を、2 例にプラセボを投与した。食事の影響を検討するために、パネル A の第 3 期では空腹時に、第 5 期では食後(高脂肪食)にビベグロン 50 mg を投与した。

Part 2 では、外国人高齢男女被験者 16 例(男性 8 例、女性 8 例)からなるパネル C に、ビベグロン 50 mg を空腹時に経口投与した。男女とも 6 例に実薬を、2 例にプラセボを投与した。

Part 3 では、外国人若年男性被験者 8 例からなる 2 パネル(パネル D 及び E)をそれぞれ 2 期に分けて、ビベグロン 200～600 mg を経口投与した。各パネルとも 6 例に実薬を、2 例にプラセボを投与した。

Part 2 及び Part 3 は、Part 1 の安全性及び忍容性データを確認した後に開始した。

パネル E で 1 例が第 2 期開始までに中止した。この被験者に対して追加被験者の組み入れは行わなかった。

表 2.7.2.2-12 001 試験の試験デザイン

パート	パネル	被験者	例数 (男性：女性)	期	食事条件	投与量
1	A	若年	8 ^a (8 : 0)	1	空腹時	2 mg
				2	空腹時	10 mg
				3	空腹時	50 mg
				4	空腹時	150 mg
				5	食後 (高脂肪食)	50 mg
	B	若年	8 ^a (8 : 0)	1	空腹時	5 mg
				2	空腹時	20 mg
				3	空腹時	100 mg
				4	空腹時	200 mg
				5	空腹時	200 mg
2	C	高齢	16 ^b (8 : 8)	-	空腹時	50 mg
3	D	若年	8 ^a (8 : 0)	1	空腹時	200 mg
				2	空腹時	450 mg
	E	若年	8 ^a (8 : 0)	1	空腹時	300 mg
				2	空腹時	600 mg

a : 実薬 6 例、プラセボ 2 例

b : 実薬 12 例、プラセボ 4 例

(1) 血漿中 PK パラメータ

外国人若年男性被験者にビベグロン 2～600 mg を経口投与したときの PK パラメータを表 2.7.2.2-13 に示す。

ビベグロンを単回経口投与したときの血漿中濃度は、投与後 0.75～3 時間で $C_{\max}$ に達し、速やかに減少した後 45.51～75.81 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は投与量の増加に伴い増加した。

表 2.7.2.2-13 外国人若年男性被験者にビベグロン 2～600 mg を単回経口投与したときの
PK パラメータ(Part 1 及び 3、パネル A、B、D 及び E、空腹時)

投与量 (mg)	AUC _{inf} ^a (μmol·h/L)		AUC _{last} ^{a, b} (μmol·h/L)		AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)		C _{max} ^a (nmol/L)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)	
	例 数	GM (90% CI)	例 数	GM (90% CI)	例 数	GM (90% CI)	例 数	GM (90% CI)	例 数	Med (Min-Max)	例 数	GM (GCV%)
2	—	—	—	—	—	—	3	0.604 (0.376–0.968)	3	3.00 (1.00–3.00)	—	—
5	—	—	6	0.0132 (0.0105–0.0166)	2	0.0194 (0.0134–0.0281)	6	1.54 (1.09–2.17)	6	1.00 (0.50–6.00)	—	—
10	6	0.143 (0.112–0.183)	6	0.111 (0.0857–0.143)	6	0.0563 (0.0429–0.0740)	6	7.28 (4.96–10.7)	6	2.50 (1.00–6.00)	6	45.51 (36.68)
20	6	0.296 (0.238–0.370)	6	0.224 (0.178–0.282)	6	0.0978 (0.0767–0.125)	6	10.8 (7.66–15.3)	6	0.75 (0.50–6.00)	6	64.13 (19.83)
50	6	1.02 (0.802–1.31)	6	0.819 (0.633–1.06)	6	0.384 (0.292–0.505)	6	40.5 (27.7–59.5)	6	2.00 (0.50–6.00)	6	50.39 (13.67)
100	6	3.78 (3.03–4.72)	6	3.49 (2.77–4.41)	6	1.63 (1.28–2.08)	6	231 (164–327)	6	2.00 (1.00–4.00)	6	73.50 (15.16)
150	6	4.89 (3.83–6.25)	6	4.57 (3.53–5.91)	6	2.18 (1.66–2.87)	6	325 (221–476)	6	1.00 (1.00–6.00)	6	68.37 (27.76)
200	18	7.95 (6.74–9.39)	18	7.26 (6.08–8.67)	18	3.67 (3.04–4.43)	18	553 (425–719)	18	1.00 (1.00–4.00)	18	75.81 (12.24)
300	6	16.3 (12.6–21.2)	6	15.6 (11.8–20.7)	6	9.73 (7.24–13.1)	6	1310 (864–1970)	6	2.52 (2.00–3.00)	6	63.77 (4.63)
450	6	20.5 (16.3–25.6)	6	19.4 (15.3–24.6)	6	12.0 (9.38–15.4)	6	1540 (1080–2180)	6	3.00 (0.50–6.00)	6	60.50 (16.77)
600	5	34.9 (26.5–46.0)	5	34.0 (25.4–45.6)	5	24.1 (17.7–32.9)	5	2760 (1780–4260)	5	3.00 (2.00–6.00)	5	60.70 (8.75)

—: データなし

a: 混合効果モデルによって算出

b: t = 8～24h (5 mg), t = 72～120 h (10 mg), t = 96～120 h (20 mg), t = 120 h (50 mg),
t = 216 h (100, 150, 200, 300, 450, 600 mg),

[5.3.3.1-1 Table 11-1 を改変]

(2) 用量比例性

各パネルの用量比例性の評価結果を表 2.7.2.2-14 に示す。

各パネルの ln(Dose) に対する ln(AUC_{inf}) 及び ln(C_{max}) を回帰分析し、その傾きを算出した。2～150 mg (パネル A) 及び 5～200 mg (パネル B) の投与量範囲では、AUC_{inf} の傾きは 1.30 及び 1.58、C_{max} の傾きは 1.40 及び 1.64 であり、投与量比以上の増加を示した。200～600 mg (パネル D と E) の投与量範囲では、AUC₀₋₂₄ の傾きは 1.17 及び 1.11、C_{max} の傾きは 1.31 及び 1.07 であった。

表 2.7.2.2-14 外国人若年男性被験者にビベグロン 2～600 mg を単回経口投与したときの
用量比例性の評価(Part 1 及び 3、パネル A、B、D 及び E、空腹時)

項目	パネル	解析に用いた投与量(mg)	傾き	95% CI
ln(Dose)に対する ln(AUC _{inf}) の 線形回帰分析	A	2, 10, 50, 150	1.30	1.18–1.41
	B	5, 20, 100, 200	1.58	1.49–1.67
	D	200, 450	1.17	0.84–1.50
	E	300, 600	1.11	0.94–1.27
ln(Dose)に対する ln(C _{max})の 線形回帰分析	A	2, 10, 50, 150	1.40	1.24–1.56
	B	5, 20, 100, 200	1.64	1.53–1.75
	D	200, 450	1.31	0.96–1.67
	E	300, 600	1.07	0.69–1.45

[5.3.3.1-1 Table 11-5 を改変]

(3) 食事の影響

ビベグロン経口投与時の食事の影響について解析した結果を表 2.7.2.2-15 に示す。

外国人若年男性被験者にビベグロン 50 mg を単回経口投与したときの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (食後/空腹時)は、それぞれ 0.57 及び 0.33 であり、食事により曝露量が低下した。

表 2.7.2.2-15 外国人若年男性被験者にビベグロン 50 mg を空腹時又は食後に単回経口投与
したときの PK パラメータ(Part 1、パネル A (第 3 期及び第 5 期))

PK パラメータ	ビベグロン 50 mg (空腹時)		ビベグロン 50 mg (食後)		食後/空腹時
	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)	GMR (GMR の 90% CI)
AUC _{inf} ^a (µmol·h/L)	6	1.13 (0.747–1.70)	6	0.647 (0.429–0.977)	0.57 (0.37–0.90)
AUC _{last} ^{a, b} (µmol·h/L)	6	0.947 (0.639–1.40)	6	0.578 (0.390–0.855)	0.61 (0.38–0.97)
AUC ₀₋₂₄ ^a (µmol·h/L)	6	0.440 (0.301–0.642)	6	0.197 (0.135–0.288)	0.45 (0.29–0.69)
C _{max} ^a (nmol/L)	6	49.0 (26.3–91.4)	6	16.3 (8.75–30.4)	0.33 (0.16–0.68)
t _{max} (h) ^c	6	2.00 (0.50–6.00)	6	3.00 (2.00–6.00)	–
t _{1/2} (h) ^d	6	50.39 (13.67)	6	62.34 (31.65)	–

–：算出せず

a：混合効果モデルによって算出

b：t = 120 h (空腹時), t = 120～216 h (食後)

c：Med (Min–Max)

d：GM (GCV%)

[5.3.3.1-1 Table 11-2 を改変]

(4) 男女の比較(高齢者)

外国人高齢男性被験者及び高齢女性被験者にビベグロン 50 mg を単回経口投与したときの PK パラメータを表 2.7.2.2-16 に示す。

AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (高齢女性/高齢男性)は、それぞれ 1.33 及び 1.10 と、曝露量は高齢女性被験者でわずかに大きい傾向であった。

表 2.7.2.2-16 外国人高齢男性被験者及び高齢女性被験者にビベグロン 50 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	高齢男性		高齢女性		高齢女性/高齢男性
	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)	GMR (GMR の 90% CI)
AUC _{inf} ^a (μmol·h/L)	6	1.77 (1.32–2.37)	6	2.35 (1.75–3.16)	1.33 (0.94–1.87)
AUC ₀₋₂₁₆ ^a (μmol·h/L)	6	1.48 (1.11–1.96)	6	1.97 (1.49–2.61)	1.33 (0.96–1.85)
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	6	0.573 (0.404–0.813)	6	0.769 (0.542–1.09)	1.34 (0.89–2.02)
C _{max} ^a (nmol/L)	6	96.4 (54.3–171)	6	106 (59.9–189)	1.10 (0.57–2.15)
t _{max} (h) ^b	6	1.00 (0.50–3.00)	6	2.00 (0.50–3.00)	–
t _{1/2} (h) ^c	6	94.20 (20.91)	6	96.09 (12.63)	–

–：算出せず

a：混合効果モデルによって算出

b：Med (Min–Max)

c：GM (CV%)

[5.3.3.1-1 Table 11-3 を改変]

(5) 若年者と高齢者の比較

外国人若年男性被験者及び高齢男女被験者にビベグロン 50 mg を単回経口投与したときの PK パラメータを表 2.7.2.2-17 に示す。

外国人高齢男女被験者の t_{1/2} の GM は 95.14 時間であり、若年男性被験者の 50.39 時間よりも延長していた。AUC_{inf} の GMR (高齢男女/若年男性) は 1.81 であり、曝露量は高齢者で大きくなる傾向があった。

表 2.7.2.2-17 外国人若年男性被験者及び高齢男女被験者にビベグロン 50 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	若年男性		高齢男女		高齢男女/若年男性
	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)	GMR (GMR の 90% CI)
AUC _{inf} ^a (μmol·h/L)	6	1.13 (0.840–1.51)	12	2.04 (1.66–2.51)	1.81 (1.34–2.43)
AUC _{last} ^{a, b} (μmol·h/L)	6	0.947 (0.714–1.25)	12	1.71 (1.40–2.08)	1.80 (1.36–2.39)
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	6	0.440 (0.310–0.624)	12	0.664 (0.518–0.850)	1.51 (1.06–2.15)
C _{max} ^a (nmol/L)	6	49.0 (27.6–87.1)	12	101 (67.5–152)	2.07 (1.16–3.68)
t _{max} (h) ^c	6	2.00 (0.50–6.00)	12	1.00 (0.50–3.00)	–
t _{1/2} (h) ^d	6	50.39 (13.67)	12	95.14 (16.47)	–

–：算出せず

a：混合効果モデルによって算出

b：t = 120 h (若年男性), t = 216 (高齢男女)

c：Med (Min–Max)

d：GM (GCV%)

[5.3.3.1-1 Table 11-4 を改変]

(6) 尿中排泄

外国人若年男性被験者及び高齢男女被験者にビベグロン 50～600 mg を単回経口投与したときの 24 時間までの尿中排泄パラメータを表 2.7.2.2-18 に示す。

外国人若年男性被験者の腎クリアランスは、200 及び 600 mg で 11.5 及び 12.3 L/h と、投与量によらず同程度であった。50 mg 投与時の高齢男女被験者の腎クリアランスは 6.62 L/h であり、健康若年男性被験者に比べて低下する傾向が認められた。

表 2.7.2.2-18 外国人若年男性被験者及び高齢男女被験者にビベグロン 50～600 mg を単回経口投与したときの 24 時間までの尿中排泄パラメータ

投与量 (mg)	被験者	A _{e0-24} (mg)		f _{e0-24} (%)		CL _r (L/h)	
		例数	GM (GCV%)	例数	GM (GCV%)	例数	GM (GCV%)
200	若年男性	12	17.8 (53.5)	12	8.92 (53.5)	12	11.5 (45.2)
600	若年男性	5	130 (22.0)	5	21.7 (22.0)	5	12.3 (13.3)
50	高齢男女	12	1.95 (58.7)	12	3.91 (58.7)	12	6.62 (33.1)

[5.3.3.1-1 Table 11-6 及び 11-7 を改変]

2.7.2.2.2.2 海外薬物動態試験(外国人健康成人、反復投与)(002 試験、5.3.3.1-2)

本試験は、外国人健康成人を対象としたビベグロン反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するための、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。

試験デザインを表 2.7.2.2-19 に示す。本試験は 6 つのパートに分けて実施した。

Part 1 では、外国人若年男性被験者 8 例からなる 4 パネル(パネル A、B、C 及び D)に、ビベグロン 25～150 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。各パネルとも 6 例に実薬を、2 例にプラセボを投与した。

Part 2 では、外国人高齢男女被験者 17 例(男性 8 例、女性 9 例)からなるパネル E に、ビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。13 例に実薬を、4 例にプラセボを投与した。

Part 3 では、外国人若年男性及び中年男女被験者 28 例(男性 16 例、女性 12 例、そのうち中年男性及び女性が各 12 例)からなるパネル F に、ビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した。20 例に実薬を、8 例にプラセボを投与した。

Part 4 では、外国人若年男性被験者 8 例からなる 3 パネル(パネル G、H 及び I)に、ビベグロン 200、300 及び 400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。各パネルとも 6 例に実薬を、2 例にプラセボを投与した。

Part 5 では、外国人中年及び高齢女性被験者 16 例からなるパネル J に、ビベグロン 150 mg を食後に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。12 例に実薬を、4 例にプラセボを投与した。

Part 6 では、外国人高齢女性被験者 12 例からなるパネル K に、ビベグロン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。8 例に実薬を、4 例にプラセボを投与した。

パネル A で 1 例、パネル E で 1 例、パネル F で 4 例(1 例はプラセボ、実薬投与の 1 例は最終採血のみ中止であったため、PK 解析は実施した)、パネル G で 1 例、パネル J で 1 例が中止した。

表 2.7.2.2-19 002 試験の試験デザイン

パート	パネル	被験者	例数(男性：女性)	食事条件	投与量
1	A	若年	8 ^a (8 : 0)	空腹時	25 mg、1 日 1 回 14 日間
	B	若年	8 ^a (8 : 0)	空腹時	50 mg、1 日 1 回 14 日間
	C	若年	8 ^a (8 : 0)	空腹時	100 mg、1 日 1 回 14 日間
	D	若年	8 ^a (8 : 0)	空腹時	150 mg、1 日 1 回 14 日間
2	E	高齢	17 ^b (8 : 9)	空腹時	100 mg、1 日 1 回 14 日間
3	F	若年 中年	28 ^c (16 : 12)	空腹時	150 mg、1 日 1 回 28 日間
4	G	若年	8 ^a (8 : 0)	空腹時	200 mg、1 日 1 回 14 日間
	H	若年	8 ^a (8 : 0)	空腹時	300 mg、1 日 1 回 14 日間
	I	若年	8 ^a (8 : 0)	空腹時	400 mg、1 日 1 回 14 日間
5	J	中年 高齢	16 ^d (0 : 16)	食後	150 mg、1 日 1 回 14 日間
6	K	高齢	12 ^e (0 : 12)	空腹時	200 mg、1 日 1 回 7 日間

a : 実薬 6 例、プラセボ 2 例

b : 実薬 13 例、プラセボ 4 例

c : 実薬 20 例、プラセボ 8 例

d : 実薬 12 例、プラセボ 4 例

e : 実薬 8 例、プラセボ 4 例

(1) Part 1 及び Part 4 (外国人若年男性)

1) 血漿中 PK パラメータ

外国人若年男性にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 1 日目、7 日目及び 14 日目の PK パラメータを表 2.7.2.2-20 に示す。

反復投与 7 日までに定常状態に達しており、投与 1 日目に対する 14 日目の累積係数は、AUC₀₋₂₄ で 1.65～2.37、C_{max} で 1.22～1.96、C₂₄ で 1.87～2.91 であった。

投与 14 日目の t_{1/2} の GM は、低用量(25～150 mg)では 78～94 時間、高用量(200～400 mg)では 58～65 時間であった。t_{max} は投与量及び投与日数によらず、1.0～3.5 時間であった。

表 2.7.2.2-20 外国人若年男性被験者にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの PK パラメータ (1/3)

PK パラメータ	Day 1		Day 7		Day 14		Day 14/Day 1
	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	GMR (90% CI)
25 mg (若年男性)							
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	6	0.164 (0.127–0.210)	6	0.349 (0.272–0.448)	5	0.353 (0.272–0.458)	2.16 (1.76–2.64)
C _{max} ^a (nmol/L)	6	16.5 (11.9–22.8)	6	34.7 (25.1–48.1)	5	32.3 (22.9–45.5)	1.96 (1.44–2.67)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	6	3.77 (3.01–4.72)	6	10.5 (8.39–13.2)	5	10.9 (8.63–13.8)	2.90 (2.40–3.51)
t _{max} ^b (h)	6	3.00 (2.00–4.00)	6	2.00 (0.50–4.00)	5	1.00 (0.50–2.00)	–
t _{1/2} ^c (h)					5	94.41 (10.87)	

– : 算出せず

a : 混合効果モデルによって算出

b : Med (Min–Max)

c : GM (GCV%)

表 2.7.2.2-20 外国人若年男性被験者にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの PK パラメータ (2/3)

PK パラメータ	Day 1		Day 7		Day 14		Day 14/Day 1
	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	GMR (90% CI)
50 mg (若年男性)							
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	6	0.501 (0.390–0.643)	6	1.05 (0.817–1.35)	6	1.08 (0.844–1.39)	2.17 (1.79–2.61)
C _{max} ^a (nmol/L)	6	71.3 (51.5–98.7)	6	76.7 (55.4–106)	6	89.9 (64.9–124)	1.26 (0.94–1.69)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	6	11.3 (9.02–14.2)	6	32.4 (25.9–40.6)	6	32.6 (26.1–40.9)	2.89 (2.42–3.45)
t _{max} ^b (h)	6	1.00 (0.50–4.00)	6	3.51 (1.00–6.00)	6	2.50 (0.50–6.00)	–
t _{1/2} ^c (h)					6	77.59 (10.74)	
100 mg (若年男性)							
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	6	1.28 (0.999–1.65)	6	2.45 (1.91–3.15)	6	2.66 (2.07–3.41)	2.07 (1.72–2.50)
C _{max} ^a (nmol/L)	6	228 (165–316)	6	318 (230–440)	6	337 (243–467)	1.48 (1.11–1.98)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	6	23.3 (18.6–29.2)	6	61.2 (48.8–76.6)	6	67.5 (53.9–84.6)	2.90 (2.42–3.46)
t _{max} ^b (h)	6	1.00 (1.00–4.00)	6	1.00 (0.50–6.00)	6	1.00 (0.50–4.00)	–
t _{1/2} ^c (h)					6	80.21 (13.67)	
150 mg (若年男性)							
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	6	2.39 (1.86–3.07)	6	5.35 (4.17–6.88)	6	4.96 (3.86–6.37)	2.07 (1.72–2.50)
C _{max} ^a (nmol/L)	6	460 (332–636)	6	606 (437–839)	6	560 (404–775)	1.22 (0.91–1.63)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	6	41.8 (33.3–52.3)	6	116 (92.3–145)	6	117 (93.4–147)	2.80 (2.35–3.35)
t _{max} ^b (h)	6	1.00 (0.50–2.00)	6	1.00 (0.50–2.00)	6	1.50 (0.50–4.00)	–
t _{1/2} ^c (h)					6	79.60 (11.34)	
200 mg (若年男性)							
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	6	3.89 (3.03–4.99)	6	7.97 (6.21–10.2)	5	6.40 (4.93–8.29)	1.65 (1.35–2.01)
C _{max} ^a (nmol/L)	6	456 (329–632)	6	947 (684–1310)	5	603 (428–849)	1.32 (0.97–1.80)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	6	69.7 (55.6–87.3)	6	164 (130–205)	5	130 (103–165)	1.87 (1.55–2.26)
t _{max} ^b (h)	6	3.00 (2.00–4.00)	6	1.50 (1.00–3.00)	5	2.00 (1.00–3.00)	–
t _{1/2} ^c (h)					5	64.82 (10.39)	

– : 算出せず

a : 混合効果モデルによって算出

b : Med (Min–Max)

c : GM (GCV%)

表 2.7.2.2-20 外国人若年男性被験者にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの PK パラメータ (3/3)

PK パラメータ	Day 1		Day 7		Day 14		Day 14/Day1
	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	GMR (90% CI)
300 mg (若年男性)							
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	6	6.54 (5.09–8.40)	6	14.7 (11.4–18.9)	6	15.5 (12.1–19.9)	2.37 (1.97–2.86)
C _{max} ^a (nmol/L)	6	1040 (749–1440)	6	1750 (1270–2430)	6	1610 (1170–2230)	1.56 (1.16–2.08)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	6	98.0 (78.2–123)	6	257 (205–323)	6	285 (228–357)	2.91 (2.43–3.48)
t _{max} ^b (h)	6	1.50 (0.50–3.00)	6	2.00 (0.50–4.00)	6	2.00 (2.00–3.00)	–
t _{1/2} ^c (h)					6	57.93 (19.55)	
400 mg (若年男性)							
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	6	10.7 (8.36–13.8)	6	25.7 (20.0–33.0)	6	23.0 (17.9–29.5)	2.14 (1.77–2.58)
C _{max} ^a (nmol/L)	6	1630 (1170–2250)	6	3340 (2410–4620)	6	3100 (2240–4290)	1.90 (1.43–2.55)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	6	154 (123–193)	6	440 (351–551)	6	410 (328–514)	2.67 (2.23–3.19)
t _{max} ^b (h)	6	1.50 (0.50–3.00)	6	1.00 (0.50–3.00)	6	1.50 (1.00–3.00)	–
t _{1/2} ^c (h)					6	59.15 (9.84)	

–: 算出せず

a: 混合効果モデルによって算出

b: Med (Min–Max)

c: GM (GCV%)

[5.3.3.1-2 Table 11-1 を改変]

2) 用量比例性

投与 14 日目の PK パラメータの用量比例性の検討結果を表 2.7.2.2-21 に示す。

外国人若年男性被験者にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの ln(Dose)に対する ln(AUC₀₋₂₄)及び ln(C_{max})の傾きは 1.48 及び 1.60 であったことから、曝露量は用量比以上の増加を示した。

表 2.7.2.2-21 外国人若年男性被験者にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの用量比例性の評価(14 日目)

PK パラメータ	傾き	95% CI
ln(Dose)に対する ln(AUC ₀₋₂₄)の線形回帰分析	1.48	1.37–1.59
ln(Dose)に対する ln(C _{max})の線形回帰分析	1.60	1.44–1.76

[5.3.3.1-2 Table 11-2 を改変]

3) 尿中排泄

外国人若年男性被験者にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の尿中排泄パラメータを表 2.7.2.2-22 に示す。

外国人若年男性被験者の腎クリアランスの GM は 8.89～11.3 L/h であった。24 時間までの尿中排泄率は、5.96%～28.1%であり、投与量の増加に伴い増加した。

表 2.7.2.2-22 外国人若年男性被験者にビベグロン 25～400 mg を 1 日 1 回 14 日間
反復経口投与したときの投与 14 日目の尿中排泄パラメータ

投与量(mg)	被験者	例数	GM (GCV%)		
			A _{e0-24} (mg)	f _{e0-24} (%)	CL _r (L/h)
25	若年男性	5	1.49 (10.2)	5.96 (10.2)	9.19 (7.0)
50	若年男性	6	4.28 (32.2)	8.57 (32.2)	8.89 (16.2)
100	若年男性	6	13.3 (44.7)	13.3 (44.7)	11.3 (13.4)
150	若年男性	6	20.1 (42.0)	13.4 (42.0)	9.13 (11.4)
400	若年男性	6	112 (10.7)	28.1 (10.7)	11.0 (22.4)

[5.3.3.1-2 Table 11-4 を改変]

(2) Part 2 (外国人高齢男女被験者)

1) 血漿中 PK パラメータ及び累積係数

外国人高齢男性(6 例)及び高齢女性(6 例)被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 1 日目、7 日目及び 14 日目の PK パラメータを表 2.7.2.2-23 に示す。

反復投与 7 日までに定常状態に達しており、投与 1 日目に対する 14 日目の累積係数は、AUC₀₋₂₄ で 2.82、C_{max} で 1.64、C₂₄ で 3.83 であった。

投与 14 日目の t_{1/2} の GM は、88.86 時間であった。t_{max} は投与日数によらず、1～1.5 時間であった。

表 2.7.2.2-23 外国人高齢男女被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した
ときの PK パラメータ

PK パラメータ	Day 1		Day 7		Day 14		Day 14/Day 1
	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	GMR (90% CI)
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	12	1.68 (1.41–2.01)	12	4.26 (3.57–5.09)	12	4.75 (3.98–5.66)	2.82 (2.47–3.22)
C _{max} ^a (nmol/L)	12	277 (220–348)	12	408 (324–514)	12	454 (361–571)	1.64 (1.34–2.01)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	12	30.4 (25.9–35.7)	12	104 (88.5–122)	12	116 (99.3–137)	3.83 (3.37–4.34)
t _{max} ^b (h)	12	1.00 (0.50–6.00)	12	1.50 (0.50–6.00)	12	1.01 (0.50–6.00)	–
t _{1/2} ^c (h)					12	88.86 (11.97)	

– : 算出せず

a : 混合効果モデルによって算出

b : Med (Min–Max)

c : GM (GCV%)

[5.3.3.1-2 Table 11-8 を改変]

2) 尿中排泄

外国人高齢男女被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、腎クリアランスの GM は 7.41 L/h であり、24 時間までの尿中排泄率は 15.6%であった。腎クリアランスは若年男性よりも低値を示した(表 2.7.2.2-24)。

表 2.7.2.2-24 外国人高齢男女被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の尿中排泄パラメータ

投与量(mg)	被験者	例数	GM (GCV%)		
			A _{e0-24} (mg)	f _{e0-24} (%)	CL _r (L/h)
100	高齢男女	12	15.6 (36.9)	15.6 (36.9)	7.41 (28.0)

[5.3.3.1-2 Table 11-4 を改変]

3) 男女別の集計

外国人高齢男性(6 例)及び高齢女性(6 例)被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び 14 日目の男女別 PK パラメータを表 2.7.2.2-25 に示す。

表 2.7.2.2-25 外国人高齢男女被験者にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの男女別の PK パラメータ

(1) 高齢男性

PK パラメータ	C _{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)		C ₂₄ (nmol/L)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)	f _{e0-24} (%)	CL _r (L/h)
	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 14	Day 14	Day 14
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
GM ^a	228	335	1.32	3.82	23.4	103	1.75	3.00	92.62	14.3	8.40
GCV% ^b	94.4	66.2	48.8	42.6	43.9	39.5	0.500 - 4.00	0.500 - 6.00	9.6	37.6	10.7

(2) 高齢女性

PK パラメータ	C _{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)		C ₂₄ (nmol/L)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)	f _{e0-24} (%)	CL _r (L/h)
	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 14	Day 14	Day 14
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
GM ^a	335	616	2.14	5.90	39.6	131	1.00	0.500	85.24	17.2	6.55
GCV% ^b	51.7	19.1	25.3	18.0	23.9	23.4	0.500 - 6.00	0.500 - 2.00	13.4	36.9	35.3

a : t_{max} では中央値

b : t_{max} では最小値-最大値

[5.3.5.3-4 表 3 を改変]

(3) Part 3 (外国人若年男性及び中年男女被験者)

1) 血漿中 PK パラメータ及び累積係数

外国人若年男性(2 例)、中年男性(9 例)及び中年女性(9 例)被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの投与 1 日目、14 日目及び 28 日目の PK パラメータを表 2.7.2.2-26 に示す。

反復投与 14 日までに定常状態に達しており、投与 1 日目に対する 28 日目の累積係数は、AUC₀₋₂₄ で 2.04、C_{max} で 1.48、C₂₄ で 2.65 であった。

投与 28 日目の t_{1/2} の GM は、77.32 時間であった。t_{max} は投与日数によらず、1~2 時間であった。

表 2.7.2.2-26 外国人若年男性及び中年男女被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	Day 1		Day 14		Day 28		Day 28/Day 1
	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	GMR (90% CI)
AUC ₀₋₂₄ ^a ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	20	2.45 (2.15–2.79)	20	5.63 (4.94–6.41)	18	4.99 (4.36–5.71)	2.04 (1.77–2.35)
C _{max} ^a (nmol/L)	20	397 (341–461)	20	613 (528–713)	18	588 (502–689)	1.48 (1.21–1.81)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	20	40.9 (37.1–45.2)	20	117 (106–130)	18	108 (97.7–120)	2.65 (2.38–2.95)
t _{max} ^b (h)	20	2.00 (0.50–4.00)	20	2.00 (0.50–4.00)	18	1.01 (0.50–6.00)	–
t _{1/2} ^c (h)					18	77.32 (19.41)	

– : 算出せず

a : 混合効果モデルによって算出

b : Med (Min–Max)

c : GM (GCV%)

[5.3.3.1-2 Table 11-12 を改変]

2) 男女別の集計

外国人若年男性(2 例)、中年男性(9 例)及び中年女性(9 例)被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの投与 1 日目及び 28 日目の男女別 PK パラメータを表 2.7.2.2-27 に示す。

表 2.7.2.2-27 外国人若年男性及び中年男女被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの男女別の PK パラメータ

(1) 非高齢男性

PK パラメータ	C _{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)		C ₂₄ (nmol/L)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)
	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 28
N	11	10	11	10	11	10	11	10	10
GM ^a	392	542	2.25	4.26	37.1	97.5	2.00	1.00	72.09
GCV% ^b	53.8	33.3	35.1	26.5	27.4	22.7	0.500 - 3.00	0.500 - 6.00	17.0

(2) 非高齢女性

PK パラメータ	C _{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)		C ₂₄ (nmol/L)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)
	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 28
N	9	8	9	8	9	8	9	8	8
GM ^a	403	652	2.72	6.25	46.1	127	3.00	2.00	84.40
GCV% ^b	48.2	36.5	44.2	29.2	31.9	20.2	0.500 - 4.00	1.00 - 3.00	19.5

a : t_{max} では中央値b : t_{max} では最小値-最大値

[5.3.5.3-4 表 4 を改変]

(4) Part 5 (外国人中年及び高齢女性被験者)

1) 血漿中 PK パラメータ及び累積係数

外国人中年女性(6 例)及び高齢女性(6 例)被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 14 日間、食後反復経口投与したときの投与 1 日目、7 日目及び 14 日目の PK パラメータを表 2.7.2.2-28 に示す。

反復投与 7 日までに定常状態に達しており、投与 1 日目に対する 14 日目の累積係数は、AUC₀₋₂₄ で 3.12、C_{max} で 1.99、C₂₄ で 3.23 であった。

投与 14 日目の t_{1/2} の GM は、79.85 時間であった。t_{max} は、定常状態(14 日目)で 6.00 時間であつ

た。

表 2.7.2.2-28 外国人中年及び高齢女性被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 14 日間食後反復経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	Day 1		Day 7		Day 14		Day 14/Day 1
	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	例数	GM (90% CI)	GMR (90% CI)
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	12	1.79 (1.51–2.11)	12	5.66 (4.80–6.68)	11	5.56 (4.70–6.58)	3.12 (2.74–3.54)
C _{max} ^a (nmol/L)	12	213 (165–276)	12	452 (349–584)	11	425 (326–555)	1.99 (1.49–2.67)
C ₂₄ ^a (nmol/L)	12	44.3 (39.5–49.8)	12	147 (131–165)	11	143 (127–161)	3.23 (2.95–3.53)
t _{max} ^b (h)	12	3.00 (0.50–6.00)	12	4.00 (1.00–8.00)	11	6.00 (3.00–6.07)	–
t _{1/2} ^c (h)					11	79.85 (12.20)	

– : 算出せず

a : 混合効果モデルによって算出

b : Med (Min–Max)

c : GM (GCV%)

[5.3.3.1-2 Table 11-15 を改変]

2) 年齢層別の集計

外国人中年女性(6 例)及び高齢女性(6 例)被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 14 日間、食後反復経口投与したときの投与 1 日目及び 14 日目の年齢層別 PK パラメータを表 2.7.2.2-29 に示す。

表 2.7.2.2-29 外国人中年及び高齢女性被験者にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 14 日間食後反復経口投与したときの年齢層別の PK パラメータ

(1) 中年女性(65 歳未満)

PK パラメータ	C _{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)		C ₂₄ (nmol/L)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)
	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 14
N	6	5	6	5	6	5	6	5	5
GM ^a	164	412	1.64	5.67	43.4	146	3.50	6.00	75.40
GCV% ^b	51.4	18.5	27.0	13.8	19.2	12.1	2.00- 6.00	3.00 - 6.07	13.8

(2) 高齢女性(65 歳以上)

PK パラメータ	C _{max} (nmol/L)		AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)		C ₂₄ (nmol/L)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)
	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	Day 14
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
GM ^a	277	453	1.95	5.53	45.3	139	3.00	6.00	83.75
GCV% ^b	74.0	70.3	43.2	43.4	26.7	26.0	0.50 - 6.00	4.00 - 6.00	9.2

a : t_{max} では中央値

b : t_{max} では最小値-最大値

[5.3.5.3-5 表 1 を改変]

(5) Part 6 (外国人高齢女性被験者)

1) 血漿中 PK パラメータ

外国人高齢女性被験者にビベグロン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目の PK パラメータを表 2.7.2.2-30 に示す。

投与 7 日目の AUC₀₋₂₄ は 12.2 μmol·h/L、C_{max} は 1400 nmol/L、t_{max} は 2.02 時間であり、t_{1/2} は 66.96 時間であった。

表 2.7.2.2-30 外国人高齢女性被験者にビベグロン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの PK パラメータ

PK パラメータ	Day 7		
	例数	GM	90% CI
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	8	12.2	9.59–15.5
C _{max} ^a (nmol/L)	8	1400	967–2040
C ₂₄ ^a (nmol/L)	8	190	166–218
t _{max} ^b (h)	8	2.02	1.00–4.02
t _{1/2} ^c (h)	8	66.96	8.23

a : 混合効果モデルによって算出

b : Med (Min–Max)

c : GM (GCV%)

[5.3.3.1-2 Table 11-17 を改変]

2.7.2.2.2.3 海外マスバランス試験(011 試験、5.3.3.1-5)

本試験は、¹⁴C]ビベグロン投与時の吸収、代謝及び排泄を検討するための、外国人健康成人を対象とした単回経口投与、オープン試験である。

試験デザインを表 2.7.2.2-31 に示す。

10 時間以上絶食した健康成人男性被験者 6 例に、¹⁴C]ビベグロン 100 mg (3.4 MBq) を 240 mL の水と共に単回経口投与した。その後、経時的に血液、尿及び糞を採取し、各試料中の放射能濃度及びビベグロン濃度を測定し、代謝物プロファイルを検討した。

表 2.7.2.2-31 011 試験の試験デザイン

被験者	例数(男性：女性)	食事条件	投与量
健康成人	6 (6 : 0)	空腹時	100 mg (3.4 MBq)

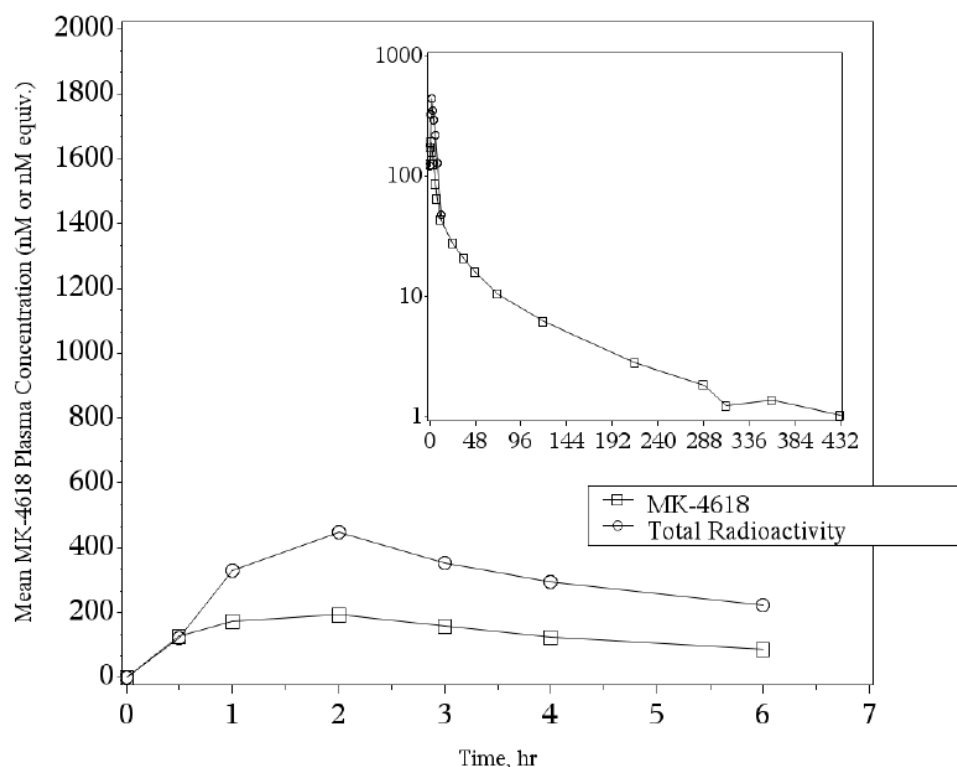
(1) 血漿中 PK パラメータ

外国人健康成人男性被験者に¹⁴C]ビベグロン 100 mg (3.4 MBq) を空腹時単回経口投与したときの血漿中放射能濃度及びビベグロン濃度を図 2.7.2.2-4 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-32 に示す。

血漿中ビベグロン濃度は投与後 1.00 時間で C_{max} 170 nmol/L に達し、総放射能濃度は投与後 2.50 時間で C_{max} 413 nmol eq./L に達した。

血漿中総放射能は、投与後 24 時間以降で LLOQ (124 nmol eq./L) 未満であった。血漿中ビベグロン濃度は、投与後 504 時間以降で LLOQ (0.45 nmol/L) 未満であった。

図 2.7.2.2-4 外国人健康成人男性被験者に ^{14}C ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を空腹時単回経口投与したときの血漿中放射能濃度及びビベグロン濃度



AM, N = 6 : ビベグロン濃度、N = 4 : 総放射能濃度

挿入図 : 片対数スケール

LLOQ : 血漿中総放射能濃度(124 nmol eq./L)、血漿中ビベグロン濃度(0.45 nmol/L)

[5.3.3.1-5 Fig.11-1 を引用]

表 2.7.2.2-32 外国人健康成人男性被験者に ^{14}C ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を空腹時単回経口投与したときの PK パラメータ

	ビベグロン						総放射能			
	AUC _{last} ^a (μmol·h/L)	AUC ₀₋₆ (μmol·h/L)	AUC _{inf} (μmol·h/L)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} ^a (μmol eq.·h/L)	AUC ₀₋₆ (μmol eq.·h/L)	C _{max} (nmol eq./L)	t _{max} ^b (h)
例数	6	6	6	6	6	6	3	3	4	4
GM	3.12	0.634	3.32	170	1.00	135	2.71	2.17	413	2.50
GCV (%)	62.7	98.8	59.7	102	0.50 3.00	28.4	54.1	29.5	54.5	2.00 3.01

注) 6 例の被験者のうち、2 例は血漿中総放射能がすべて LLOQ (124 nmol eq./L)未満であった。これらの被験者は PK パラメータの算出から除外した。

a : t = 312.06 ~ 480.20 h (ビベグロン), t = 2.00 ~ 12.01 h (総放射能)

b : 中央値、最小値及び最大値

[5.3.3.1-5 Table 11-2 を改変]

(2) 尿中 PK パラメータ

外国人健康成人男性被験者に ^{14}C ビベグロンを投与したときの尿中ビベグロン濃度から算出したビベグロンの尿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-33 に示す。

ビベグロンの CL_rは 157 mL/min (9.42 L/h)であり、投与量の 14.3%が未変化体として尿中に排泄された。

表 2.7.2.2-33 外国人健康成人男性被験者に ^{14}C ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を空腹時単回経口投与したときの未変化体の尿中 PK パラメータ

	A_e (mg)	CL_r (mL/min)	f_e (%)	尿中未変化体排泄率(%)
例数	6	6	6	6
AM	14.3	157	14.3	14.3
SD	5.25	39.9	5.29	5.29

採取時間：0-312~0-480 時間

[5.3.3.1-5 Table 11-3 を改変]

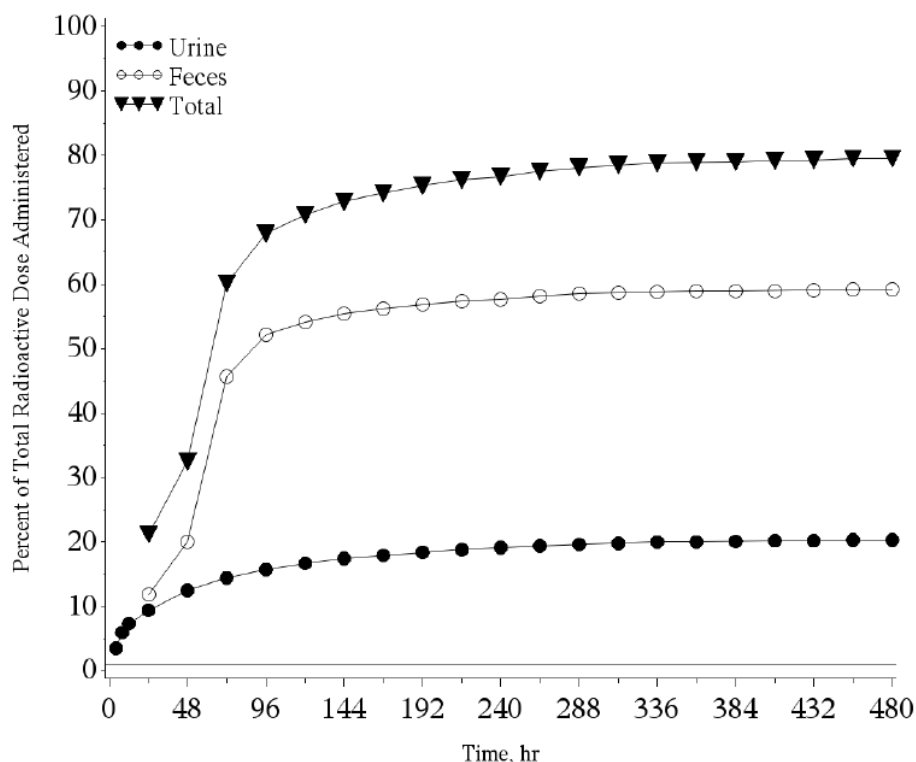
(3) 尿糞中排泄

外国人健康成人男性被験者に ^{14}C ビベグロン投与後 480 時間までの尿糞中放射能の累積排泄率を図 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-34 に示す。

尿及び糞中に排泄される放射能は経時的に増加し、投与後 6~7 日目にほぼ一定となった。

経口投与後の放射能の総回収量は 79.5%であり、尿中で 20.3%、糞中で 59.2%であった。

図 2.7.2.2-5 ^{14}C ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を外国人健康成人男性被験者に空腹時単回経口投与したときの尿糞中放射能の累積排泄率(N = 6)



[5.3.3.1-5 Fig.11-2 を引用]

表 2.7.2.2-34 外国人健康成人男性被験者に ^{14}C ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を空腹時単回経口投与したときの 480 時間までの尿糞中放射能の累積排泄率

	尿		糞		尿糞中総放射能	
	A_e (mg eq.)	排泄率(%)	A_e (mg eq.)	排泄率(%)	A_e (mg eq.)	排泄率(%)
例数	6	6	6	6	6	6
AM	20.2	20.3	59.0	59.2	79.2	79.5
SD	7.72	7.8	3.78	3.7	8.63	8.7

[5.3.3.1-5 Table 14-9 を改変]

(4) 代謝プロファイル：血漿

外国人健康成人男性に $[^{14}\text{C}]$ ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を単回経口投与したときのプール血漿中ビベグロン代謝物の比率を表 2.7.2.2-35 に示す。

血漿中放射能のHPLC-LSCプロファイリングより、ヒト血漿中の主要な成分は未変化体であり、2 及び 4 時間のプール血漿中でそれぞれ 78%及び 73%を占めた。酸化的代謝物 M4、M17 及びビベグロンの *O*-グルクロン酸抱合体 M7 が血漿中に認められ、2 時間のプール血漿中でそれぞれ 4%、6%及び 12%、4 時間のプール血漿中でそれぞれ 6%、7%及び 14%であった。検出された代謝物はいずれ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(2.6.4.5.1 及び 2.6.4.5.2)。M7 はビベグロンに関連するすべての物質の曝露量の 10%を超えるが、毒性学的な懸念のないグルクロン酸抱合体であった。

表 2.7.2.2-35 血漿中ビベグロン由来代謝物の比率(2 及び 4 時間の 3 被験者のプール血漿)

未変化体及び代謝物	血漿中存在率(%)	
	2 時間	4 時間
ビベグロン	78	73
M4	4	6
M7	12	14
M17	6	7
Total	100	100

各ピークの HPLC-放射能検出及び MS 分析に基づいて推定
[5.3.3.1-5 Table 11-4 を改変]

(5) 代謝プロファイル：尿、糞

$[^{14}\text{C}]$ ビベグロン投与後 120 時間までの尿及び糞をプールしたときの、尿及び糞中ビベグロン及び代謝物の比率を表 2.7.2.2-36 に示す。

ヒト尿中の 92.7%は未変化体として存在し、投与量の 18.5%が未変化体として尿中に排泄された。酸化的代謝物 M3、M4、M6 及びビベグロンの *O*-グルクロン酸抱合体 M7 が認められ、それぞれ投与量の 0.2%、0.2%、0.3%及び 0.3%であった。

ヒト糞中の 91.0%は未変化体として存在し、投与量の 53.7%が未変化体として糞中に排泄された。酸化的代謝物 M1、M3 及び M11 が認められ、それぞれ投与量の 1.2%、1.8%及び 1.8%であった。

表 2.7.2.2-36 $[^{14}\text{C}]$ ビベグロン投与後 120 時間までの尿及び糞中ビベグロン及び代謝物の比率

未変化体及び代謝物	尿中放射能 ^a		糞中放射能 ^a	
	尿中存在率(%)	排泄率(%)	糞中存在率(%)	排泄率(%)
M1	ND	NA	2.0	1.2
M3	1.0	0.2	3.0	1.8
M4	1.0	0.2	ND	NA
M6	1.5	0.3	ND	NA
M7	1.5	0.3	ND	NA
M11	ND	NA	3.0	1.8
M17	ND	NA	ND	NA
ビベグロン	92.7	18.5	91.0	53.7
Total	97.7	19.5	97.0	57.2

HPLC-放射能検出及び MS 分析に基づいて推定

a : 0-120 時間の 6 被験者のプール試料

[5.3.3.1-5 Table 11-5 を改変]

2.7.2.2.3 内因性薬物動態試験

2.7.2.2.3.1 海外薬物動態試験(腎機能低下患者)(014 試験、5.3.3.3-2)

本試験は、外国人腎機能障害患者を対象としたビベグロンの薬物動態、安全性及び忍容性を外国人健康被験者と比較する非盲検、単回投与試験である。試験デザインを表 2.7.2.2-37 に示す。

腎機能障害患者の重症度は eGFR を基に群分けした。なお、eGFR は簡略化された modification of diet in renal disease (以下、MDRD)式を用いて被験者の血清クレアチニン値、年齢、性別及び人種から算出した。正常な腎機能を有する被験者 8 例は、各群の年齢及び体重に合わせて選んだ。

すべての被験者に、一晩絶食後、午前中にビベグロン 100 mg を単回投与し、投与後 336 時間まで血液を、投与後 48 時間まで尿を採取した。

表 2.7.2.2-37 014 試験の試験デザイン

パネル	被験者 腎機能(障害)	eGFR ^a (mL/min/1.73 m ²)	例数 (男性：女性)	食事条件	投与量
A	高度	< 30	8 (6 : 2)	空腹時	100 mg
B	中等度	≥ 30 - < 60	8 (6 : 2)	空腹時	100 mg
C	軽度	≥ 60 - < 90	8 (6 : 2)	空腹時	100 mg
D	正常	≥ 90	8 (6 : 2)	空腹時	100 mg

a : MDRD 式に基づいて算出

外国人腎機能障害患者及び健康被験者にビベグロン 100 mg を単回経口投与したときのビベグロンの血漿中及び尿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-38 に示す。

軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者のビベグロンの AUC_{inf} は、健康被験者と比較して、それぞれ 49%、106%及び 83%大きく、C_{max} はそれぞれ 96%、68%及び 42%高かった。腎機能障害の重症度とビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} には明らかな相関は認められなかった。

CL_r 及び f_{e0-48} は腎機能障害の重症度に伴い減少した。CL_r は健康被験者と比較して、軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者でそれぞれ 39%、65%及び 82%減少した。f_{e0-48} は健康被験者で 7.9%、軽度の腎機能障害患者で 8.5%とほぼ同様であり、中等度及び高度の腎機能障害患者でそれぞれ 5.5%及び 2.1%と低値であった。

表 2.7.2.2-38 外国人腎機能障害患者及び健康被験者にビベグロン 100 mg を単回経口投与したときのビベグロンの血漿中及び尿中 PK パラメータ

PK パラメータ	健康被験者		軽度腎機能 障害患者		中等度腎機能 障害患者		高度腎機能 障害患者	
	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)
AUC _{inf} ^a (nmol·h/L)	8	3466.04 (2663.08–4511.11)	8	5156.07 (4045.44–6571.60)	8	7137.53 (5615.70–9071.77)	8	6337.17 (4940.96–8127.91)
C _{max} ^a (nmol/L)	8	240.80 (159.24–364.11)	8	473.01 (323.26–692.12)	8	404.50 (277.65–589.30)	8	342.83 (232.00–506.62)
CL/F ^a (L/h)	8	64.9 (49.87–84.47)	8	43.6 (34.23–55.61)	8	31.5 (24.80–40.06)	8	35.5 (27.68–45.53)
t _{max} ^b (h)	8	1.50 (0.50–4.00)	8	1.00 (0.50–3.00)	8	1.25 (0.50–3.00)	8	0.50 (0.50–4.00)
t _{1/2} ^c (h)	8	98.8 (13.9)	8	96.2 (11.5)	8	108.2 (21.0)	8	130.6 (10.0)
CL _r ^c (L/h)	8	10.4 (20.2)	7	6.3 (31.1)	8	3.6 (34.5)	8	1.9 (30.9)
f _{e0-48} ^c (%)	8	7.9 (43.0)	7	8.5 (43.9)	8	5.5 (53.2)	8	2.1 (57.6)
比較				GMR (90% CI)				
				AUC _{inf}	C _{max}		CL/F	
軽度腎機能障害患者/健康被験者				1.49 (1.11–2.00)	1.96 (1.23–3.13)		0.67 (0.50–0.90)	
中等度腎機能障害患者/健康被験者				2.06 (1.55–2.74)	1.68 (1.07–2.63)		0.49 (0.36–0.65)	
高度腎機能障害患者/健康被験者				1.83 (1.36–2.46)	1.42 (0.89–2.27)		0.55 (0.41–0.74)	

a : 混合効果モデルによって算出

b : Med (Min–Max)

c : GM (GCV%)

[5.3.3.3-2 Table 11-1 を改変]

2.7.2.2.3.2 海外薬物動態試験(肝機能低下患者)(013 試験、5.3.3.3-1)

本試験は、外国人肝機能障害患者(Child-Pugh 分類に基づく)と健康被験者を対象として、ビベグロン 100 mg を単回投与したときの薬物動態を比較するための非盲検、単回投与、2 パート試験である。試験デザインを表 2.7.2.2-39 に示す。

第 1 期は中等度の肝機能障害患者で実施した。中等度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh スコアが 7 点～9 点) 8 例、並びに年齢、性別及び BMI が適合した健康被験者 8 例が第 1 期に登録された(男性 7 例、女性 1 例)。各被験者に、ビベグロン 100 mg を単回投与し、投与後 336 時間まで血液を採取した。

第 2 期は第 1 期の結果から、軽度の肝機能障害患者を対象とした試験が必要であると判断された場合に、軽度の肝機能障害患者と第 1 期の健康被験者間でビベグロンの薬物動態を比較する計画とした。

表 2.7.2.2-39 013 試験の試験デザイン

被験者 肝機能(障害)	例数(男性：女性)	食事条件	投与量
中等度	8 (7 : 1)	空腹時	100 mg
正常	8 (7 : 1)	空腹時	100 mg

外国人の中等度肝機能障害患者及び健康被験者にビベグロン 100 mg を単回経口投与したときのビベグロンの PK パラメータを表 2.7.2.2-40 に示す。

AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (中等度の肝機能障害患者/健康被験者)は、それぞれ 1.27 及び 1.35 であ

った。健康被験者に比べ中等症の肝機能障害患者で AUC_{inf} 及び C_{max} が増加傾向にあったものの、その程度はわずかであった。第 1 期のこれらの結果から、軽度の肝機能障害患者を対象とした第 2 期を実施する必要はないと判断した。

表 2.7.2.2-40 外国人の中等度肝機能障害患者及び健康被験者にビベグロン 100 mg を単回経口投与したときのビベグロンの血漿中 PK パラメータの統計学的比較

PK パラメータ	例数	中等度の肝機能障害患者	健康被験者	中等度肝機能障害患者 / 健康被験者
		GM (95% CI)	GM (95% CI)	GMR (90% CI)
AUC_{inf}^a ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	8	4.10 (3.25–5.16)	3.23 (2.56–4.07)	1.27 (0.96–1.67)
C_{max}^a (nmol/L)	8	378 (265–540)	281 (197–401)	1.35 (0.88–2.06)
t_{max}^b (h)	8	1.00 (0.50–3.00)	1.50 (0.50–4.00)	–
$t_{1/2}^c$ (h)	8	94.54 (8.88)	92.48 (9.37)	–
CL/F ^c (L/h)	8	56.0 (31.2)	68.3 (36.0)	–
Vd/F ^c (L)	8	7640 (33.3)	9120 (30.7)	–

–：算出せず

a：混合効果モデルによって算出

b：Med (Min–Max)

c：GM (GCV%)

[5.3.3.3-1 Table 11-1 を改変]

2.7.2.2.2.4 外因性薬物動態試験

2.7.2.2.2.4.1 海外薬物相互作用試験(トルテロジン併用) (007 試験、5.3.3.4-1)

本試験は、CYP2D6 の基質であるトルテロジンとビベグロンの併用投与時の安全性、忍容性及び両薬物の薬物動態に及ぼす影響を評価するための、外国人健康若年男性を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験である。

本試験は 2 つのパネルに分けて実施した(表 2.7.2.2-41)。

パネル 1 では、若年男性被験者 24 例を 4 つの投与方法(各 6 例)に割り付け、ビベグロン 100 mg 又はビベグロンプラセボとトルテロジン 4 mg 又はトルテロジンプラセボをクロスオーバー法で 7 日間ずつ 2 期、反復経口投与した。

パネル 2 では、若年男性被験者 24 例を 4 つの投与方法(各 6 例)に割り付け、ビベグロン 150 mg 又はビベグロンプラセボとトルテロジン 4 mg 又はトルテロジンプラセボをクロスオーバー法で 7 日間ずつ 2 期、反復経口投与した。

パネル 2 のグループ 2-1 で、2 例が第 2 期の開始前又は 2 日目投与前に中止したため、2 例を追加登録した。パネル 2 のグループ 2-2 で、1 例が脱落により第 2 期の投与を中止したが、この被験者に対して追加被験者の組み入れは行わなかった。

表 2.7.2.2-41 007 試験の試験デザイン

パネル	グループ	期 ^a	被験者	例数(男性 : 女性)	食事条件	投与量 ^b	
						ビベグロン	トルテロジン
1	1-1	1	健康若年	6 (6 : 0)	空腹時	100 mg	P
		2			空腹時	100 mg	4 mg
	1-2	1	健康若年	6 (6 : 0)	空腹時	100 mg	4 mg
		2			空腹時	100 mg	P
	2-1	1	健康若年	6 (6 : 0)	空腹時	P	4 mg
		2			空腹時	100 mg	4 mg
	2-2	1	健康若年	6 (6 : 0)	空腹時	100 mg	4 mg
		2			空腹時	P	4 mg
2	1-1	1	健康若年	6 (6 : 0)	空腹時	150 mg	P
		2			空腹時	150 mg	4 mg
	1-2	1	健康若年	6 (6 : 0)	空腹時	150 mg	4 mg
		2			空腹時	150 mg	P
	2-1	1	健康若年	8 ^c (8 : 0)	空腹時	P	4 mg
		2			空腹時	150 mg	4 mg
	2-2	1	健康若年	6 ^d (6 : 0)	空腹時	150 mg	4 mg
		2			空腹時	P	4 mg

a : 1 期/2 期 ; クロスオーバー

b : 1 日 1 回 7 日間反復投与、P はプラセボ

c : 2 期の開始前及び 2 日目投与前に 2 例中止、2 例追加登録

d : 1 例脱落(2 期投与中止)

(1) ビベグロンの薬物動態に対するトルテロジン併用の影響

外国人若年男性被験者にビベグロン 100 又は 150 mg とトルテロジン 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときのビベグロンの PK パラメータを表 2.7.2.2-42 に示す。

ビベグロン 100 mg とトルテロジン 4 mg を 7 日間反復併用投与したとき、ビベグロンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の GMR (トルテロジン併用/ビベグロン単独) [90% CI]は、それぞれ 1.08 [0.94–1.23]及び 1.03 [0.74–1.43]であった。ビベグロンの AUC₀₋₂₄ の 90% CI は薬物相互作用がないと判断する範囲 [0.80–1.25]内にあったが、C_{max} の 90% CI はこの範囲外であった。

ビベグロン 150 mg とトルテロジン 4 mg を 7 日間反復併用投与したとき、ビベグロンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の GMR (トルテロジン併用/ビベグロン単独) [90% CI]は、それぞれ 1.12 [0.98–1.27]及び 1.13 [0.90–1.42]であった。ビベグロンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の 90% CI は薬物相互作用がないと判断する範囲外であった。

表 2.7.2.2-42 外国人若年男性被験者にビベグロン 100 又は 150 mg とトルテロジン 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのビベグロンの PK パラメータ

ビベグロン (mg)	試験条件	例数	統計	AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	C _{max} ^a (nmol/L)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^c (h)
100	ビベグロン + トルテロジン 併用	12	GM (95% CI)	3.94 (3.01–5.17)	366.04 (238.81–561.06)	2.1 (0.6–6.1)	80.9 (12.8)
	ビベグロン 単独	12	GM (95% CI)	3.66 (2.80–4.80)	355.02 (231.61–544.16)	2.1 (1.1–4.1)	80.7 (11.7)
	ビベグロン + トルテロジン/ ビベグロン単独	—	GMR (90% CI)	1.08 (0.94–1.23)	1.03 (0.74–1.43)	—	—
150	ビベグロン + トルテロジン 併用	11	GM (95% CI)	6.72 (5.59–8.09)	640.75 (512.95–800.38)	2.1 (0.6–6.1)	83.7 (13.2)
	ビベグロン 単独	12	GM (95% CI)	6.03 (5.03–7.22)	566.97 (458.85–700.55)	1.1 (0.5–6.1)	83.4 (9.0)
	ビベグロン + トルテロジン/ ビベグロン単独	—	GMR (90% CI)	1.12 (0.98–1.27)	1.13 (0.90–1.42)	—	—

—: 算出せず

a: 混合効果モデルによって算出

b: Med (Min–Max)

c: 調和平均(ジャックナイフ SD)

[5.3.3.4-1 Table 11-5 及び 11-6 を改変]

(2) トルテロジンの薬物動態に対するビベグロン併用の影響

外国人若年男性被験者にビベグロン 100 又は 150 mg とトルテロジン 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときのトルテロジンの PK パラメータを表 2.7.2.2-43 に示す。

ビベグロン 100 mg とトルテロジン 4 mg を 7 日間反復併用投与したとき、トルテロジンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の GMR (ビベグロン併用/トルテロジン単独) [90% CI]は、それぞれ 1.08 [0.97–1.21]及び 1.12 [1.00–1.26]であった。トルテロジンの AUC₀₋₂₄ の 90% CI は薬物相互作用がないと判断する範囲[0.80–1.25]内にあったが、C_{max} の 90% CI はその範囲外であった。

ビベグロン 150 mg とトルテロジン 4 mg を 7 日間反復併用投与したとき、トルテロジンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の GMR (ビベグロン併用/トルテロジン単独) [90% CI]は、それぞれ 1.23 [1.11–1.35]及び 1.37 [1.20–1.57]であった。トルテロジンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の 90% CI は薬物相互作用がないと判断する範囲外であった。

表 2.7.2.2-43 外国人若年男性被験者にビベグロン 100 又は 150 mg とトルテロジン 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのトルテロジンの PK パラメータ

ビベグロン (mg)	試験条件	例数	統計	AUC ₀₋₂₄ ^a (ng·h/mL)	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^c (h)
100	ビベグロン + トルテロジン 併用	12	GM (95% CI)	30.66 (16.24–57.89)	2.57 (1.48–4.45)	6.10 (4.00–6.20)	9.48 (3.0)
	トルテロジン単独	12	GM (95% CI)	28.37 (15.03–53.56)	2.28 (1.32–3.96)	6.10 (4.10–8.10)	9.34 (3.6)
	ビベグロン + トルテロジン/ トルテロジン単独		GMR (90% CI)	1.08 (0.97–1.21)	1.12 (1.00–1.26)	–	–
150	ビベグロン + トルテロジン 併用	12	GM (95% CI)	13.25 (7.39–23.76)	1.26 (0.66–2.39)	5.05 (3.00–8.10)	9.89 (4.5)
	トルテロジン単独	11	GM (95% CI)	10.80 (6.02–19.38)	0.92 (0.48–1.75)	6.10 (3.00–12.10)	9.23 (3.1)
	ビベグロン + トルテロジン/ トルテロジン単独		GMR (90% CI)	1.23 (1.11–1.35)	1.37 (1.20–1.57)	–	–

–: 算出せず

a: 混合効果モデルによって算出

b: Med (Min–Max)

c: 調和平均(ジャックナイフ SD)

[5.3.3.4-1 Table 11-9 及び 11-10 を改変]

(3) トルテロジン 5-ヒドロキシメチル代謝物の薬物動態に対するビベグロン併用の影響

外国人若年男性被験者にビベグロン 100 又は 150 mg とトルテロジン 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの 5-HM の PK パラメータを表 2.7.2.2-44 に示す。

ビベグロン 100 mg とトルテロジン 4 mg を 7 日間反復併用投与したとき、5-HM の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の GMR (ビベグロン併用/トルテロジン単独) [90% CI]は、それぞれ 1.11 [1.06–1.17]及び 1.16 [1.03–1.31]であった。5-HM の AUC₀₋₂₄ の 90% CI は薬物相互作用がないと判断する範囲[0.80–1.25]内にあったが、C_{max} の 90% CI はその範囲外であった。

ビベグロン 150 mg とトルテロジン 4 mg を 7 日間反復併用投与したとき、5-HM の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の GMR (ビベグロン併用/トルテロジン単独) [90% CI]は、それぞれ 1.10 [1.00–1.22]及び 1.28 [1.08–1.52]であった。5-HM の AUC₀₋₂₄ の 90% CI は薬物相互作用がないと判断する範囲[0.80–1.25]内にあったが、C_{max} の 90% CI はその範囲外であった。

表 2.7.2.2-44 外国人若年男性被験者にビベグロン 100 又は 150 mg とトルテロジン 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの 5-HM の PK パラメータ

ビベグロン (mg)	試験条件	例数	統計	AUC ₀₋₂₄ ^a (ng·h/mL)	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	t _{1/2} ^c (h)
100	ビベグロン + トルテロジン 併用	12 ^d	GM (95% CI)	29.37 (23.92–36.07)	1.47 (0.60–3.60)	6.10 (4.10–6.20)	9.53 (2.4)
	トルテロジン単独	12 ^d	GM (95% CI)	26.36 (21.47–32.37)	1.27 (0.52–3.11)	6.10 (6.10–6.20)	8.92 (2.0)
	ビベグロン + トルテロジン/トルテロジン単独		GMR (90% CI)	1.11 (1.06–1.17)	1.16 (1.03–1.31)	–	–
150	ビベグロン + トルテロジン 併用	12	GM (95% CI)	28.20 (22.12–35.96)	2.73 (2.01–3.69)	6.10 (3.00–8.10)	11.13 (3.8)
	トルテロジン単独	11	GM (95% CI)	25.57 (20.02–32.66)	2.13 (1.56–2.90)	6.00 (3.00–6.10)	10.71 (4.1)
	ビベグロン + トルテロジン/トルテロジン単独		GMR (90% CI)	1.10 (1.00–1.22)	1.28 (1.08–1.52)	–	–

–: 算出せず

a: 混合効果モデルによって算出

b: Med (Min–Max)

c: 調和平均(ジャックナイフ SD)

d: AUC₀₋₂₄ 及び t_{1/2} の算出は 10 例

[5.3.3.4-1 Table 11-13 及び 11-14 を改変]

2.7.2.2.4.2 海外薬物相互作用試験(メトプロロール、アムロジピン併用)(010 試験、5.3.3.4-2)

本試験は、外国人高血圧患者にビベグロンと降圧薬(メトプロロール又はアムロジピン)を 1 日 1 回 7 日間併用投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、2 パネル、2 期、一部盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー試験である。被験者はメトプロロール(パネル A)、又はアムロジピン(パネル B)を少なくとも組入れ前 6 週間継続投与していることとした。試験デザインを表 2.7.2.2-45 に示す。

パネル A では、メトプロロール投与中の本態性又は特発性高血圧症患者(外国人男女)13 例(男性 9 例、女性 4 例)に、ビベグロン 100 mg 又はビベグロンプラセボをクロスオーバー法で 7 日間ずつ 2 期、反復経口投与した。

パネル B では、アムロジピン投与中の本態性又は特発性高血圧症患者(外国人男女)13 例(男性 5 例、女性 8 例)に、ビベグロン 100 mg 又はビベグロンプラセボをクロスオーバー法で 7 日間ずつ 2 期、反復経口投与した。

各パネルで、各 1 例が第 2 期開始前までに試験を中止したため、各 1 例を追加登録した。パネル B で、1 例が脱落により第 2 期の投与を中止したが、この被験者に対して追加被験者の組み入れは行わなかった。

表 2.7.2.2-45 010 試験の試験デザイン

パネル	期	被験者	例数(男性 : 女性)	食事条件	投与量 ^a	
					ビベグロン	併用薬
A	1	高血圧患者	13 (9 : 4)	空腹時	100 mg	メトプロロール
	2			空腹時	P	メトプロロール
B	1	高血圧患者	13 (5 : 8)	空腹時	100 mg	アムロジピン
	2			空腹時	P	アムロジピン

a: ビベグロンは 1 日 1 回 7 日間反復投与、併用薬は通常量を 1 日 1 回継続投与、P はプラセボ

(1) メトプロロール併用時のビベグロンの薬物動態

外国人男女高血圧症患者にビベグロン 100 mg とメトプロロールを 1 日 1 回 7 日間併用投与したときのビベグロンの PK パラメータを表 2.7.2.2-46 に示す。

空腹時にビベグロン 100 mg とメトプロロールを 1 日 1 回 7 日間併用投与したとき、投与 1 日目におけるビベグロンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の GM はそれぞれ 209.18 nmol/L 及び 1.21 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、7 日目におけるビベグロンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の GM はそれぞれ 277.72 nmol/L 及び 2.60 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった。また、投与 1 日目に対する投与 7 日目の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の累積比はそれぞれ 1.33 及び 2.15 であった。

表 2.7.2.2-46 本態性又は特発性高血圧症患者(外国人男女)にビベグロン 100 mg とメトプロロールを 1 日 1 回 7 日間併用投与したときのビベグロンの PK パラメータ (パネル A)

PK パラメータ	例数	Day 1	Day 7	累積比(Day7/Day 1)
		GM (90% CI)	GM (90% CI)	GMR (90% CI)
AUC_{0-24}^a ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	12	1.21 (0.97–1.51)	2.60 (2.09–3.24)	2.15 (1.82–2.53)
$C_{\max}^a$ (nmol/L)	12	209.18 (159.90–273.66)	277.72 (212.29–363.33)	1.33 (1.03–1.70)
$t_{\max}^b$ (h)	12	0.7 (0.7–3.2)	1.2 (0.7–3.2)	– –
$t_{1/2}^c$ (h)	12		74.4 (9.6)	

–: 算出せず

a: 混合効果モデルによって算出

b: Med (Min–Max)

c: GM (GCV%)

[5.3.3.4-2 Table 11-9 を改変]

(2) アムロジピン併用時のビベグロンの薬物動態

外国人男女高血圧症患者にビベグロン 100 mg とアムロジピンを 1 日 1 回 7 日間併用投与したときのビベグロンの PK パラメータを表 2.7.2.2-47 に示す。

空腹時にビベグロン 100 mg とアムロジピンを 1 日 1 回 7 日間併用投与したとき、投与 1 日目におけるビベグロンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の GM はそれぞれ 268.59 nmol/L 及び 1.76 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、7 日目におけるビベグロンの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の GM は、それぞれ 495.28 nmol/L 及び 4.60 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であった。また、投与 1 日目に対する投与 7 日目の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の累積比はそれぞれ 1.84 及び 2.61 であった。

表 2.7.2.2-47 本態性又は特発性高血圧症患者(外国人男女)にビベグロン 100 mg と
アムロジピンを 1 日 1 回 7 日間併用投与したときのビベグロンの PK パラメータ
(パネル B)

PK パラメータ	例数	Day 1	Day 7	累積比(Day7/Day1)
		GM (90% CI)	GM (90% CI)	GMR (90% CI)
AUC ₀₋₂₄ ^a (μmol·h/L)	12	1.76 (1.41–2.20)	4.60 (3.69–5.74)	2.61 (2.13–3.19)
C _{max} ^a (nmol/L)	12	268.59 (196.23–367.64)	495.28 (361.84–677.92)	1.84 (1.27–2.67)
t _{max} ^b (h)	12	1.7 (0.6–6.1)	1.1 (0.6–4.3)	–
t _{1/2} ^c (h)	12		63.0 (38.7)	

–: 算出せず

a: 混合効果モデルによって算出

b: Med (Min–Max)

c: GM (GCV%)

[5.3.3.4-2 Table 11-11 を改変]

2.7.2.2.4.3 海外薬物相互作用試験(ケトコナゾール、ジルチアゼム併用)(015 試験、 5.3.3.4-3)

本試験は、CYP3A4 及び P-gp 阻害剤であるケトコナゾール(パネル 1)及びジルチアゼム(パネル 2)の反復経口投与がビベグロンを単回投与した際の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を評価する、外国人健康成人男女を対象とした 2 パネル、2 期、非盲検、無作為化、投与順固定試験である。試験デザインを表 2.7.2.2-48 に示す。

パネル 1 では、若年及び中年男女被験者 10 例(男性 9 例、女性 1 例)に対し、第 1 期にビベグロン 100 mg を単回投与し、第 2 期の 1～16 日目にケトコナゾール 200 mg を 12 時間ごとに反復投与及び 2 日目のケトコナゾールの朝投与時にビベグロン 100 mg を単回併用投与した。

パネル 2 では、若年及び中年男女被験者 12 例(男性 8 例、女性 4 例)に対し、第 1 期にビベグロン 100 mg を単回投与し、第 2 期の 1 日目及び 3～16 日目にジルチアゼム徐放剤 240 mg を 1 日 1 回、2 日目にジルチアゼム即放剤 60 mg を 1 日 3 回反復投与、2 日目のジルチアゼムの朝投与時にビベグロン 100 mg を単回併用投与した。

表 2.7.2.2-48 015 試験の試験デザイン

パネル	期	被験者	例数 (男性：女性)	食事条件	投与量	
					ビベグロン	併用薬
1	1	健康成人	10 (9 : 1)	空腹時	100 mg	
	2			(右記)	100 mg (2 日目朝) 空腹時単回	ケトコナゾール 200 mg、1 日 2 回 16 日間 軽食後投与 (ビベグロン併用時空腹時)
2	1	健康成人	12 (8 : 4)	空腹時	100 mg	
	2			(右記)	100 mg (2 日目朝) 空腹時単回	ジルチアゼム 240 mg (ER)、1 日 1 回 1 日目、3-16 日目 60 mg (IR)、1 日 3 回 2 日目のみ 食事制限なし (ビベグロン併用時空腹時)

(1) ビベグロンの薬物動態に対するケトコナゾール併用の影響

パネル 1 で得られたビベグロンの PK パラメータを表 2.7.2.2-49 に示す。

ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (ケトコナゾール併用/ビベグロン単独) [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。90% CI は、いずれも薬物相互作用がないと判断する範囲[0.80–1.25]外であった。

表 2.7.2.2-49 健康成人被験者にビベグロン 100 mg を単独投与及びビベグロン 100 mg とケトコナゾール 200 mg を併用投与したときのビベグロンの血漿中 PK パラメータ (パネル 1)

PK パラメータ	ビベグロン単独		ビベグロン+ケトコナゾール		ビベグロン+ケトコナゾール/ ビベグロン単独
	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)	GMR (90% CI)
AUC_{inf}^a (nmol·h/L)	10	3079.17 (1772.59–5348.85)	10	6411.28 (4723.22–8702.67)	2.08 (1.66–2.61)
C_{max}^a (nmol/L)	10	254.75 (119.50–543.05)	10	565.31 (375.02–852.15)	2.22 (1.50–3.28)
t_{max}^b (h)	10	1.50 (0.50–4.00)	10	1.98 (0.50–3.00)	–
$t_{1/2}^c$ (h)	10	76.98 (18.77)	10	75.44 (29.10)	–

–: 算出せず

a: 混合効果モデルによって算出

b: Med (Min–Max)

c: GM (GCV%)

[5.3.3.4-3 Table 11-1 を改変]

(2) ビベグロンの薬物動態に対するジルチアゼム併用の影響

パネル 2 で得られたビベグロンの PK パラメータを表 2.7.2.2-50 に示す。

ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (ジルチアゼム併用/ビベグロン単独) [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。90% CI は、いずれも薬物相互作用がないと判断する範囲[0.80–1.25]外であった。

表 2.7.2.2-50 外国人健康成人被験者にビベグロン 100 mg を単独投与及びビベグロン 100 mg と
ジルチアゼム 240 mg (1 日目及び 3～16 日目)並びに 180 mg (2 日目)を併用投与した
ときのビベグロンの血漿中 PK パラメータ(パネル 2)

PK パラメータ	ビベグロン単独		ビベグロン+ジルチアゼム		ビベグロン+ジルチアゼム/ ビベグロン単独
	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)	GMR (90% CI)
AUC _{inf} ^a (nmol·h/L)	12	2990.71 (2535.07–3528.25)	12	4878.65 (4268.84–5575.56)	1.63 (1.44–1.85)
C _{max} ^a (nmol/L)	12	224.49 (166.07–303.47)	12	376.24 (290.30–487.63)	1.68 (1.41–1.99)
t _{max} ^b (h)	12	2.00 (0.50–4.01)	12	1.50 (0.50–4.00)	—
t _{1/2} ^c (h)	12	72.75 (19.47)	12	80.22 (23.25)	—

—: 算出せず

a: 混合効果モデルによって算出

b: Med (Min–Max)

c: GM (GCV%)

[5.3.3.4-3 Table 11-2 を改変]

2.7.2.2.4.4 海外薬物相互作用試験(経口避妊薬併用)(022 試験、5.3.3.4-4)

本試験は、閉経後又は卵巣摘出後の外国人女性を対象とした、ビベグロンの反復経口投与が経口避妊薬(EE 及び LNG)を単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する、非盲検、2 期、投与順固定試験である。

閉経後又は卵巣摘出後の女性被験者 18 例に対して、第 1 期に、一晩絶食後に経口避妊薬(0.03 mg EE/0.15 mg LNG)を単回経口投与した。第 2 期では、1～13 日目までビベグロン 100 mg を 1 日 1 回経口投与し、一晩絶食後の 10 日目に経口避妊薬(0.03 mg EE/0.15 mg LNG)を併用単回経口投与した(表 2.7.2.2-51)。

表 2.7.2.2-51 022 試験の試験デザイン

期	被験者	例数 (男性:女性)	食事条件	投与量	
				ビベグロン	併用薬
1	閉経後 又は卵巣 摘出後の 女性	18 (0 : 18)	(右記)	—	0.03 mg EE/0.15 mg LNG 空腹時単回投与
2			併用時以外制限 ^a	100 mg 1 日 1 回 1–13 日目	0.03 mg EE/0.15 mg LNG 10 日目、空腹時単回投与

a: ビベグロン投与前 1 時間以上、投与後 2 時間以上食事を制限、10 日目は空腹時

(1) エチニルエストラジオールの薬物動態に対するビベグロン併用の影響

閉経後又は卵巣摘出後の外国人女性にビベグロンを反復投与時(1 日 1 回 100 mg × 13 日)又は非投与時に経口避妊薬(0.03 mg EE/0.15 mg LNG)を単回経口投与したときの EE の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-52 に示す。

血漿中 EE の AUC_{inf}及び C_{max} の GMR (ビベグロン併用/経口避妊薬単独) [90% CI]は、それぞれ 1.04 [1.00–1.07]及び 0.96 [0.90–1.02]であった。90% CI は、いずれも薬物相互作用がないと判断する範囲[0.80–1.25]内にあった。

表 2.7.2.2-52 外国人女性被験者^aにビベグロン(100 mg 1 日 1 回×13 日)を反復投与又は非投与時に経口避妊薬(0.03 mg EE/0.15 mg LNG)を単回投与したときの EE の血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ	経口避妊薬単独		ビベグロン+経口避妊薬		ビベグロン+経口避妊薬/ 経口避妊薬単独
	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)	GMR (90% CI)
AUC _{inf} ^b (pg·h/mL)	18	809.64 (712.88–919.53)	18	838.48 (733.74–958.17)	1.04 (1.00–1.07)
C _{max} ^b (pg/mL)	18	71.85 (62.32–82.85)	18	68.79 (60.45–78.29)	0.96 (0.90–1.02)
t _{max} ^c (h)	18	1.50 (0.50–2.09)	18	1.50 (1.00–3.00)	–
t _{1/2} ^d (h)	18	19.98 (15.64)	18	20.02 (20.53)	–
CL/F ^d (L/h)	18	37.05 (26.02)	18	35.78 (27.32)	–

–：算出せず

a：閉経後又は卵巣摘出後の外国人女性

b：混合効果モデルによって算出

c：Med (Min–Max)

d：GM (GCV%)

[5.3.3.4-4 Table 11-1 を改変]

(2) レボノルゲストレルの薬物動態に対するビベグロン併用の影響

閉経後又は卵巣摘出後の外国人女性にビベグロンを反復投与時(1 日 1 回 100 mg × 13 日)又は非投与時に経口避妊薬(0.03 mg EE/0.15 mg LNG)を単回経口投与したときの LNG の血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-53 に示す。

血漿中 LNG の AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (ビベグロン併用/経口避妊薬単独) [90% CI] は、それぞれ 1.21 [1.13–1.30] 及び 1.18 [1.09–1.27] であった。90% CI は、いずれも薬物相互作用がないと判断する範囲[0.80–1.25]外であった。

表 2.7.2.2-53 外国人女性被験者^aにビベグロン(100 mg 1 日 1 回×13 日)を反復投与又は非投与時に経口避妊薬(0.03 mg EE/0.15 mg LNG)を単回投与したときの LNG の血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ	経口避妊薬単独		ビベグロン+経口避妊薬		ビベグロン+経口避妊薬/ 経口避妊薬単独
	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)	GMR (90% CI)
AUC _{inf} ^b (pg·h/mL)	18	30995.02 (26755.88–35905.79)	18	37607.33 (32349.28–43720.03)	1.21 (1.13–1.30)
C _{max} ^b (pg/mL)	18	2067.94 (1766.65–2420.62)	18	2436.80 (2091.76–2838.75)	1.18 (1.09–1.27)
t _{max} ^c (h)	18	1.03 (1.00–4.04)	18	1.02 (1.00–3.12)	–
t _{1/2} ^d (h)	18	40.68 (28.37)	18	43.38 (26.17)	–
CL/F ^d (L/h)	18	4.84 (30.23)	18	3.99 (30.99)	–

–：算出せず

a：閉経後又は卵巣摘出後の外国人女性

b：混合効果モデルによって算出

c：Med (Min–Max)

d：GM (GCV%)

[5.3.3.4-4 Table 11-2 を改変]

2.7.2.2.4.5 海外薬物相互作用試験(ジゴキシン併用)(024 試験、5.3.3.4-5)

本試験は、空腹時の外国人健康男女を対象として、ビベグロンの反復経口投与が P-gp 基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価する、非盲検、2 期、1 投与順序、2 投与試験である。被験者は、固定された投与順序に割り付けられた。

若年及び中年男女被験者 18 例(男性 13 人、女性 5 人)に対して、第 1 期に、ジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与した。第 2 期では、1 日目にビベグロン 150 mg を経口投与し、2 日目にはジゴキシン 0.25 mg 及びビベグロン 100 mg を投与し、3～6 日目にはビベグロン 100 mg を 1 日 1 回投与した(表 2.7.2.2-54)。

1 例が第 2 期の採血が完了する前に中止したため、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} は算出しなかった。

表 2.7.2.2-54 024 試験の試験デザイン

期	被験者	例数 ^a (男性：女性)	食事条件	投与量	
				ビベグロン	併用薬
1	健康成人	18 (13 : 5)	空腹時	—	ジゴキシン 0.25 mg 単回投与
2			空腹時	150 mg、1 日目 100 mg、2-6 日目 1 日 1 回	ジゴキシン 0.25 mg 2 日目、単回投与

a : 1 例(男性)が終了前に試験中止

外国人若年及び中年男女被験者にジゴキシンを単回経口投与及びビベグロンとジゴキシンを併用投与したときのジゴキシンの血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-55 に示す。

ビベグロンとジゴキシンを併用投与したとき、ジゴキシンの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (ビベグロン併用/ジゴキシン単独) [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。 AUC_{inf} の 90% CI は薬物相互作用がないと判断する範囲 [0.80–1.25] 内にあったが、 C_{max} の 90% CI はその範囲外であった。

表 2.7.2.2-55 外国人若年及び中年男女被験者にジゴキシンを単回経口投与及びビベグロンとジゴキシンを併用投与した際のジゴキシンの血漿中 PK パラメータ

PK パラメータ	ジゴキシン単独		ビベグロン+ジゴキシン		ビベグロン+ジゴキシン/ ジゴキシン単独
	例数	GM (95% CI)	例数	GM (95% CI)	GMR (90% CI)
AUC_{inf} ^a (pg·h/mL)	18	16640.7 (14560.2–19018.5)	17	18439.3 (16206.9–20979.3)	1.11 (1.03–1.19)
C_{max} ^a (pg/mL)	18	1162.1 (965.0–1399.4)	18	1404.8 (1165.9–1692.8)	1.21 (1.09–1.35)
t_{max} ^b (h)	18	1.00 (0.50–1.50)	18	1.00 (0.50–1.50)	—
$t_{1/2}$ ^c (h)	18	36.06 (21.43)	17	38.79 (17.82)	—

— : 算出せず

a : 混合効果モデルによって算出

b : Med (Min–Max)

c : GM (GCV%)

[5.3.3.4-5 Table 11-1 を改変]

2.7.2.2.2.5 薬力学試験

2.7.2.2.2.5.1 後期第Ⅱ相国際共同試験(008 試験、5.3.5.1-1)

本試験は、日本人を含む OAB 患者を対象としたビベグロン 8 週間投与後の 1 日平均排尿回数がプラセボと比較して用量依存的に減少するかを検討すること及びビベグロン単独投与時又はトルテロジン ER との併用投与時の安全性及び忍容性を評価する、国際多施設共同、2 パート、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験である。試験デザインを表 2.7.2.2-56 に示す。Part 1 ベース試験では、無作為化された 987 例をビベグロン 3、15、50、100 mg、トルテロジン ER 4 mg、50 mg 併用(ビベグロン 50 mg + トルテロジン ER 4 mg 4 週間併用後ビベグロン 50 mg 4 週間投与)及びプラセボ群にそれぞれ 144、134、150、149、135、134 及び 141 例を割り付け、1 日 1 回 8 週間投与された。

Part 2 ベース試験では、無作為化された 408 例をビベグロン 100 mg、トルテロジン ER 4 mg、100 mg 併用(ビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用)及びプラセボ群にそれぞれ 112、122、110 及び 64 例を割り付け、1 日 1 回 4 週間投与された。

延長長期試験では、Part 1 又は Part 2 試験を完了した任意の 845 例(ビベグロン 50、100 mg、トルテロジン ER 4 mg 及び 100 mg 併用群でそれぞれ 223、248、240 及び 134 例)がさらに 52 週間継続して参加した。

表 2.7.2.2-56 008 試験の試験デザイン

Part	被験者	例数	食事条件	投与期間	投与量	
					ビベグロン	トルテロジン
1	OAB 患者	144	規定なし	8 週間	3 mg	P
		134	規定なし	8 週間	15 mg	P
		150	規定なし	8 週間	50 mg	P
		149	規定なし	8 週間	100 mg	P
		135	規定なし	8 週間	P	4 mg
		134	規定なし	8 週間	50 mg	4 mg ^a
		141	規定なし	8 週間	P	P
2	OAB 患者	112	規定なし	4 週間	100 mg	P
		122	規定なし	4 週間	P	4 mg
		110	規定なし	4 週間	100 mg	4 mg
		64	規定なし	4 週間	P	P
延長 長期 ^b	Part 1 : 3 及び 50 mg Part 1 : トルテロジン併用	223	規定なし	52 週間	50 mg	P
	Part 1 : 15 及び 100 mg Part 2 : 100 mg	248	規定なし	52 週間	100 mg	P
	Part 1 : トルテロジン ER 及びプラセボ Part 2 : トルテロジン ER	240	規定なし	52 週間	P	4 mg
	Part 2 : 100 mg 併用及び プラセボ	134	規定なし	52 週間	100 mg	4 mg

a : 投与開始後 4 週間のみ併用

b : Part 1 及び Part 2 試験を完了した任意の被験者が参加

P はプラセボ

ビベグロン 3、15、50 及び 100 mg を単独経口投与された群の反復投与 1、4 及び 8 週時の血漿

中ビベグロン濃度(トラフ：C₂₄)を表 2.7.2.2-57 に示す。なお、延長長期試験では血漿中濃度は測定されていない。

OAB 患者の 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。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 はほぼ同様であった。

表 2.7.2.2-57 日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロン 3、15、50 及び 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 1、4 及び 8 週時の C₂₄

投与量 (mg)	被験者	性別	1 週目		4 週目		8 週目	
			N	C ₂₄ * (nmol/L)	N	C ₂₄ * (nmol/L)	N	C ₂₄ * (nmol/L)
3	日本人	全体	25	0.991 (36.3)	28	1.31 (43.3)	25	1.27 (48.3)
		男性	3	1.21 (27.8)	3	1.57 (17.9)	2	1.54
		女性	22	0.964 (37.0)	25	1.28 (45.3)	23	1.25 (50.1)
15	日本人	全体	25	3.92 (74.5)	22	6.21 (42.3)	21	5.55 (65.1)
		男性	1	7.87	1	7.40	1	11.8
		女性	24	3.81 (74.2)	21	6.15 (43.2)	20	5.35 (63.7)
50	日本人	全体	27	20.2 (77.0)	28	23.8 (88.6)	27	28.0 (49.3)
		男性	6	22.5 (53.5)	6	26.9 (40.1)	6	24.8 (20.9)
		女性	21	19.6 (84.4)	22	23.1 (101.1)	21	29.0 (55.2)
100	日本人	全体	48	55.8 (89.7)	50	55.4 (135.5)	30	56.0 (146.3)
		男性	3	76.1 (17.6)	5	64.6 (89.1)	4	65.2 (49.7)
		女性	45	54.6 (92.9)	45	54.5 (142.1)	26	54.7 (163.0)
3	外国人	全体	81	0.907 (71.5)	91	1.02 (52.1)	87	1.15 (62.5)
		男性	3	0.679 (21.5)	7	0.726 (20.9)	6	0.781 (41.4)
		女性	78	0.917 (72.7)	84	1.04 (52.9)	81	1.19 (62.8)
15	外国人	全体	93	4.43 (57.5)	91	5.53 (66.4)	87	5.85 (65.4)
		男性	7	3.53 (71.7)	7	4.43 (68.3)	7	3.70 (37.5)
		女性	86	4.51 (56.3)	84	5.63 (66.2)	80	6.09 (65.5)
50	外国人	全体	105	18.0 (98.3)	102	25.8 (97.7)	91	24.6 (85.8)
		男性	13	16.3 (100.0)	12	18.1 (78.7)	9	14.6 (103.8)
		女性	92	18.2 (98.6)	90	27.0 (98.9)	82	26.1 (81.3)
100	外国人	全体	182	54.4 (103.2)	187	55.9 (140.8)	97	61.9 (107.9)
		男性	18	36.3 (150.7)	18	38.0 (163.1)	9	35.6 (162.8)
		女性	164	56.8 (96.8)	169	58.2 (137.4)	88	65.5 (100.5)

*GM (GCV)、BLQ は計算から除外
[5.3.5.3-4 表 11 を改変]

2.7.2.2.2.5.2 海外 QT/QTc 評価試験(012 試験、5.3.4.1-1)

本試験は、ビベグロン投与による QT 間隔への影響を評価する、外国人健康成人男女を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対象、4 群 4 期クロスオーバー試験である。

被験者を 4 群に割り付け、以下の投与スケジュールに従い、各被験者にビベグロン 200、400 mg、ビベグロンのプラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg をそれぞれ空腹時に単回経口投与した。投与スケジュールを表 2.7.2.2-58 に示す。また各投与期の間に少なくとも 14 日間の休薬期間を設定した。52 例が本試験に登録され、全例に治験薬が少なくとも 1 回投与された。第 3 期の治験薬

投与前までに 2 例が中止した。中止例のうち 1 例はビベグロン 400 mg とプラセボが、1 例はビベグロン 400 mg と MFLX 400 mg が投与された。

表 2.7.2.2-58 投与スケジュール

第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
A	C	D	B
B	D	C	A
C	B	A	D
D	A	B	C

処置 A: 400 mg ビベグロン(ビベグロン 50 mg 錠× 8)

処置 B: 200 mg ビベグロン(ビベグロン 50 mg 錠× 4 + ビベグロンプラセボ錠× 4)

処置 C: 400 mg モキシフロキサシン(400 mg 錠× 1)

処置 D: ビベグロンプラセボ(ビベグロンプラセボ錠× 8)

ビベグロン 200 及び 400 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中ビベグロンの PK パラメータを表 2.7.2.2-59 に示す。ビベグロン 200 mg 群の $AUC_{0-23.5}$ 及び C_{max} は、それぞれ $5.11 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 及び 824 nmol/L であり、400 mg 群では、それぞれ $14.5 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 及び 2290 nmol/L であった。

表 2.7.2.2-59 ビベグロン 200 及び 400 mg を空腹時単回経口投与したときの PK パラメータ

	ビベグロン PK パラメータ		
	$AUC_{0-23.5} (\mu\text{mol}\cdot\text{h/L})$	$C_{max} (\text{nmol/L})$	$t_{max} (\text{h})$
処置 A (400 mg ビベグロン)			
N	52	52	52
GM	14.5	2290	1.86
GCV (%)	34.0	39.9	71.8
処置 B (200 mg ビベグロン)			
N	50	50	50
GM	5.11	824	1.58
GCV (%)	37.3	50.4	67.0

400 mg ビベグロン: ビベグロン 50 mg 錠× 8

200 mg ビベグロン: ビベグロン 50 mg 錠× 4 + ビベグロンプラセボ錠× 4

[5.3.4.1-1 Table14-14 を改変]

各投与群の各時点の Fridericia 式により補正した QT (以下、QTcF)のベースラインからの変化量、及び実薬群とプラセボ群のベースラインからの変化量の差(以下、dQTcF)の要約を表 2.7.2.2-60 に示す。ビベグロン 200 mg 群及び 400 mg 群では投与後 1 時間で dQTcF が最大となり、その値はそれぞれ 4.98 msec (90% CI : 3.07, 6.88)及び 4.60 msec (90% CI : 2.71, 6.48)であった。また、各時点の dQTcF の 90%CI の上限はすべて 10 msec 未満であった。以上より、ビベグロン 200 mg 群及び 400 mg 群で QTcF の延長を認めなかった。なお、陽性対照群としたモキシフロキサシン群では、投与後 1、2、3、4 時間の dQTcF が 10 msec を超えており、90% CI の下限が 5 msec を超えていたことから、当該試験の分析感度は保証された。

表 2.7.2.2-60 各投与群の各時点における開始時からの QTcF の変化量

		QTcF (msec)			Change From Baseline (msec)		Difference From Placebo (dQTcF)(msec)	
Treatment	Hour	N	Arithmetic Mean	95% CI	LS Mean	95% CI	LS Mean	90% CI
Placebo	Predose	50	407.38	(402.63, 412.12)	--	--	--	--
	0.5 hour	50	406.34	(401.58, 411.11)	-1.00	(-2.74, 0.73)	--	--
	1 hour	50	407.24	(402.17, 412.31)	-0.11	(-1.84, 1.63)	--	--
	2 hour	50	407.27	(402.26, 412.28)	-0.08	(-1.81, 1.65)	--	--
	3 hour	50	408.09	(403.40, 412.78)	0.74	(-0.99, 2.47)	--	--
	4 hour	50	407.78	(403.15, 412.41)	0.43	(-1.30, 2.17)	--	--
	6 hour	50	401.72	(397.54, 405.90)	-5.63	(-7.37, -3.90)	--	--
	8 hour	51	398.89	(394.74, 403.03)	-8.36	(-10.09, -6.62)	--	--
	10 hour	51	401.13	(396.97, 405.30)	-6.15	(-7.89, -4.42)	--	--
	12 hour	51	404.25	(400.33, 408.17)	-3.10	(-4.83, -1.37)	--	--
	23.5 hour	51	404.80	(400.29, 409.30)	-2.53	(-4.26, -0.79)	--	--
200 mg ビベグロン	Predose	50	406.75	(401.57, 411.94)	--	--	--	--
	0.5 hour	50	408.74	(403.56, 413.92)	1.90	(0.16, 3.63)	2.90	(1.00, 4.80)
	1 hour	50	411.71	(406.72, 416.71)	4.87	(3.13, 6.60)	4.98	(3.07, 6.88)
	2 hour	50	408.90	(403.93, 413.87)	2.06	(0.32, 3.79)	2.14	(0.23, 4.04)
	3 hour	50	407.99	(403.10, 412.87)	1.14	(-0.59, 2.88)	0.40	(-1.50, 2.30)
	4 hour	50	406.44	(401.89, 411.00)	-0.40	(-2.14, 1.33)	-0.83	(-2.73, 1.07)
	6 hour	50	399.95	(395.52, 404.39)	-6.89	(-8.63, -5.16)	-1.26	(-3.16, 0.64)
	8 hour	50	397.25	(392.79, 401.72)	-9.59	(-11.33, -7.86)	-1.24	(-3.14, 0.66)
	10 hour	50	398.02	(393.70, 402.34)	-8.82	(-10.56, -7.09)	-2.67	(-4.57, -0.77)
	12 hour	50	400.02	(395.43, 404.61)	-6.82	(-8.56, -5.09)	-3.72	(-5.63, -1.82)
	23.5 hour	50	404.70	(399.91, 409.48)	-2.15	(-3.88, -0.41)	0.38	(-1.52, 2.28)
400 mg ビベグロン	Predose	52	407.64	(402.67, 412.60)	--	--	--	--
	0.5 hour	52	409.97	(404.92, 415.01)	2.37	(0.66, 4.07)	3.37	(1.49, 5.25)
	1 hour	52	412.09	(407.08, 417.10)	4.49	(2.78, 6.19)	4.60	(2.71, 6.48)
	2 hour	52	408.33	(403.46, 413.20)	0.73	(-0.97, 2.43)	0.81	(-1.07, 2.69)
	3 hour	52	407.3	(402.62, 411.98)	-0.30	(-2.00, 1.41)	-1.04	(-2.92, 0.85)
	4 hour	52	405.07	(400.38, 409.77)	-2.53	(-4.23, -0.82)	-2.96	(-4.84, -1.08)
	6 hour	52	399.27	(394.81, 403.74)	-8.33	(-10.03, -6.62)	-2.70	(-4.58, -0.81)
	8 hour	52	396.00	(391.71, 400.30)	-11.60	(-13.30, -9.89)	-3.24	(-5.12, -1.36)
	10 hour	52	397.31	(392.81, 401.81)	-10.29	(-11.99, -8.58)	-4.14	(-6.02, -2.25)
	12 hour	52	400.50	(395.97, 405.03)	-7.10	(-8.80, -5.39)	-4.00	(-5.88, -2.11)
	23.5 hour	52	404.73	(400.04, 409.42)	-2.87	(-4.57, -1.17)	-0.34	(-2.22, 1.54)
MFLX	Predose	49	407.77	(402.96, 412.58)	--	--	--	--
	0.5 hour	49	414.91	(409.88, 419.93)	7.31	(5.56, 9.06)	8.31	(6.40, 10.22)
	1 hour	49	418.21	(413.39, 423.03)	10.61	(8.86, 12.36)	10.72	(8.81, 12.63)
	2 hour	50	419.04	(414.15, 423.92)	11.08	(9.33, 12.83)	11.16	(9.24, 13.07)
	3 hour	50	419.65	(414.70, 424.61)	11.69	(9.93, 13.44)	10.95	(9.03, 12.86)
	4 hour	50	418.66	(413.56, 423.76)	10.65	(8.89, 12.40)	10.21	(8.30, 12.13)
	6 hour	50	410.22	(405.50, 414.94)	2.14	(0.39, 3.89)	7.78	(5.86, 9.69)
	8 hour	50	406.00	(401.41, 410.58)	-2.07	(-3.82, -0.32)	6.28	(4.37, 8.20)
	10 hour	49	409.50	(405.16, 413.85)	0.98	(-0.78, 2.75)	7.13	(5.21, 9.06)
	12 hour	51	409.07	(404.63, 413.51)	1.40	(-0.35, 3.15)	4.50	(2.59, 6.41)
	23.5 hour	51	409.89	(405.50, 414.28)	2.36	(0.60, 4.11)	4.88	(2.97, 6.80)

[5.3.4.1-1 Table11-1 を改変]

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態学的な特徴

2.7.2.3.1.1 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、 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} はいずれも投与量の増加に伴い増加した。血漿中ビベグロン濃度は、経口投与後速やかに上昇し、 $t_{\max}$ (Med) は 1.0～3.0 時間、 $t_{1/2}$ は 58.9～69.0 時間と投与量によらず一定であった(表 2.7.2.3-1)。

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 $\ln(AUC_{\text{inf}})$ 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(2.7.2.2.1.1)。

表 2.7.2.3-1 日本人若年男性被験者にビベグロンを単回投与したときの PK パラメータ

試験 番号	用法 用量	例数	$C_{\max}$ (nmol/L)	$t_{\max}$ ^a (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	$t_{1/2}$ (h)
003 (単回)	10 mg 空腹時	6	6.57 (60.9)	1.00 (1.00–4.00)	0.212 (30.3)	60.5 (40.8)
	50 mg 空腹時	6	134 (34.7)	3.00 (0.800–3.00)	1.92 (27.2)	64.0 (12.6)
	50 mg 食後	6	63.6 (80.1)	1.50 (0.500–3.00)	1.28 (41.7)	69.9 (10.0)
	100 mg 空腹時	6	360 (70.3)	2.50 (0.500–4.00)	3.89 (23.1)	58.9 (21.3)
	200 mg 空腹時	6	1090 (40.3)	2.00 (0.500–4.00)	11.5 (16.2)	59.1 (16.7)
	300 mg 空腹時	6	1580 (36.8)	2.00 (1.00–4.00)	13.7 (25.5)	60.7 (15.7)
T101 (単回)	50 mg 空腹時	8	155 (99.1)	1.00 (0.500–4.00)	1.92 (46.0)	69.0 (12.5)
	50 mg 食後	8	89.7 (84.3)	1.00 (0.500–2.00)	1.37 (39.7)	68.9 (15.0)

GM (GCV(%))

a : Med (Min–Max)

[5.3.3.1-3 Table16-8 及び 5.3.1.1-1 表 14.2-1 を一部引用]

日本人の若年男性被験者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。投与 1 日目に対する 14 日目の累積係数は、 AUC_{0-24} で 1.8～2.6、 $C_{\max}$ で 1.0～1.9 であり、14 日間の反復投与により最大で 2～3 倍の上昇が認められた。 $t_{\max}$ (Med) 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(表 2.7.2.3-2、2.7.2.2.2.1.2)。

表 2.7.2.3-2 日本人若年男性被験者及び高齢男女被験者にビベグロンを反復投与したときの
PK パラメータ

試験 番号	用法 用量	被験者 例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)	t _{1/2} (h)
009 (反復) (Day 1)	50 mg 空腹時	若年男性 N = 6	90.1 (73.7)	1.00 (0.500–4.00)	0.559 (69.4)	NA
	100 mg 空腹時	若年男性 N = 6	324 (135.6)	1.50 (0.500–6.00)	1.89 (86.1)	NA
	200 mg 空腹時	若年男性 N = 6	778 (57.4)	2.00 (1.00–4.00)	5.31 (46.3)	NA
	100 mg 空腹時	高齢男性 N = 6	352 (13.0)	2.00 (0.500–4.00)	2.08 (10.7)	NA
		高齢女性 N = 6	606 (27.7)	2.50 (0.500–4.00)	3.14 (34.5)	NA
009 (反復) (Day 14)	50 mg 空腹時	若年男性 N = 5	110 (67.2)	3.00 (0.500–3.00)	1.28 (43.5)	69.6 (9.9)
	100 mg 空腹時	若年男性 N = 5	354 (60.3)	2.00 (2.00–4.00)	3.72 (29.6)	64.9 (34.9)
	200 mg 空腹時	若年男性 N = 6	1380 (28.1)	1.00 (0.500–6.00)	9.76 (14.8)	59.7 (3.3)
	100 mg 空腹時	高齢男性 N = 6	667 (25.2)	1.50 (0.500–4.00)	5.40 (12.3)	76.8 (6.6)
		高齢女性 N = 6	1020 (38.3)	1.50 (0.500–3.00)	7.61 (17.9)	75.1 (7.8)

GM (GCV(%))

a : Med (Min–Max)

[5.3.3.1-4 Table16-12 及び 16-14 を一部引用]

2.7.2.3.1.2 分布に関する評価

[³H]ビベグロンの血漿タンパク結合率は、0.1～100 μmol/L の濃度範囲で 49.6%～51.3%であり、ほぼ一定であった。

[³H]ビベグロンのヒト血液/血漿中濃度比は、0.1～10 μmol/L の濃度範囲で 0.8～1.0 であり、濃度によらずほぼ一定の割合であった(2.7.2.2.1.1)。

2.7.2.3.1.3 代謝に関する評価

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた代謝試験の結果、ビベグロンの代謝率は 4%及び 10%とわずかであり、ビベグロンは代謝的に安定であることが示された(2.7.2.2.1.2.1 及び 2.7.2.2.1.2.2)。

外国人を対象とした[¹⁴C]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)が検出された。これらの代謝物のうち、M7 が血漿中総放射能濃度の 10%以上を占め、血漿中の代謝物では主要な成分と考えられた。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)が検出された。尿中の 4 種の代謝物の排泄率はいずれも投与量の 1%未満であった。さらに、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)が検出された。糞中の 3 種の代謝物の排泄率はいずれも投与量の 2%未満であった(2.7.2.2.2.2.3)。

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(2.7.2.2.1.2.4)。

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(図 2.7.2.2-1)、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(2.6.4.5.1 及び 2.6.4.5.2)。M7 及び M35 はヒト血漿中で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、いずれも毒性学的な懸念のないグルクロン酸抱合体であった。

2.7.2.3.1.4 排泄に関する評価

外国人を対象とした $[^{14}\text{C}]$ 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の放射能の 92.7%及び 91.0%が未変化体であった(2.7.2.2.2.3)。

以上のように、ビベグロンを経口投与した後、大部分が糞中に排泄され、一部が尿中に排泄されること、尿糞中にはほとんどが未変化体として排泄されることが示された。

2.7.2.3.2 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

ビベグロンの PK は内因性及び外因性要因によって変動することが確認されている。この 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(表 2.7.2.3-3)。

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(表 2.7.2.3-2)、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。よって、PK の変動範囲がこれらの範囲を超えなければ、安全性及び忍容性に影響を与えないことを示唆するものと考えた。

また、外国人で実施した臨床試験結果にもとづく安全性及び忍容性に影響を与えないと示唆する PK パラメータの変動範囲は、臨床推奨用量投与時の日本人若年男性の曝露量($C_{\max}$ 及び AUC)と比べて、QT/QTc 試験で QT 間隔に影響が認められなかった 400 mg 単回投与時では、20.8 及び 11.3 倍であり、良好な忍容性が認められている 600 mg 単回投与時では 25.1 及び 27.3 倍、400 mg 反復投与時では 28.2 及び 18.0 倍であった。

表 2.7.2.3-3 臨床推奨用量の $C_{\max}$ 及び AUC に対する比

試験番号	用法・用量	条件	被験者	$C_{\max}^a$ (nmol/L)	AUC ₀₋₂₄ ^a ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	臨床推奨用量に対する比 ^b	
						$C_{\max}$	AUC
009 試験	50 mg 反復 (Day 14)	臨床推奨用量	日本人 若年男性	110	1.28	—	—
—	50 mg 反復 (Day 14)	臨床推奨用量	日本人 高齢男性	207 ^c	1.86 ^c	—	—
—	50 mg 反復 (Day 14)	臨床推奨用量	日本人 高齢女性	317 ^c	2.62 ^c	—	—
003 試験	300 mg 単回	単回投与の 最高用量	日本人 若年男性	1580	13.7 ^d	14.4 [7.63, 4.98]	10.7 [7.37, 5.23]
009 試験	200 mg 反復 (Day 14)	反復投与の 最高用量	日本人 若年男性	1380	9.76	12.5 [6.67, 4.35]	7.63 [5.25, 3.73]
012 試験	400 mg 単回	QT/QTc 試験	外国人健康 成人男女	2290	14.5 ^e	20.8	11.3
001 試験	600 mg 単回	単回投与の 最高用量	外国人健康 若年男性	2760	34.9 ^d	25.1	27.3
002 試験	400 mg 反復 (Day 14)	反復投与の 最高用量	外国人健康 若年男性	3100	23.0	28.2	18.0

a : GM (003 試験、009 試験及び 012 試験) または混合効果モデルによって算出された GM (001 試験及び 002 試験)

b : 50 mg 投与時との比較[高齢男性の場合、高齢女性の場合]

c : 100mg 投与時の若年男性に対する高齢男性又は女性の比を用いて 50 mg 投与時の若年男性の $C_{\max}$ 及び AUC から推定(表 2.7.2.3-2)d : AUC_{inf}e : AUC_{0-23.5}

[表 2.7.2.2-13、20 及び 59 及び表 2.7.2.3-1 及び 2 より引用]

2.7.2.3.3 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、ビベグロン投与時の日本人被験者(若年男性、高齢男性及び高齢女性) (2.7.2.2.2.1.2)及び外国人被験者(若年男性、高齢男性及び高齢女性) (2.7.2.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.2.2)の薬物動態を比較した。さらに日本人及び外国人の OAB 患者の血漿中濃度(C_{24})を用いた比較も検討した。なお、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(表 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.3-5)。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 AUC₀₋₂₄)も用いることとした。

表 2.7.2.3-4 日本人及び外国人被験者にビベグロンを投与した試験の被験者背景(試験番号 : 002 及び 009)

背景因子	50 mg				100 mg						150 mg	
	単回		反復		反復						反復	
	高齢男性	高齢女性	若年男性		若年男性		高齢男性		高齢女性		非高齢男性	非高齢女性
	外国人		日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人	外国人	
N	6	6	5	6	5	6	6	6	6	6	11	9
年齢(歳)	71.2 ±3.76	69.8 ±5.04	30.6 ±3.97	29.7 ±9.03	29.2 ±6.18	30.2 ±10.5	67.5 ±3.33	70.2 ±3.71	69.5 ±4.32	70.2 ±5.12	50.1 ±15.2	56.2 ±5.76
体重(kg)	72.5 ±4.35	62.0 ±5.81	66.4 ±5.24	82.3 ±6.88	68.0 ±2.37	82.6 ±8.84	67.9 ±11.4	80.0 ±11.7	51.3 ±3.90	63.5 ±3.94	79.6 ±12.5	68.0 ±7.66
身長(cm)	173 ±6.13	159 ±6.06	169 ±4.79	181 ±4.47	172 ±3.39	182 ±5.62	167 ±3.74	177 ±7.53	151 ±5.65	159 ±3.03	179 ±3.79	163 ±3.73
BMI(kg/m ²)	24.4 ±1.25	24.3 ±0.852	23.4 ±1.80	25.2 ±2.15	22.9 ±0.992	25.1 ±3.70	24.3 ±3.17	25.5 ±1.97	22.6 ±2.90	25.1 ±1.70	24.8 ±3.38	25.7 ±3.16

AM±SD

[5.3.5.3-4 表 1 を改変]

表 2.7.2.3-5 日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロンを反復投与した試験の被験者背景
(試験番号：008)

投与量 (mg)	被験者	性別	1 週目					4 週目					8 週目				
			例数	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)	BMI (kg/m ²)	例数	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)	BMI (kg/m ²)	例数	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)	BMI (kg/m ²)
3	日本人	全体	25	58.0 ±6.37	52.9 ±8.65	156 ±7.78	21.6 ±2.63	28	58.9 ±6.67	52.8 ±8.37	156 ±7.41	21.5 ±2.64	25	59.2 ±6.97	52.3 ±7.61	156 ±6.56	21.4 ±2.73
		男性	3	54.7 ±7.51	62.8 ±11.2	170 ±3.91	21.6 ±3.00	3	54.7 ±7.51	62.8 ±11.2	170 ±3.91	21.6 ±3.00	2	54.5	57.3	168	20.3
		女性	22	58.5 ±6.26	51.6 ±7.61	154 ±6.03	21.6 ±2.65	25	59.4 ±6.54	51.6 ±7.38	155 ±5.91	21.5 ±2.66	23	59.6 ±6.76	51.9 ±7.60	155 ±5.84	21.5 ±2.77
15	日本人	全体	25	57.7 ±8.11	54.4 ±9.57	156 ±7.71	22.5 ±3.91	22	58.8 ±7.87	53.6 ±8.93	155 ±7.72	22.3 ±3.72	21	59.0 ±7.62	54.1 ±8.97	155 ±7.93	22.6 ±3.88
		男性	1	73.0	50.0	136	26.9	1	73.0	50.0	136	26.9	1	73.0	50.0	136	26.9
		女性	24	57.0 ±7.61	54.6 ±9.73	157 ±6.71	22.3 ±3.88	21	58.1 ±7.38	53.7 ±9.12	156 ±6.62	22.0 ±3.67	20	58.3 ±7.09	54.4 ±9.15	156 ±6.83	22.3 ±3.85
50	日本人	全体	27	62.8 ±7.52	58.2 ±10.0	157 ±7.95	23.5 ±3.01	28	62.8 ±7.38	57.7 ±10.30	157 ±7.80	23.2 ±3.18	27	63.0 ±7.43	57.6 ±10.5	157 ±7.94	23.2 ±3.24
		男性	6	62.5 ±11.8	64.0 ±6.98	166 ±7.19	23.3 ±1.06	6	62.5 ±11.8	64.0 ±6.98	166 ±7.19	23.3 ±1.06	6	62.5 ±11.8	64.0 ±6.98	166 ±7.19	23.3 ±1.06
		女性	21	62.9 ±6.21	56.6 ±10.3	155 ±6.54	23.5 ±3.39	22	62.8 ±6.06	55.9 ±10.5	155 ±6.38	23.2 ±3.57	21	63.1 ±6.07	55.7 ±10.7	155 ±6.45	23.2 ±3.66
100	日本人	全体	48	57.7 ±9.33	55.2 ±8.03	157 ±6.09	22.5 ±3.21	50	57.2 ±9.54	55.9 ±8.76	157 ±6.18	22.7 ±3.32	30	60.8 ±7.24	56.0 ±8.12	157 ±6.61	22.7 ±2.53
		男性	3	65.7 ±2.52	62.6 ±5.39	165 ±4.54	23.0 ±1.11	5	56.6 ±12.6	61.3 ±13.1	164 ±4.98	22.6 ±3.82	4	60.5 ±10.5	66.2 ±8.44	166 ±4.03	24.1 ±2.32
		女性	45	57.1 ±9.38	54.7 ±7.98	156 ±5.82	22.5 ±3.31	45	57.3 ±9.32	55.2 ±8.13	156 ±5.83	22.7 ±3.31	26	60.9 ±6.88	54.5 ±6.99	156 ±5.90	22.5 ±2.54
3	外国人	全体	81	59.9 ±8.99	79.7 ±19.2	163 ±6.52	29.9 ±6.56	91	59.6 ±8.95	80.0 ±18.9	164 ±6.59	29.7 ±6.58	87	60.8 ±8.53	78.5 ±18.6	164 ±7.01	29.2 ±6.38
		男性	3	58.0 ±8.89	95.4 ±12.6	172 ±6.56	32.1 ±3.96	7	59.4 ±8.34	81.6 ±16.4	172 ±6.48	27.5 ±5.06	6	62.7 ±8.09	86.8 ±20.5	175 ±6.91	28.3 ±5.41
		女性	78	60.0 ±9.05	79.1 ±19.2	163 ±6.27	29.8 ±6.64	84	59.6 ±9.04	79.8 ±19.2	163 ±6.15	29.9 ±6.68	81	60.6 ±8.59	77.9 ±18.4	163 ±6.37	29.2 ±6.47
15	外国人	全体	93	59.1 ±8.39	80.4 ±18.4	163 ±7.28	30.3 ±6.67	91	59.0 ±8.33	82.6 ±20.3	163 ±7.59	31.0 ±6.99	87	59.2 ±8.06	82.1 ±20.0	163 ±7.23	30.9 ±6.94
		男性	7	58.4 ±7.14	84.5 ±17.1	175 ±5.62	27.5 ±4.51	7	58.6 ±6.95	97.1 ±31.5	175 ±5.55	31.5 ±9.81	7	56.9 ±7.43	94.7 ±33.0	174 ±5.14	31.1 ±10.1
		女性	86	59.2 ±8.52	80.1 ±18.6	162 ±6.52	30.5 ±6.78	84	59.0 ±8.47	81.3 ±18.9	162 ±6.85	31.0 ±6.78	80	59.5 ±8.12	81.0 ±18.4	162 ±6.54	30.9 ±6.67
50	外国人	全体	105	60.0 ±9.09	80.3 ±17.5	164 ±8.85	29.7 ±6.11	102	60.5 ±8.70	80.3 ±17.8	165 ±8.74	29.6 ±6.23	91	61.0 ±8.26	80.2 ±17.8	164 ±8.21	29.8 ±6.36
		男性	13	61.3 ±11.5	91.7 ±14.5	178 ±5.41	28.7 ±4.03	12	61.9 ±11.5	92.5 ±15.3	178 ±6.01	29.0 ±4.16	9	60.8 ±11.9	90.1 ±19.1	178 ±6.44	28.4 ±5.21
		女性	92	59.8 ±8.75	78.7 ±17.4	162 ±7.31	29.8 ±6.36	90	60.3 ±8.32	78.7 ±17.6	163 ±7.28	29.7 ±6.47	82	61.0 ±7.85	79.1 ±17.4	163 ±6.86	30.0 ±6.49
100	外国人	全体	182	59.3 ±9.21	80.3 ±18.9	163 ±7.31	30.1 ±6.71	187	60.0 ±9.07	80.3 ±19.1	163 ±7.40	30.2 ±6.79	97	60.9 ±8.11	80.3 ±20.5	163 ±7.37	30.0 ±7.04
		男性	18	60.7 ±9.32	90.0 ±17.1	172 ±6.85	30.6 ±6.60	18	62.0 ±9.07	90.1 ±17.1	173 ±7.15	30.5 ±6.78	9	61.6 ±8.46	92.7 ±21.1	169 ±6.53	32.6 ±8.13
		女性	164	59.2 ±9.22	79.2 ±18.9	162 ±6.74	30.0 ±6.73	169	59.8 ±9.07	79.3 ±19.0	162 ±6.69	30.1 ±6.81	88	60.9 ±8.12	79.0 ±20.1	163 ±7.23	29.8 ±6.92

AM ± SD

[5.3.5.3-4 表 9 及び表 10 を改変]

2.7.2.3.1 民族間差

002 試験及び 009 試験で若年男性、高齢男性及び高齢女性を対象として、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 PK パラメータ ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-24}) を用いて比較した(表 2.7.2.3-6)。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、これら PK パラメータを用量及び体重で調整した 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、その差は小さくなった(表 2.7.2.3-7)。また、日本人と外国人の被験者毎の Adjusted $C_{\max}$ 及び Adjusted AUC_{0-24} はばらつきが大きく、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(図 2.7.2.3-1)。

008 試験で日本人 OAB 患者と外国人 OAB 患者の C_{24} を比較すると、3、15、50 及び 100 mg のいずれの群でもほぼ同様であった(表 2.7.2.3-8)。用量及び体重で調整した Adjusted C_{24} を用いると、日本人/外国人の比は 0.58～0.86 と日本人で低い結果となった(表 2.7.2.3-9 及び表 2.7.2.3-10)。一方、008 試験の C_{24} は個体間変動が大きいことから、各用量での日本人 OAB 患者及び外国人 OAB 患者の C_{24} 及び Adjusted C_{24} の分布を確認し、民族間差を比較した(図 2.7.2.3-2)。 C_{24} 及び Adjusted C_{24} のいずれにおいても外国人と日本人で類似した分布を示した。008 試験ではビベグロンの PK に影響を与える可能性がある年齢や食事の制限を設けていないために、 C_{24} の個体間変動が大きくなっていると推測され、008 試験のみでは体重や民族間差の影響を適切に評価することはできないと考えられた。

002 及び 009 試験結果にもとづき、日本人と外国人の PK パラメータを比較した場合、日本人で曝露量が高かったが、体重で補正することによりその差は小さくなり、日本人及び外国人の被験者毎の Adjusted $C_{\max}$ 及び Adjusted AUC_{0-24} の範囲はオーバーラップしていることから、ビベグロンの民族間差による PK の変動には、体重が影響する可能性があると考えられた。

表 2.7.2.3-6 日本人及び外国人被験者にビベグロンを 14 日間反復投与したときの PK パラメータとその比較(試験番号：002 及び 009)

PK パラメータ	被験者	若年男性	若年男性	高齢男性	高齢女性
		50 mg 反復	100 mg 反復	100 mg 反復	100 mg 反復
		14 日目	14 日目	14 日目	14 日目
N (日本人：外国人)		5：6	5：6	6：6	6：6
$C_{\max}^a$ (nmol/L)	日本人	110	354	667	1020
	外国人	89.9	337	335	616
	GMR	1.22	1.05	1.99	1.66
AUC_{0-24}^a ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	日本人	1.28	3.72	5.40	7.61
	外国人	1.08	2.66	3.82	5.90
	GMR	1.19	1.40	1.41	1.29
$t_{\max}^b$ (h)	日本人	3.00	2.00	1.50	1.50
	外国人	2.50	1.00	3.00	0.500
$t_{1/2}^a$ (h)	日本人	69.6	64.9	76.8	75.1
	外国人	77.59	80.21	92.62	85.24
f_{e0-24}^a (%)	日本人	-	11.4	17.3	23.5
	外国人	8.57	13.3	14.3	17.2
	GMR	-	0.86	1.21	1.37
CL_r^a (L/h)	日本人	-	6.90	7.20	6.95
	外国人	8.89	11.3	8.40	6.55
	GMR	-	0.61	0.86	1.06

GMR：日本人/外国人 -：データなし

a：GM、b：中央値

[5.3.5.3-4 表 6 を改変]

表 2.7.2.3-7 日本人及び外国人被験者にビベグロンを 14 日間反復投与したときの用量及び
体重で調整した PK パラメータとその比較(試験番号：002 及び 009)

PK パラメータ	被験者	若年男性	若年男性	高齢男性	高齢女性
		50 mg 反復	100 mg 反復	100 mg 反復	100 mg 反復
		14 日目	14 日目	14 日目	14 日目
N (日本人：外国人)		5：6	5：6	6：6	6：6
Adjusted C _{max} ^a ((nmol/L)/(mg/kg))	日本人	146	241	447	523
	外国人	147	277	265	390
	GMR	0.99	0.87	1.69	1.34
Adjusted AUC ₀₋₂₄ ^a ((μmol・h/L)/(mg/kg))	日本人	1.69	2.53	3.62	3.89
	外国人	1.78	2.18	3.03	3.74
	GMR	0.95	1.16	1.19	1.04

GMR：日本人/外国人

a：GM

[5.3.5.3-4 表 8 を改変]

表 2.7.2.3-8 日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロンを投与したときの 1、4 及び 8 週時の
 C_{24} 及びその比較(試験番号：008)

PK パラメータ	投 与 量 (mg)	性別	1 週目			4 週目			8 週目		
			日本人	外国人	日本人/ 外国人	日本人	外国人	日本人/ 外国人	日本人	外国人	日本人/ 外国人
			GM	GM	GMR	GM	GM	GMR	GM	GM	GMR
C_{24}^a (nmol/L)	3	全体	0.991	0.907	1.09	1.31	1.02	1.28	1.27	1.15	1.10
		男性	1.21	0.679	1.78	1.57	0.726	2.16	1.54	0.781	1.97
		女性	0.964	0.917	1.05	1.28	1.04	1.23	1.25	1.19	1.05
	15	全体	3.92	4.43	0.88	6.21	5.53	1.12	5.55	5.85	0.95
		男性	7.87	3.53	2.23	7.40	4.43	1.67	11.8	3.70	3.19
		女性	3.81	4.51	0.84	6.15	5.63	1.09	5.35	6.09	0.88
	50	全体	20.2	18.0	1.12	23.8	25.8	0.92	28.0	24.6	1.14
		男性	22.5	16.3	1.38	26.9	18.1	1.49	24.8	14.6	1.70
		女性	19.6	18.2	1.08	23.1	27.0	0.86	29.0	26.1	1.11
	100	全体	55.8	54.4	1.03	55.4	55.9	0.99	56.0	61.9	0.90
		男性	76.1	36.3	2.10	64.6	38.0	1.70	65.2	35.6	1.83
		女性	54.6	56.8	0.96	54.5	58.2	0.94	54.7	65.5	0.84

a：BLQ は計算から除外

[5.3.5.3-4 表 13 を改変]

表 2.7.2.3-9 日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロンを投与したときの用量及び体重で調整した 1、4 及び 8 週時の C₂₄ (試験番号：008)

投与量 (mg)	被験者	性別	1 週目		4 週目		8 週目	
			N	Adjusted C ₂₄ ^a (nmol/L)/(mg/kg)	N	Adjusted C ₂₄ ^a (nmol/L)/(mg/kg)	N	Adjusted C ₂₄ ^a (nmol/L)/(mg/kg)
3	日本人	全体	25	17.3 (37.4)	28	22.8 (44.4)	25	21.9 (50.3)
		男性	3	25.1 (10.0)	3	32.4 (6.6)	2	29.3 (-)
		女性	22	16.4 (36.7)	25	21.8 (45.0)	23	21.3 (51.8)
15	日本人	全体	25	14.0 (76.3)	22	21.9 (44.3)	21	19.8 (70.4)
		男性	1	26.2 (-)	1	24.7 (-)	1	39.3 (-)
		女性	24	13.7 (76.5)	21	21.8 (45.4)	20	19.1 (69.9)
50	日本人	全体	27	23.3 (76.5)	28	27.1 (86.6)	27	31.7 (51.1)
		男性	6	28.6 (49.9)	6	34.2 (37.1)	6	31.5 (24.9)
		女性	21	21.9 (83.2)	22	25.4 (97.6)	21	31.8 (57.6)
100	日本人	全体	48	30.5 (88.2)	50	30.6 (132.0)	30	31.1 (154.6)
		男性	3	47.5 (23.5)	5	38.8 (72.5)	4	42.9 (38.2)
		女性	45	29.6 (90.4)	45	29.8 (139.2)	26	29.6 (172.6)
3	外国人	全体	81	23.5 (70.3)	91	26.4 (55.7)	87	29.4 (64.2)
		男性	3	21.5 (11.3)	7	19.4 (36.6)	6	22.1 (50.3)
		女性	78	23.5 (71.9)	84	27.0 (56.3)	81	30.1 (64.7)
15	外国人	全体	93	23.2 (57.2)	91	29.6 (71.1)	87	31.2 (69.0)
		男性	7	19.5 (62.8)	7	27.5 (78.8)	7	22.3 (51.6)
		女性	86	23.5 (56.9)	84	29.8 (71.0)	80	32.1 (69.6)
50	外国人	全体	105	28.2 (100.7)	102	40.4 (98.7)	91	38.6 (89.2)
		男性	13	29.5 (103.7)	12	33.1 (81.8)	9	25.7 (136.6)
		女性	92	28.0 (101.0)	90	41.5 (101.0)	82	40.3 (83.3)
100	外国人	全体	182	42.5 (105.9)	187	43.8 (142.4)	97	48.2 (108.3)
		男性	18	32.2 (158.5)	18	33.7 (163.9)	9	32.3 (170.7)
		女性	164	43.9 (100.2)	169	45.0 (140.1)	88	50.3 (102.0)

a : GM (GCV%), BLQ は計算から除外

- : 算出せず

[5.3.5.3-4 表 12 を改変]

表 2.7.2.3-10 日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロンを投与したときの用量及び体重で調整した 1、4 及び 8 週時の C₂₄ 及びその比較(試験番号：008)

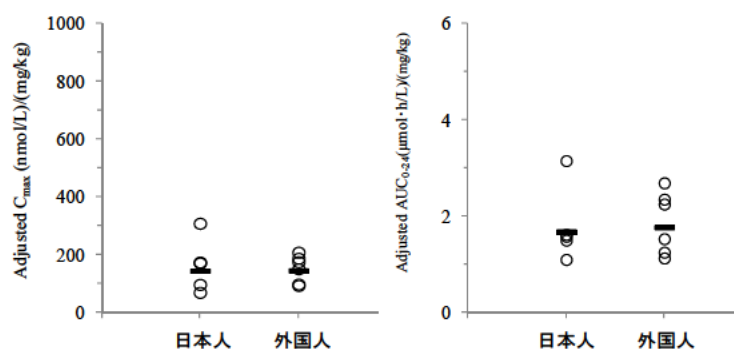
PK パラメータ	投与量 (mg)	性別	投与 1 週間後			投与 4 週間後			投与 8 週間後		
			日本人	外国人	日本人/ 外国人	日本人	外国人	日本人/ 外国人	日本人	外国人	日本人/ 外国人
			GM	GM	GMR	GM	GM	GMR	GM	GM	GMR
Adjusted C ₂₄ ^a (nmol/L)/ (mg/kg)	3	全体	17.3	23.5	0.74	22.8	26.4	0.86	21.9	29.4	0.74
		男性	25.1	21.5	1.17	32.4	19.4	1.67	29.3	22.1	1.33
		女性	16.4	23.5	0.70	21.8	27.0	0.81	21.3	30.1	0.71
	15	全体	14.0	23.2	0.60	21.9	29.6	0.74	19.8	31.2	0.63
		男性	26.2	19.5	1.34	24.7	27.5	0.90	39.3	22.3	1.76
		女性	13.7	23.5	0.58	21.8	29.8	0.73	19.1	32.1	0.60
	50	全体	23.3	28.2	0.83	27.1	40.4	0.67	31.7	38.6	0.82
		男性	28.6	29.5	0.97	34.2	33.1	1.03	31.5	25.7	1.23
		女性	21.9	28.0	0.78	25.4	41.5	0.61	31.8	40.3	0.79
	100	全体	30.5	42.5	0.72	30.6	43.8	0.70	31.1	48.2	0.65
		男性	47.5	32.2	1.48	38.8	33.7	1.15	42.9	32.3	1.33
		女性	29.6	43.9	0.67	29.8	45.0	0.66	29.6	50.3	0.59

a : BLQ は計算から除外

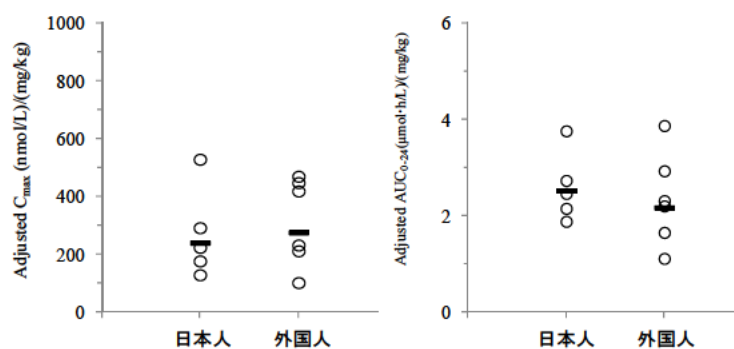
[5.3.5.3-4 表 13 を改変]

図 2.7.2.3-1 日本人及び外国人被験者にビベグロンを 14 日間反復投与したときの用量及び体重で調整した PK パラメータのプロット

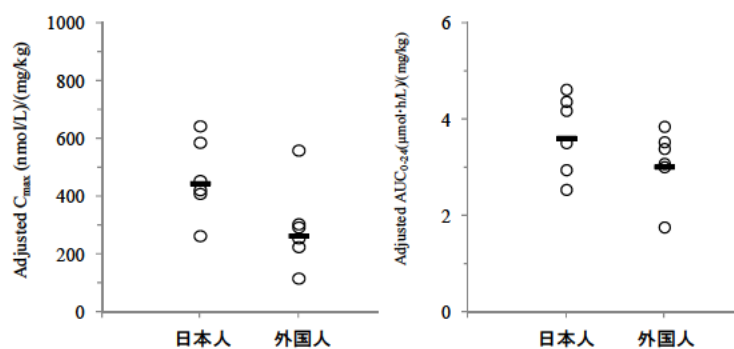
(1) 若年男性被験者にビベグロン 50 mg を 14 日間反復投与時



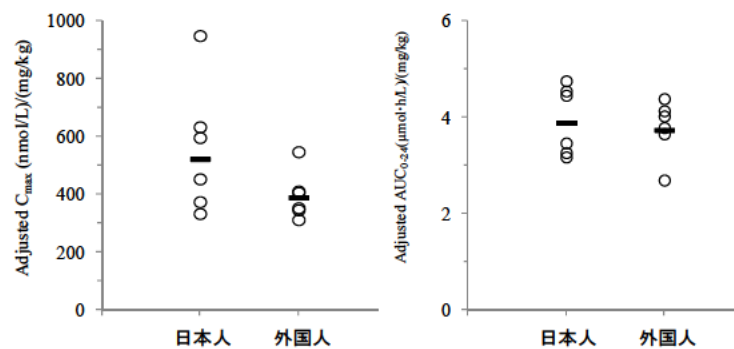
(2) 若年男性被験者にビベグロン 100 mg を 14 日間反復投与時



(3) 高齢男性被験者にビベグロン 100 mg を 14 日間反復投与時



(4) 高齢女性被験者にビベグロン 100 mg を 14 日間反復投与時

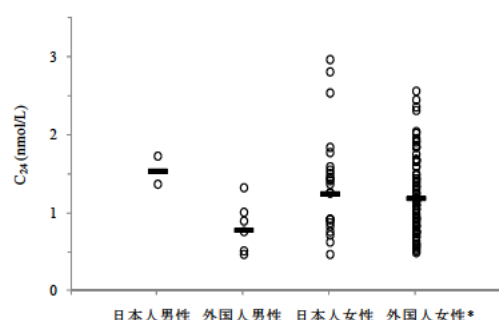


(○ : 個別値、- : GM)

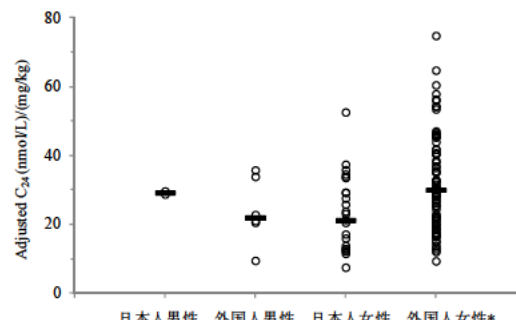
[5.3.5.3-1 図 1 を改変]

図 2.7.2.3-2 日本人及び外国人 OAB 患者にビベグロンを 8 週間反復経口投与したときの C_{24} 及び Adjusted C_{24} の比較

(1) ビベグロン 3 mg を 8 週間投与した時の C_{24} (左)及び Adjusted C_{24} (右)のプロット

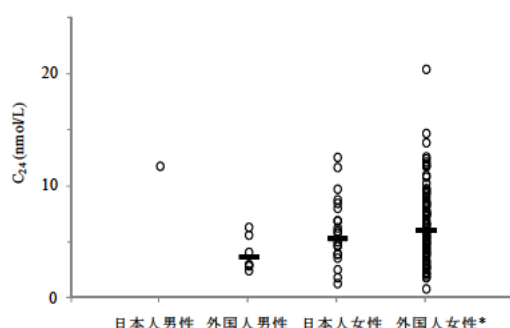


* : 外国人女性で表外への外れ値あり
(1 例 : 44.8 nmol/L)

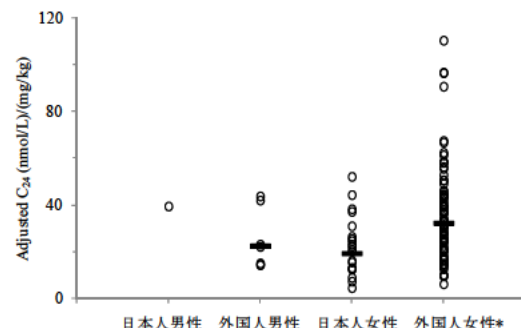


* : 外国人女性で表外への外れ値あり
(1 例 : 908 (nmol/L)/(mg/kg))

(2) ビベグロン 15 mg を 8 週間投与した時の C_{24} (左)及び Adjusted C_{24} (右)のプロット

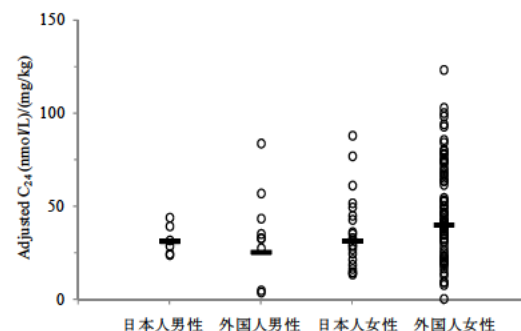
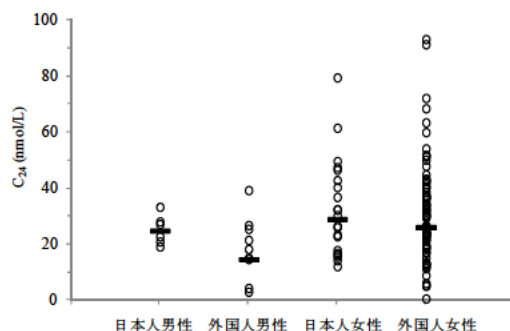


* : 外国人女性で表外への外れ値あり
(1 例 : 42.2 nmol/L)

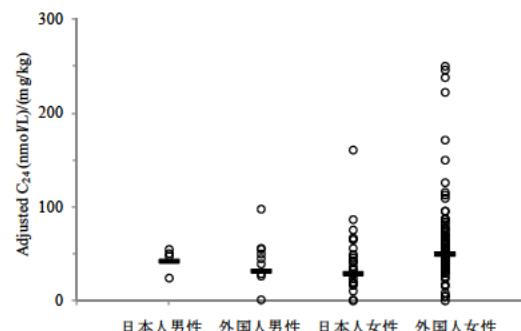
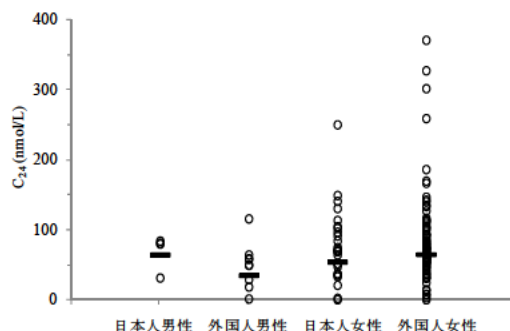


* : 外国人女性で表外への外れ値あり
(1 例 : 334 (nmol/L)/(mg/kg))

(3) ビベグロン 50 mg を 8 週間投与した時の C_{24} (左)及び Adjusted C_{24} (右)のプロット



(4) ビベグロン 100 mg を 8 週間投与した時の C_{24} (左)及び Adjusted C_{24} (右)のプロット



(○ : 個別値、- : GM)

[5.3.5.3-4 図 2 を改変]

2.7.2.3.3.2 加齢の影響

日本人及び外国人を対象として、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 PK パラメータ ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-24}) を用いて比較した(表 2.7.2.3-11)。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い傾向を示した。

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示唆される曝露量よりも低かった(2.7.2.3.2)。また、ビベグロン 100 mg を 14 日間反復投与したときの日本人高齢男性の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は 667 nmol/L 及び 5.40 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、この値は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で用いた各試験の曝露量より小さかった。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。

表 2.7.2.3-11 若年及び高齢被験者にビベグロンを 14 日間反復投与したときの PK パラメータ及びその比較

被験者		投与量 (mg)	試験条件		$C_{\max}(\text{nmol/L})^a$			$AUC_{0-24}(\mu\text{mol}\cdot\text{h/L})^a$		
					若年	高齢者	比	若年	高齢者	比
日本人	男性	100	反復	14 日目	354	667	1.88	3.72	5.40	1.45
外国人	男性	100	反復	14 日目	337	335	0.99	2.66	3.82	1.44

日本人若年男性の 100 mg 投与群は N = 5、その他の群は N = 6

a : GM

[5.3.5.3-1 表 1 及び表 2 を改変]

2.7.2.3.3.3 性差

日本人及び外国人を対象として、男性及び女性被験者にビベグロンを投与した後の PK パラメータ ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-24}) を用いて比較した(表 2.7.2.3-12)。日本人にビベグロン 100 mg を 14 日間反復投与した後の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の男性に対する女性の比(女性/男性)は、それぞれ 1.53 (1 日目は 1.72)及び 1.41 (1 日目は 1.51)、外国人にビベグロン 50 mg を単回、100 mg を 14 日間反復又は 150 mg を 28 日間反復投与した後の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の女性/男性の比はそれぞれ 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、これら PK パラメータを用量及び体重で調整した 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 (1 日目は 1.31)及び 1.07 (1 日目は 1.15)、外国人でそれぞれ 0.883~1.47 及び 1.03~1.30 であり、その差は小さくなった(表 2.7.2.3-13)。また、いずれの集団についても、男性及び女性の被験者毎の Adjusted $C_{\max}$ 及び Adjusted AUC_{0-24} の範囲はオーバーラップしていた(図 2.7.2.3-3)。 $t_{1/2}$ や尿中排泄に関連するパラメータは日本人及び外国人いずれでも男性と女性で大きな差はないと考えられた。

また 008 試験で OAB 患者の C_{24} を用いて性差を検討したところ、日本人では男性被験者と女性被験者で曝露は同程度であり、外国人で男性被験者より女性被験者で曝露が高い傾向を示したが、両集団とも男性被験者が少ないため、詳細な評価は行わなかった(表 2.7.2.3-8)。

PK パラメータについて性別で比較した場合、総じて女性で曝露量が高かったが、体重で補正することによりその差は小さくなり、男性及び女性の被験者毎の Adjusted $C_{\max}$ 及び Adjusted AUC_{0-24} の範囲はオーバーラップしていることから、ビベグロンの性差による PK の変動には、体重が影響する可能性があると考えられた。

表 2.7.2.3-12 男性及び女性被験者にビベグロンを投与したときの PK パラメータ及びその比較

PK パラメータ	性別	日本人		外国人					
		高齢		高齢	高齢		非高齢		
		100 mg 反復		50 mg 単回	100 mg 反復		150 mg 反復		
		1 日目	14 日目	—	1 日目	14 日目	1 日目	28 日目	
N (男性：女性)		6：6		6：6	6：6		11：9	10：8	
C _{max} ^a (nmol/L)	男性	352	667	96.4	228	335	392	542	
	女性	606	1020	106	335	616	403	652	
	GMR	1.72	1.53	1.10	1.47	1.84	1.03	1.20	
AUC ₀₋₂₄ ^{a, b} (μmol・h/L)	男性	2.08	5.40	1.77	1.32	3.82	2.25	4.26	
	女性	3.14	7.61	2.45	2.14	5.90	2.72	6.25	
	GMR	1.51	1.41	1.33	1.62	1.54	1.21	1.47	
t _{max} ^c (h)	男性	2.00	1.50	1.00	1.75	3.00	2.00	1.00	
	女性	2.50	1.50	2.00	1.00	0.500	3.00	2.00	
t _{1/2} ^a (h)	男性	-	76.8	94.20	-	92.62	-	72.09	
	女性	-	75.1	96.09	-	85.24	-	84.40	
f _{e0-24} ^a (%)	男性	-	17.3	3.55	-	14.3	-	-	
	女性	-	23.5	4.30	-	17.2	-	-	
	GMR	-	1.36	1.21	-	1.20	-	-	
CL _r ^a (L/h)	男性	-	7.20	6.97	-	8.40	-	-	
	女性	-	6.95	6.28	-	6.55	-	-	
	GMR	-	0.97	0.90	-	0.78	-	-	

GMR : 女性/男性

- : データなし

a : GM

b : 単回投与群のみ AUC_{inf}

c : 中央値

[5.3.5.3-4 表 5 を改変]

表 2.7.2.3-13 男性及び女性被験者にビベグロンを投与したときの用量及び体重で調整した PK パラメータ及びその比較

PK パラメータ	性別	日本人		外国人					
		高齡		高齡	高齡		非高齡		
		100 mg 反復		50 mg 単回	100 mg 反復		150 mg 反復		
		1 日目	14 日目	—	1 日目	14 日目	1 日目	28 日目	
N (男性：女性)		6：6		6：6	6：6		11：9	10：8	
Adjusted C _{max} ^a ((nmol/L)/(mg/kg))	男性	236	447	139	181	265	206	282	
	女性	310	523	131	213	390	182	291	
	GMR	1.31	1.17	0.94	1.18	1.47	0.88	1.03	
Adjusted AUC ₀₋₂₄ ^{a, b} ((μmol・h/L)/(mg/kg))	男性	1.40	3.62	2.56	1.05	3.03	1.18	2.22	
	女性	1.61	3.89	2.90	1.36	3.74	1.22	2.79	
	GMR	1.15	1.07	1.13	1.30	1.23	1.03	1.26	

GMR : 女性/男性

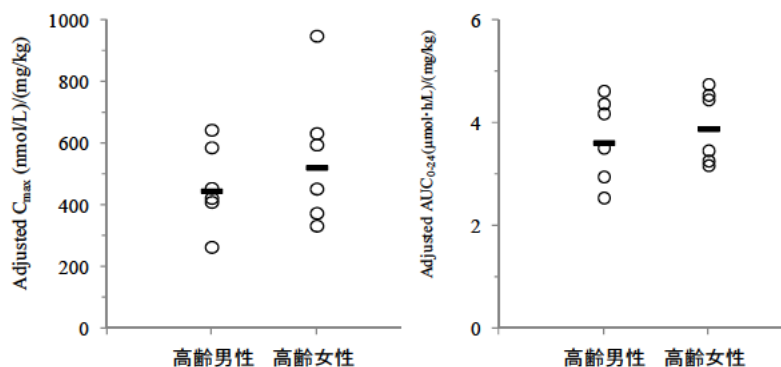
a : GM

b : 単回投与群のみ AUC_{inf}

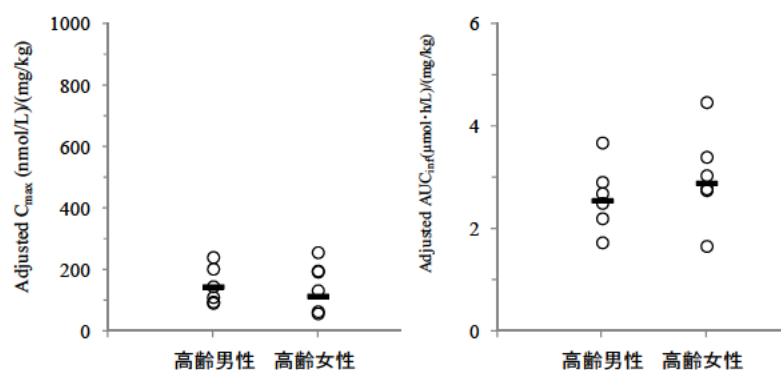
[5.3.5.3-4 表 7 を改変]

図 2.7.2.3-3 男性及び女性被験者にビベグロンを投与したときの用量及び体重で調整した PK パラメータのプロット

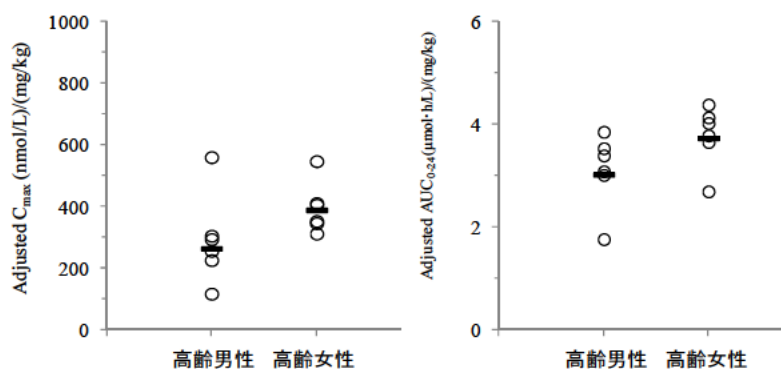
(1) 日本人高齢男性被験者及び日本人高齢女性被験者にビベグロン 100 mg を 14 日間反復投与時



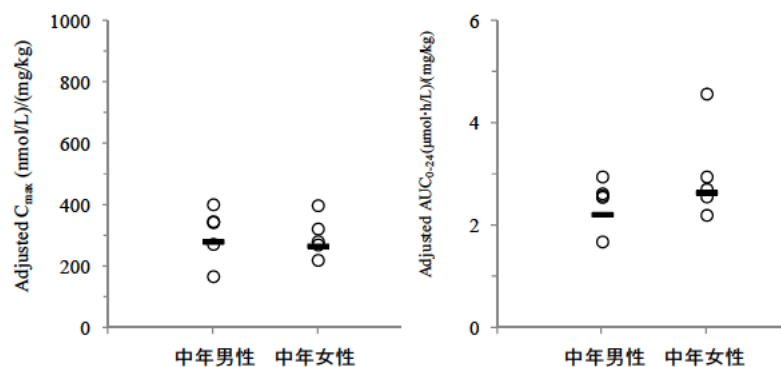
(2) 外国人高齢男性被験者及び外国人高齢女性被験者にビベグロン 50 mg を単回投与時



(3) 外国人高齢男性被験者及び外国人高齢女性被験者にビベグロン 100 mg を 14 日間反復投与時



(4) 外国人中年男性被験者及び外国人中年女性被験者にビベグロン 100 mg を 28 日間反復投与時



(○ : 個別値、- : GM)

[5.3.5.3-4 図 1 を改変]

2.7.2.3.3.4 腎機能障害の影響

健康被験者(正常な腎機能を有する被験者、 $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$)と腎機能障害(軽度、中等度、高度、それぞれ $eGFR \geq 60 \sim < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、 $\geq 30 \sim < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、 $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)を有する外国人男女被験者にビベグロン 100 mg を単回投与したときの薬物動態を検討した。その結果、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%であった。ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の増加は重症度と明らかな相関は認められなかった(2.7.2.2.3.1)。

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示唆される曝露量よりも低かった(2.7.2.3.2)。また、ビベグロン 100 mg を腎機能障害患者に投与したときの AUC_{inf} は最大で $7.14 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、この値は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で用いた各試験の AUC より小さかった。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。

2.7.2.3.3.5 肝機能障害の影響

健康被験者(正常な肝機能を有する被験者)と中等度の肝機能障害(Child-Pugh スコアが 7 点～9 点)を有する外国人男女被験者にビベグロン 100 mg を単回投与したときの薬物動態を検討した。その結果、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(2.7.2.2.3.2)。

中等度以下の肝機能障害によって、ビベグロンの曝露量は最大で 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ないと示唆される曝露量よりも低かった(2.7.2.3.2)。また、ビベグロン 100 mg を中等度以下の肝機能障害患者に投与したときの AUC_{inf} は $4.10 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、この値は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で用いた各試験の AUC より小さかった。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。

2.7.2.3.4 外因性要因

2.7.2.3.4.1 *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(2.7.2.2.1.3)。

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($IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$)。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(2.7.2.2.1.4 及び 2.7.2.2.1.5)。

2.7.2.3.4.2 臨床薬物相互作用試験

2.7.2.3.4.2.1 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)

ケトコナゾール(強い CYP3A4 及び P-gp 阻害剤)とビベグロンとの薬物相互作用試験の結果、ケトコナゾール 200 mg 反復投与により、ビベグロン 100 mg 単独投与時に比べ併用投与時におけるビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (併用/単独)は 2.08 及び 2.22 となった。したがって、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って、ビベグロンの曝露量は約 2 倍に上昇すると考えられた。

ジルチアゼム(中程度の CYP3A4 及び P-gp 阻害剤)とビベグロンとの薬物相互作用試験の結果、ジルチアゼム(240 mg (第 1 日目及び第 3～16 日目)又は 180 mg (第 2 日目))反復投与により、ビベグロン 100 mg 単独投与時に比べ併用時におけるビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (併用/単独) は 1.63 及び 1.68 となった(2.7.2.2.2.4.3)。

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薬物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ないと示唆される曝露量よりも低かった(2.7.2.3.2)。また、ビベグロン 100 mg とケトコナゾール併用時のビベグロンの AUC_{inf} は $6.41 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、この値は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で用いた各試験の AUC より小さかった。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。

2.7.2.3.4.2.2 トルテロジンとの相互作用(CYP2D6 関連)

トルテロジン(CYP2D6 基質)とビベグロンとの薬物相互作用試験の結果、ビベグロン 100 mg とトルテロジン 4 mg 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 AUC_{0-24} の GMR (併用/単独)の 90% CI は薬物相互作用がないと判断する範囲[0.80–1.25]内にあった。ビベグロン、トルテロジン及び 5-HM の C_{max} の GMR (併用/単独)の 90% CI は薬物相互作用がないと判断する範囲外であったが、 C_{max} の GMR (併用/単独)は、それぞれ 1.03、1.12 及び 1.16 と、 C_{max} の上昇は 1.25 倍未満であった(2.7.2.2.2.4.1)。

以上のように、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 基質を併用した際に、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。

2.7.2.3.4.2.3 ジゴキシンの相互作用(P-gp 関連)

ジゴキシンの(P-gp 基質)とビベグロンとの薬物相互作用試験の結果、ビベグロン 100 mg (第 1 日目は 150 mg)併用投与により、ジゴキシンの 0.25 mg 単独投与時に比べ併用時におけるジゴキシンの AUC_{inf} の GMR (併用/単独)の 90% CI は薬物相互作用がないと判断する範囲[0.80–1.25]内にあったが、 C_{max} の 90% CI は範囲外であった(2.7.2.2.2.4.5)。しかし、ジゴキシンの C_{max} の GMR (併用/単独)は 1.21 と、ジゴキシンの C_{max} の上昇は 1.25 倍未満であった。

以上のことから、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。

2.7.2.3.4.2.4 経口避妊薬(EE 及び LNG)との相互作用

経口避妊薬である EE 及び LNG とビベグロンとの薬物相互作用試験の結果、ビベグロン 100 mg 併用投与により、経口避妊薬(0.03 mg EE/0.15 mg LNG)単独投与時に比べ併用投与時の AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (併用/単独)の 90% CI は、EE ではいずれも薬物相互作用がないと判断する範囲[0.80–1.25]内にあったが、LNG ではいずれも範囲外であった(2.7.2.2.2.4.4)。しかし、LNG の AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR (併用/単独)は 1.21 及び 1.18 と、LNG の曝露量の上昇が 1.25 倍未満であった。

以上のことから、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。

2.7.2.3.5 薬力学作用

2.7.2.3.5.1 OAB 患者でのトラフ濃度の評価

後期第 II 相国際共同試験(008 試験)により、OAB 患者にビベグロン 3、15、50 及び 100 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの 1、4 及び 8 週時の C_{24} を測定した(2.7.2.2.5.1)。投与開始から 1 週間ではほぼ定常状態に達していた。ビベグロン 3、15、50 及び 100 mg 投与 8 週時の日本人の C_{24} は 1.27、5.55、28.0 及び 56.0 nmol/L、外国人の C_{24} は 1.15、5.85、24.6 及び 61.9 nmol/L であり、いずれの投与群でも日本人と外国人の C_{24} はほぼ同様であった。

2.7.2.3.5.2 Thorough QT/QTc 評価

海外 QT/QTc 評価試験(012 試験)より、ビベグロン 200 及び 400 mg の単回投与で QT 間隔に及ぼす影響は認められなかった。また、012 試験でのビベグロン 400 mg 単回投与時の $AUC_{0-23.5}$ 及び C_{max} の GM は、それぞれ 14.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 及び 2290 nmol/L であった(2.7.2.2.5.2)。

日本人健康成人を対象とした反復投与試験(009 試験)のビベグロン 50 mg 群における投与 14 日目の AUC_{0-24} 及び C_{max} の GM は、それぞれ 1.28 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 及び 110 nmol/L であった(表 2.7.2.3-2)。したがって、012 試験でのビベグロンの曝露量は、日本人にビベグロン 50 mg を反復投与した際の曝露量を十分超えていること、及び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(2.7.2.3.3.1)、日本人の臨床推奨用量での QT 間隔延長のリスクは低いと考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験は実施していない。

2.7.2.5 付録

該当なし。

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部 CTD の概要(サマリー)

2.7.3 臨床的有効性

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表	5
2.7.3.1 背景及び概観	6
2.7.3.1.1 有効性試験の概略	6
2.7.3.1.2 試験方法の概略	8
2.7.3.1.2.1 試験デザイン	8
2.7.3.1.2.2 試験対象	9
2.7.3.1.2.3 有効性評価項目	11
2.7.3.1.2.4 被験者数	13
2.7.3.1.2.5 解析対象集団	13
2.7.3.1.2.6 解析方法	14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	15
2.7.3.2.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)	15
2.7.3.2.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)	17
2.7.3.2.3 国内長期投与試験(T302 試験)	19
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	20
2.7.3.3.1 試験対象集団	20
2.7.3.3.1.1 試験対象の内訳と解析対象集団	20
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性	21
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	39
2.7.3.3.2.1 比較対照試験	40
2.7.3.3.2.2 長期投与試験	81
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	98
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	114
2.7.3.4.1 臨床的有効性に関する結果の要約	114
2.7.3.4.1.1 比較対照試験	114
2.7.3.4.1.2 長期投与試験	114
2.7.3.4.1.3 本剤の有効性に関する結論	115
2.7.3.4.2 部分集団での有効性	115
2.7.3.4.3 推奨用法・用量	115
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性	116
2.7.3.6 付録	117

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 (1/2)	6
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳	20
表 2.7.3.3-2 解析対象集団	20
表 2.7.3.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (1/2)	21
表 2.7.3.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS(T301 試験)	23
表 2.7.3.3-5 人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS(T302 試験)	24
表 2.7.3.3-6 有効性評価項目のベースライン(排尿パラメータ):FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (1/2)	25
表 2.7.3.3-7 有効性評価項目のベースライン(排尿パラメータ)：FAS(T301 試験) (1/2)	27

表 2.7.3.3-8	有効性評価項目のベースライン(排尿パラメータ) : FAS(T302 試験) (1/2).....	29
表 2.7.3.3-9	有効性評価項目のベースライン(QOL スコア):FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (1/4)	31
表 2.7.3.3-10	有効性評価項目のベースライン(QOL スコア) : FAS(T301 試験) (1/2)	35
表 2.7.3.3-11	有効性評価項目のベースライン(QOL スコア) : FAS(T302 試験) (1/2).....	37
表 2.7.3.3-12	有効性試験の主な結果(排尿パラメータ)	39
表 2.7.3.3-13	8 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 1).....	42
表 2.7.3.3-14	4 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 2).....	43
表 2.7.3.3-15	12 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : FAS(T301 試験).....	46
表 2.7.3.3-16	8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量 : FAS (008 試験 Part 1).....	48
表 2.7.3.3-17	4 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量 : FAS (008 試験 Part 2).....	49
表 2.7.3.3-18	12 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量 : FAS(T301 試験).....	52
表 2.7.3.3-19	8 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 1).....	54
表 2.7.3.3-20	4 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 2).....	55
表 2.7.3.3-21	12 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量 : FAS(T301 試験).....	58
表 2.7.3.3-22	8 週時のその他排尿パラメータの変化量 : FAS(008 試験 Part 1) (1/2)	60
表 2.7.3.3-23	4 週時のその他排尿パラメータの変化量 : FAS(008 試験 Part 2) (1/2)	62
表 2.7.3.3-24	12 週時のその他排尿パラメータの変化量 : FAS(T301 試験).....	65
表 2.7.3.3-25	8 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 1) (1/5).....	67
表 2.7.3.3-26	4 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 2) (1/5).....	72
表 2.7.3.3-27	治験終了時の QOL スコアの変化量 : FAS(T301 試験) (1/3).....	78
表 2.7.3.3-28	PGI による自覚的改善度の改善割合 : FAS(T301 試験)	81
表 2.7.3.3-29	52 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : FAS(008 試験 延長長期試験)	82
表 2.7.3.3-30	52 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量 : FAS(008 試験 延長長期試験).....	82
表 2.7.3.3-31	52 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量 : FAS(008 試験 延長長期試験).....	83
表 2.7.3.3-32	52 週時の 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 数の変化量 : FAS (T302 試験)	85
表 2.7.3.3-33	52 週時の 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 数の 8 週からの変化量 : FAS(T302 試験).....	87
表 2.7.3.3-34	52 週時の QOL スコア(キング健康調査票)の変化量:FAS(008 試験 延長長期試験) (1/3).....	89
表 2.7.3.3-35	時期別の QOL スコア(キング健康調査票)の変化量 : FAS(T302 試験) (1/5)	93
表 2.7.3.3-36	最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(年齢) : FAS (1/2).....	99
表 2.7.3.3-37	最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(性別) : FAS (1/2).....	101
表 2.7.3.3-38	最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(体重) : FAS (1/2).....	103
表 2.7.3.3-39	最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(OAB 前治療薬の有無別) : FAS (1/2)105	
表 2.7.3.3-40	最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(OAB wet / dry) : FAS (1/2).....	107
表 2.7.3.3-41	最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(ベースラインの患者日誌に基づく平 均排尿回数別) : FAS (1/4)	109
表 2.7.3.3-42	最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(OAB 治療薬(抗コリン薬)の併用なし /あり) : FAS(T302 試験).....	113
表 2.7.3.6-1	1 週時、2 週時及び 4 週時の 1 日平均排尿回数の変化量:FAS(008 試験 Part 1) (1/2)	

表 2.7.3.6-2	日本人集団における 8 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 1)	119
表 2.7.3.6-3	8 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : PPS(008 試験 Part 1)	120
表 2.7.3.6-4	4 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : PPS(008 試験 Part 2)	121
表 2.7.3.6-5	4 週時及び 8 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : FAS(T301 試験)	122
表 2.7.3.6-6	12 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : PPS(T301 試験)	123
表 2.7.3.6-7	1 週時、2 週時及び 4 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 1) (1/2)	124
表 2.7.3.6-8	日本人集団における 8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量 : FAS (008 試験 Part 1)	126
表 2.7.3.6-9	4 週時及び 8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量 : FAS(T301 試験)	127
表 2.7.3.6-10	1 週時、2 週時及び 4 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 1) (1/2)	128
表 2.7.3.6-11	日本人集団における 8 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 1)	130
表 2.7.3.6-12	4 週時及び 8 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量 : FAS(T301 試験)	131
表 2.7.3.6-13	1 週時、2 週時及び 4 週時のその他の排尿パラメータの変化量 : FAS(008 試験 Part 1) (1/2)	132
表 2.7.3.6-14	日本人集団における 8 週時の 1 日平均尿失禁回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 1)	134
表 2.7.3.6-15	4 週時及び 8 週時のその他の排尿パラメータの変化量 : FAS(T301 試験) (1/3)	135

図一覧

図 2.7.3.3-1	1 日平均排尿回数の推移図 : FAS(008 試験 Part 1)	44
図 2.7.3.3-2	1 日平均排尿回数の推移図 : FAS(008 試験 Part 2)	44
図 2.7.3.3-3	1 日平均排尿回数の推移図 : FAS(T301 試験)	47
図 2.7.3.3-4	1 日平均尿意切迫感回数の推移図 : FAS(008 試験 Part 1)	50
図 2.7.3.3-5	1 日平均尿意切迫感回数の推移図 : FAS(008 試験 Part 2)	50
図 2.7.3.3-6	1 日平均尿意切迫感回数の推移図 : FAS(T301 試験)	53
図 2.7.3.3-7	1 日平均切迫性尿失禁回数の推移図 : FAS(008 試験 Part 1)	56
図 2.7.3.3-8	1 日平均切迫性尿失禁回数の推移図 : FAS(008 試験 Part 2)	56
図 2.7.3.3-9	1 日平均切迫性尿失禁回数の推移図 : FAS(T301 試験)	59
図 2.7.3.3-10	1 日平均排尿回数の変化量の推移図 : FAS(008 試験 延長長期試験)	84
図 2.7.3.3-11	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の 変化量の推移図 : FAS(T302 試験)	86

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use : (欧州医薬品庁)ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval : 信頼区間
cLDA	Constrained longitudinal data analysis : 制約付き経時測定データ解析
ER	Extended release : 徐放性の
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
LDA	Longitudinal data analysis model : 経時データ解析モデル
Lsmean	Least squares mean : 最小二乗平均
Max	Maximum : 最大値
Mean	平均値
Median	中央値
Min	Minimum : 最小値
OAB	Overactive bladder : 過活動膀胱
PGI	Patient global impression : 患者の全体的な印象
PPS	Per-protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	Quality of life : 生活の質
SD	Standard deviation : 標準偏差
SE	Standard error : 標準誤差
T301	KRP114V-T301(臨床試験番号)
T302	KRP114V-T302(臨床試験番号)
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
対照薬等	
イミダフェナシン (imidafenacin)	imidafenacin : イミダフェナシン
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

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性試験の概略

OAB 患者に対するビベグロンの有効性を評価した試験を表 2.7.3.1-1 に示す。ビベグロン(以下、本剤)の有効性は、比較試験として実施した 008 試験のベース試験及び T301 試験の結果に基づいて評価した。また、長期投与時の有効性は、008 試験の延長長期試験及び T302 試験で評価した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 (1/2)

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 ^b	対象 割付被験者数
用量設定試験				
008 5.3.5.1-1 評価	第 IIb 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： Part 1： ・ 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 ・ 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 Part 2： ・ vibegron 100 mg ・ tolterodine ER 4 mg ・ vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg ・ プラセボ 反復経口投与、1 日 1 回、4 週間 延長長期試験： ・ 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	外国人、日本人 OAB 患者 ベース試験： 1395 例 延長長期試験： 845 例

a: 1 日投与量を示した。

b: 観察期のプラセボ投与期間を除いた投与期間を示した。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 (2/2)

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 ^b	対象 割付被験者数
検証試験				
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	・ 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) 反復経口投与、12 週間* *観察期のプラセボ投与期間(2 週間)を除く	日本人 OAB 患者 1232 例
長期投与試験				
T302 5.3.5.2-1 評価	第 III 相 安全性 有効性	非盲検 非対照	・ vibegron 50 mg (通常用量)、 100 mg (増量時用量) 反復経口投与、1 日 1 回 増量しない場合：通常用量 52 週間 増量する場合：通常用量 8 週間、 増量時用量 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。

b: 観察期のプラセボ投与期間を除いた投与期間を示した。

2.7.3.1.2 試験方法の概略

有効性の評価対象とした臨床試験の概要を以下に示す。各臨床試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各臨床試験の総括報告書に示した。

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

臨床的有効性を評価した3試験のうち、008試験のベース試験及びT301試験は無作為化、二重盲検、並行群間比較試験として計画した。また、長期投与時の有効性を評価した008試験の延長長期試験はベース試験から続く二重盲検下の試験として、T302試験は非盲検、非対照試験として計画した。以下に各試験の試験デザイン、用法・用量及び試験期間を示す。

(1) 後期第II相国際共同試験(008試験)

008試験はベース試験として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ため、観察期としてプラセボを1日1回1週間、朝経口投与した後、治療期として本剤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週間投与後本剤50 mgを1日1回4週間、朝経口投与した。

Part 2 ベース試験では、本剤の単剤投与及びトルテロジンとの併用投与の安全性並びに有効性を検討するため、観察期としてプラセボを1日1回1週間、朝経口投与した後、治療期として本剤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のいずれかを1日1回4週間、朝経口投与した。

Part 1 及び Part 2 共通の延長長期試験では、Part 1 ベース試験から参加した被験者には、本剤50、100 mg又はトルテロジン4 mgのいずれかを投与した。Part 2 ベース試験から参加した被験者には、本剤100 mg、本剤100 mgとトルテロジン4 mgとの併用又はトルテロジン4 mgのいずれかを投与した。いずれの群も投与期間は52週間で、二重盲検下で1日1回、朝経口投与した。

(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。

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、観察期として2週間、プラセボを1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与した後、治療期として12週間、本剤50 mg及び100 mg、イミダフェナシン0.2 mg(参照薬)又はプラセボのいずれかを1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与した。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。

(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患者を対象として、本剤を52週間朝食後に経口投与した。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、かつ被験者も増量を希望する場合に限り、本剤を1日1回100 mgの用量に増量し、44週間経口投与した。増量しない場合は継続して1日1回50 mgの用量で更に44週間経口投与した。

2.7.3.1.2.2 試験対象

(1) 後期第II相国際共同試験(008試験)

1) 主な選択基準

- 同意取得時点で18歳以上75歳以下の女性又は男性患者
- Visit 2で回収するスクリーニング期の排尿日誌及びVisit 3で回収するプラセボ投与期の排尿日誌より、OAB wet 又は OAB dry の基準を満たす患者

OAB wet の基準は、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とした。また、OAB dry の基準は、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とした。

なお、上記基準より、Visit 3で被験者をOAB wet 又は OAB dry に区分した。

2) 主な除外基準

- 治験責任医師等により、尿意切迫感、頻尿又は尿失禁に関与している可能性がある病変(尿路結石、間質性膀胱炎、尿路上皮腫瘍、前立腺炎、治験責任医師等により臨床的に意義があると判断された前立腺肥大又は排尿障害等)を有すると判断された患者
- 下部尿路及び神経支配に影響を及ぼす損傷、手術、又は神経変性疾患(多発性硬化症等)の既往を有する患者
- 過去6箇月以内に腹圧性尿失禁又は骨盤臓器脱の手術の既往を有する患者
- 既往歴、臨床症状、又は臨床検査結果から、尿路感染症を罹患している又は年に6回以上再発していることが確認された患者
- 以下に挙げる薬剤の服薬をスクリーニング期用排尿日誌の記載開始前2週間までに中止し、治験期間中は服薬しないことに同意しない患者
(抗コリン作用を有する薬剤、平滑筋弛緩剤、腹圧性尿失禁治療の目的で使用される β_2 アドレナリン受容体作動薬、合成抗利尿ホルモン、ホスホジエステラーゼ5阻害薬、 β_3 アドレナリン受容体作動薬)
- スクリーニング開始前8週間以内に以下の薬物治療を開始した患者、又は治験期間中に治療を開始若しくは変更する予定がある患者
(三環系抗うつ薬又はその組合せ、セロトニン及び/又はノルエピネフリン再取り込み阻害薬、 α アドレナリン受容体作動薬、全身性又は局所性のホルモン補充療法、吸入抗コリン薬、OABの症状改善又は排尿障害の治療ために使用される漢方薬)
- 利尿薬を服用している患者
- 前立腺肥大の治療のために5 α -還元酵素阻害薬又は漢方薬を現在服用している、若しくは過去6箇月以内に服薬した患者
- 全身性の β_2 アドレナリン作動薬を使用している患者

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

1) 主な選択基準

- 同意取得時点で 20 歳以上の女性又は男性外来患者
- 観察期の排尿日誌より、以下のすべての基準を満たす患者
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、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。なお、観察期の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回以上を OAB wet、観察期の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回未満を OAB dry とした。

2) 主な除外基準

- 尿崩症、尿路結石(尿管結石、尿道結石、膀胱結石、腎結石等)、尿路感染症(膀胱炎、前立腺炎等)、間質性膀胱炎、骨盤臓器脱、神経因性膀胱、若しく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、又は再発性尿路感染症(Visit 1 前 6 箇月以内に 3 回以上)若しくは尿閉の既往がある患者
- 下部尿路及び神経支配に影響を及ぼす骨盤内手術、又は神経変性疾患(多発性硬化症等)の既往を有する患者
- Visit 1 前 6 箇月以内に腹圧性尿失禁又は骨盤臓器脱の手術の既往を有する患者
- Visit 1 前 4 週間までに以下に挙げる薬剤の使用を中止し、治験期間中は使用しないことに同意しない患者
(抗コリン作用を有する薬剤、平滑筋弛緩剤、 β_2 アドレナリン受容体作動薬、 β_3 アドレナリン受容体作動薬、合成抗利尿ホルモン、OAB の症状改善又は排尿障害の治療のために使用される漢方薬、前立腺肥大の治療の目的で使用される α_1 アドレナリン受容体遮断薬、アミノ酸配合剤、抗アンドロゲン薬、生薬又は漢方薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬)
- Visit 1 前 8 週間以内に以下の薬物治療を開始した患者、又は治験期間中に治療を開始若しくは変更する予定がある患者
(セロトニン及び/又はノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬、 α アドレナリン受容体作動薬、全身性又は局所性のホルモン補充療法、睡眠導入薬)
- 利尿薬を使用している患者
- 前立腺肥大の治療のために 5 α -還元酵素阻害薬を使用している又は過去 6 箇月以内に服薬した患者
- Visit 1 前 1 年以内にボツリヌス毒素の膀胱内注入を受けたことがある患者

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

1) 主な選択基準

- 同意取得時点で 20 歳以上の女性又は男性外来患者
- 観察期の排尿日誌より、以下のすべての基準を満たす患者
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、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。なお、観察期の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回以上を OAB wet、観察期の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回未満を OAB dry とした。

2) 主な除外基準

- 尿崩症、尿路結石(尿管結石、尿道結石、膀胱結石等)、尿路感染症(膀胱炎、前立腺炎等)、間質性膀胱炎、骨盤臓器脱、神経因性膀胱、若しく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、又は再発性尿路感染症(Visit 1 前 6 箇月以内に 3 回以上)若しくは尿閉の既往がある患者
- 下部尿路及び神経支配に影響を及ぼす骨盤内手術、又は神経変性疾患(多発性硬化症等)の既往を有する患者
- Visit 1 前 6 箇月以内に腹圧性尿失禁又は骨盤臓器脱の手術の既往を有する患者
- Visit 1 前 4 週間までに以下に挙げる薬剤の使用を中止し、治験期間中は使用しないことに同意しない患者
(平滑筋弛緩剤、 β_2 アドレナリン受容体作動薬、 β_3 アドレナリン受容体作動薬、合成抗利尿ホルモン)
- Visit 1 前 8 週間以内に以下の薬物治療を開始した患者、又は治験期間中に治療を開始若しくは変更する予定がある患者
(抗コリン作用を有する薬剤、セロトニン及び／又はノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬、 α アドレナリン受容体作動薬、全身性又は局所性のホルモン補充療法、OAB の症状改善又は排尿障害の治療のために使用される漢方薬、前立腺肥大の治療の目的で使用される $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬、 5α -還元酵素阻害薬、アミノ酸配合剤、抗アンドロゲン薬、生薬又は漢方薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、睡眠導入薬)
- 利尿薬を使用している患者
- Visit 1 前 1 年以内にボツリヌス毒素の膀胱内注入を受けたことがある患者

2.7.3.1.2.3 有効性評価項目

OAB に対する本剤の有効性を評価した 3 試験の治験実施計画書で定めた評価項目を以下に示した。

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

1) 主要評価項目(Part 1 ベース試験及び Part 2 ベース試験)

- 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量

2) 副次評価項目(Part 1 ベース試験及び Part 2 ベース試験)

- 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量
- 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
- 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量

延長長期試験では、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 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量を設定した。

なお、Part 1 ベース試験及び Part 2 ベース試験のベースラインは、無作為に割付けされた各 Part のベース試験の 0 週時とした。延長長期試験では、先に参加していたベース試験の 0 週時をベースラインとした。

有効性評価項目の 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 日平均尿失禁回数は被験者が記録した排尿日誌より情報を収集した。排尿回数及び切迫性尿失

禁回数は、米国では過活動膀胱の標準的な主要評価項目として FDA により推奨されており、欧州では CHMP の Note for Guidance に OAB の標準的な主要評価項目として記載されていることから設定した。

3) 探索的評価項目(Part 1 ベース試験、Part 2 ベース試験及び延長長期試験)

- 24 時間の平均 1 回排尿量のベースラインからの変化量
- 24 時間の最大排尿量のベースラインからの変化量
- Urinary Incontinence Global Questionnaire のベースラインからの変化量
- Urgency Perception Scale のベースラインからの変化量
- Urge-Urogenital Distress Inventory のベースラインからの変化量
- キング健康調査票のベースラインからの変化量
- EuroQol 質問票のベースラインからの変化量
- 尿意切迫感を伴った夜間排尿回数のベースラインからの変化量

平均 1 回排尿量、最大排尿量及び尿意切迫感を伴った夜間排尿回数は患者が記載した日誌を用いて情報を収集した。患者の主観的評価に基づく有効性は複数の質問票を用いて探索的に評価することを目的に設定した。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

1) 主要評価項目

- 1 日平均排尿回数の治療期 12 週時点のベースラインからの変化量

T301 試験のベースラインは、無作為に割付けされた 0 週時とした。

過活動膀胱は尿意切迫感・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り、OAB 患者の症状を評価するためにはこれら 3 症状を評価する必要がある。尿意切迫感 OAB の定義上の重要な症状であるが尿意切迫感に対する感覚には個人差が大きいこと、また尿失禁回数は QOL に対する影響は大きいものの周囲のトイレの設置状況等の生活環境により大きく左右されることが懸念される。一方、頻尿症状はほぼすべての OAB 患者に認められる症状であることに加え、最も安定した有効性パラメータであること、更に「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」(平成 18 年 6 月 28 日付薬食審査発第 0628001 号)で有効性評価の適切な観察項目として挙げられていることから、1 日平均排尿回数の変化量を主要評価項目として設定した。

2) 副次評価項目

以下の項目における治療期各評価時点のベースラインからの変化量

- 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
- 1 日平均尿失禁回数
- 夜間平均排尿回数
- 平均 1 回排尿量
- キング健康調査票による QOL のドメインスコア
- PGI による自覚的改善度

尿意切迫感は OAB の定義上の重要な症状であることから、1 日平均尿意切迫感回数を副次評価項目として設定した。また、OAB は QOL の低下に大きく関与する疾患でもあるが、中でも尿失禁回数は QOL に対する影響が大きいことから、1 日平均切迫性尿失禁回数及び 1 日平均尿失禁回数の変化量を副次評価項目として設定した。さらに、その他の排尿状態、QOL 及び自覚的改善度を同様に副次評価項目として設定した。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

以下の項目における 0 週及び 8 週からの各評価時点の変化量

- 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
- 1 日平均尿失禁回数
- 夜間平均排尿回数
- 平均 1 回排尿量
- キング健康調査票による QOL のドメインスコア
- PGI による自覚的改善度

「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」(平成 18 年 6 月 28 日付薬食審査発第 0628001 号)に基づいて本剤の有効性評価に必要な項目として設定した。

2.7.3.1.2.4 被験者数

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

Part 1 ベース試験では、本剤 3、15、50、100 mg、トルテロジン 4 mg、本剤 50 mg とトルテロジン 4 mg の併用投与(4 週間)に続く本剤 50 mg (4 週間)又はプラセボの 7 群で合計 910 例(各群 130 例)を目標症例数とした。

Part 2 ベース試験では、本剤 100 mg、トルテロジン 4 mg 及び本剤 100 mg とトルテロジン 4 mg の併用投与の 3 群で 330 例(各群 110 例)及びプラセボ群で 55 例の合計 385 例を目標症例数とした。

延長長期試験では、Part 1 ベース試験から約 490 例及び Part 2 ベース試験から約 210 例の被験者が継続して組み入れられ、被験者数は合計約 700 例になると想定した。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

T301 試験では、本剤 50、100 mg 及びプラセボの 3 群で 990 例(各群 330 例)及び参照薬であるイミダフェナシン群で 100 例の合計 1090 例を目標症例数とした。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

T302 試験では、52 週間の投与症例数として 100 例程度収集することを目的として、脱落等を考慮し 160 例を目標症例数とした。

2.7.3.1.2.5 解析対象集団

臨床的有効性を評価した 3 試験では、FAS を有効性の主たる解析対象集団とした。FAS 解析対象集団は以下のように定義した。また、008 試験及び T301 試験では、PPS を以下のように定義した。

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

以下の基準を満たす無作為化されたすべての被験者を FAS とする。

- 治験薬が 1 回以上投与された被験者
- ベースラインのデータを必要とする解析のベースラインデータ又は無作為化後の評価項目のデータを 1 つ以上有する被験者

また、主要な有効性評価項目の結果に大きな影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱を除外した被験者集団を PPS とする。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

2 次登録された被験者から、以下のいずれかに該当する被験者を除外した集団を FAS とする。

- 治療期治験薬を全く服用していない被験者
- 本治験の対象(日本人の OAB 患者)でない被験者
- 治療期治験薬投与後に有効性データが全くない被験者

また、FAS から、以下のいずれかに該当する被験者を除外した集団を PPS とする。

- 選択基準に該当しない被験者
- 有効性評価に関連する除外基準に抵触した被験者
- 0 週の有効性データがすべて欠損している被験者
- 0 週の有効性データすべてが、実施日のズレの許容範囲を超えて測定された被験者
- 治験を完了した被験者のうち、Visit 5(12 週)の有効性データすべてが、Visit 5 の実施日のズレの許容範囲を超えて測定された被験者
- 治験を中止した被験者のうち、中止時の有効性データすべてが、中止時の実施日のズレの許容範囲を超えて測定された被験者

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

1 次登録された被験者から、以下のいずれかに該当する被験者を除外した集団を FAS とする。

- 治験薬を全く服用していない被験者
- 本治験の対象(日本人の OAB 患者)でない被験者
- 治験薬投与後の有効性データが全くない被験者

2.7.3.1.2.6 解析方法

本剤の有効性は、個々の試験で事前に計画した解析方法を用いて評価した。各試験の成績で本剤の有効性を評価し、複数の試験を用いた併合解析は実施しなかった。

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

主要評価項目(Part 1 ベース試験の 1 日平均排尿回数の 8 週時のベースラインからの変化量)について、複数群間比較に対する第一種の過誤を下降手順による傾向検定によって制御した。群間比較は、1 日平均排尿回数の 8 週時におけるベースラインからの変化量に関して、cLDA 法を用いた。副次評価項目の 1 日平均切迫性尿失禁回数、1 日平均尿失禁回数及び 1 日平均尿意切迫感回数の 8 週時のベースラインからの変化量は、主要評価項目と同じ

cLDA 法を用いた。Part 2 ベース試験の評価項目について、Part 1 ベース試験と同じ解析方法を用いた。探索的評価項目についても cLDA 法を用いた。

延長試験の有効性評価項目の解析方法は、52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均切迫性尿失禁回数、1 日平均尿失禁回数及び 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量について、トルテロジンとの比較は cLDA 法を用いた。探索的評価項目についても cLDA 法を用いた。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

主要評価項目(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)について、本剤 50 及び 100 mg 群のプラセボ群に対する優越性を、閉手順により多重性を考慮した群間比較により検証した。群間比較は、1 日平均排尿回数の 12 週時におけるベースラインからの変化量に関して、cLDA 法を用いた。副次評価項目の排尿パラメータ(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、1 日平均尿失禁回数、夜間平均排尿回数、平均 1 回排尿量)及びキング健康調査票による QOL のドメインスコアについて、本剤 50 及び 100 mg 群のプラセボ群に対する群間比較は、各評価時期におけるベースラインからの変化量に関して、cLDA 法を用いた。PGI による自覚的改善度は、 χ^2 検定を用いた。なお、参照薬群と本剤及びプラセボ群との解析は実施しなかった。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

有効性評価項目(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、1 日平均尿失禁回数、夜間平均排尿回数、平均 1 回排尿量及びキング健康調査票による QOL のドメインスコア)について、治験薬用量維持例及び治験薬増量例各々で群内比較を行った。群内比較は、各評価時期におけるベースラインからの変化量に関して、LDA 法を用いた。PGI による自覚的改善度は両側 95%信頼区間を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

臨床的有効性を評価した 3 試験で得られた結果の概要を記載する。また、本項以降では、部分集団における結果の比較を除き、008 及び T301 試験の変化量の平均値を cLDA 法による Lsmean で、T302 試験の平均値を LDA 法による Lsmean で示した。部分集団における結果の比較の変化量の平均値は要約統計量の mean で示した。

なお、本項以降では、本剤 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。トルテロジン 4 mg 群、イミダフェナシン 0.2 mg 群、本剤 50 mg とトルテロジン 4 mg 併用群及び本剤 100 mg とトルテロジン 4 mg 併用群をトルテロジン群、イミダフェナシン群、50 mg 併用群、100 mg 併用群と略した。

2.7.3.2.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

008 試験は 2 つの Part のベース試験及び延長長期試験からなり、OAB 患者を対象にベース試験を多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験として実施した。

(1) 目的

Part 1 ベース試験及び Part 2 ベース試験の主要目的は、本剤 8 週間投与後の 1 日平均排尿回数のプラセボと比較した用量依存的な減少効果を検討すること及び本剤単独投与時又はトルテロジンとの併用投与時の安全性及び忍容性を評価することとした。副次目的のうち有効性評価に関わる

ものとして、8 週間投与後の本剤の有効性(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変化量)をプラセボと比較すること及び4 週間投与後の1 日平均排尿回数に対する本剤及びトルテロジン併用投与時の効果を各単独投与時と比較検討することとした。

(2) 被験者の内訳

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。日本人の FAS 採用例は 202 例(31、26、29、31、31、30 及び 24 例)であった。

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。日本人の FAS 採用例は 86 例(20、26、27 及び 13 例)であった。

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。FAS 採用例は 843 例(223、246、240 及び 134 例)であった。日本人の Part 1 ベース試験又は Part 2 ベース試験からの継続参加例は 71 例(0、17、23 及び 31 例)であった。なお、日本人は Part 2 ベース試験からは延長長期試験に参加しなかった。

(3) 有効性の結果

Part 1 ベース試験では、8 週時の平均排尿回数のベースラインからの変化量が、50 及び 100 mg 群で-1.80 及び-2.07 回であり、プラセボ群の-1.16 回に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0069$ 及び $p = 0.0001$)。また、8 週時の平均切迫性尿失禁回数、平均尿失禁回数及び平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量でも、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。キング健康調査票の QOL スコアの変化量は、50 mg 群では、生活への影響、仕事・家事の制限、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、個人的な人間関係を除き 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。

Part 2 ベース試験では、4 週時の平均排尿回数のベースラインからの変化量が、100 mg 群で-1.91 回とプラセボ群の-1.12 回と比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0091$)。100 mg 併用群の 4 週時の平均排尿回数のベースラインからの変化量は、100 mg 群及びトルテロジン群に比べ数値的に上回り、トルテロジン群との間に統計学的な有意差が認められたが($p = 0.0002$)、100 mg 群との間には統計学的な有意差は認められなかった($p = 0.3556$)。

その他の排尿パラメータ(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は、100 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった($p = 0.5302$ 、 $p = 0.4140$ 及び $p = 0.1437$)。また、100 mg 併用群では、トルテロジン群と比較してその他の排尿パラメータのベースラインからの変化量の統計学的に有意な減少が認められたが($p < 0.0001$ 、 $p = 0.0333$ 及び $p = 0.0432$)、100 mg 群と比較して統計学的に有意な減少は認められなかった($p = 0.3995$ 、 $p = 0.4858$ 及び $p = 0.5941$)。キング健康調査票の QOL スコアの変化量は、

100 mg 群では、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、52 週時の平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量が 100 mg 併用群で最も大きく、100 mg 群、50 mg 群と続き、トルテロジン群が最も小さかった。特に両評価項目の 52 週時のベースラインからの変化量は、トルテロジン群に比べ 100 mg 併用群で統計学的に有意な減少が認められた(95% CI : -1.62, -0.58, -1.93, -0.56)。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、100 mg 群に比べて 100 mg 併用群で統計学的に有意な減少が認められた(95% CI : -1.45, -0.08)。また、52 週時の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改善の程度は、すべての群で同程度であった。

Part 1 ベース試験の日本人集団の 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 8 週時のベースラインからの変化量について、50 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群を上回りトルテロジン 4 mg 群と同程度以上の改善を示し、全体集団と同様の傾向が認められた。「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査発第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日)を参考に、本薬 50 mg 群及び 100 mg 群のプラセボ群とのベースラインからの変化量の群間差(Lsmean)について日本人集団の全体集団比(D_{Japan}/D_{All})を検討したところ、主要評価項目の 1 日平均排尿回数において、50 mg 群で 0.84、100 mg 群で 0.81 とそれぞれ 0.5 以上の値を示し、日本人集団と全体集団の一貫性を支持する結果が認められた。副次評価項目についてはいずれも D_{Japan}/D_{All} が 0.5 未満と日本人集団のプラセボ群と本薬群の群間差が全体集団に比べて小さい傾向がみられたが、この結果は全体集団に比べて日本人集団の副次評価項目のベースライン値が低いこと、及び日本人の症例数設定を主要評価項目である 1 日平均排尿回数をもとに実施しており副次評価項目については考慮していなかったことが要因として考えられた。このように、主要評価項目の 1 日平均排尿回数では本薬 50 mg 群及び 100 mg 群のプラセボ群とのベースラインからの変化量の群間差で全体集団と日本人集団で同様であったこと、副次評価項目の 8 週時のベースラインからの変化量においても 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いずれも本薬 50 及び 100 mg 群でプラセボ群よりも上回る改善が示されていることから、008 試験の有効性について日本人集団と全体集団との一貫性が認められたと考えられる。

国内外で OAB の病因に違いはなく、同様の OAB の診断、治療ガイドライン及び治療法が使用されていることから、外因性民俗的要因に大きな差はないと考えられる。また、本薬の薬物動態パラメータの特徴として、体重が軽いと曝露量が増加し、加齢による曝露量の増加も確認されているが、その影響は日本人と外国人で同様の傾向を示している。外国人に比べて体重の軽い日本人では AUC が 1.19~1.41 倍高値を示したが(2.7.2.3.3.1)、上述したように 008 試験の全体集団と日本人集団の有効性は同様であった。したがって、外国人と日本人で見られた曝露量の差は臨床的に意味のある差ではないことが示唆され、内因性民族的要因にも大きな差はないと考えられる。これらのことから(2.7.2.3.3 及び 2.7.2.3.4)、008 試験は薬食審査発第 0928010 号に示された国際共同治験を実施する上での基本的要件を充足していると考えられる。また、008 試験の有効性結果は全体集団と日本人集団で一貫性が認められたことから、008 試験の全体集団の試験成績を日本人に外挿することは可能と考える。

2.7.3.2.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

T301 試験は、OAB 患者を対象に、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実施した。

(1) 目的

本剤を 50 又は 100 mg の用量で 12 週間経口投与した際の、有効性及び安全性を検討した。

(2) 被験者の内訳

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。

(3) 有効性の結果

主要評価項目である 12 週時の平均排尿回数のベースラインからの変化量は、50 mg 群で-2.08 回、100 mg 群で-2.03 回とプラセボ群の-1.21 回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ベースラインからの変化量を含む副次評価項目でも、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。

キング健康調査票の QOL スコア(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)の変化量は、50 mg 群で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、100 mg 群で全般的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。

PGI の有効改善(7 段階のうち「1：非常に良くなった」「2：良くなった」又は「3：少し良くなった」のいずれか)の割合は、50 mg 群で 90.8%、100 mg で 91.6%であり、プラセボ群の 76.2%に比べ統計学的に有意な差が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。また、著効改善(「非常に良くなった」及び「良くなった」)の割合も、50 mg 群で 59.5%、100 mg 群で 62.0%であり、プラセボ群の 37.1%に比べ統計学的に有意な差が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。

50 mg 群の有効性結果(排尿パラメータのベースラインからの変化量、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及び PGI の有効改善と著効改善の割合)は、イミダフェナシン群と比較して同程度以上であった。

100 mg 群の平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数、平均尿失禁回数等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は 50 mg 群に比べて数値的に大きかった。

2.7.3.2.3 国内長期投与試験(T302 試験)

OAB 患者を対象とし、多施設共同、非盲検、非対照試験として実施した。

(1) 目的

本剤 50 mg (100 mg へ増量可能)を 52 週間長期投与した際の安全性及び有効性を検討した。

(2) 被験者の内訳

本剤 50 mg を投与された 169 例のうち、約 30%の 51 例が 8 週時に効果不十分で本剤 100 mg 投与に増量された(治験薬増量例)。約 70%の 118 例では、本剤 50 mg が継続して投与された(治験薬用量維持例)。治験薬用量維持例のうち、6 例が増量の判断前に投与中止となり、10 例が増量なしと判断された後に投与中止となった。治験薬増量例では、3 例が中止となり、2 例が減量となった。解析対象集団は 166 例であり、治験薬用量維持例が 115 例、治験薬増量例が 51 例であった。

(3) 有効性の結果

治験薬用量維持例における平均排尿回数、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ベースラインからの減少は、いずれも投与開始後 4 週から最終評価時期である 52 週まで維持された。治験薬増量例における平均排尿回数、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ベースラインからの減少は、いずれも投与開始 4 週時から認められ、治験薬の増量が判断された 8 週時以降でさらなる減少を示し、52 週まで維持された。治験薬用量維持例及び治験薬増量例における 52 週時の平均排尿回数のベースラインからの変化量は-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 及び-0.78 回であり、これらすべての排尿パラメータ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 $p < 0.0001$)。治験薬増量例では、8 週時から 52 週時の平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数、平均排尿回数及び夜間平均排尿回数の変化量は-1.31、-1.23、-0.80、-0.81 及び-0.37 回であり、これらの排尿パラメータは増量前と比較して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 $p = 0.0004$)。

キング健康調査票の QOL スコア(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)のベースラインからの変化量は、治験薬用量維持例ですべてのドメインで 8 週時から 52 週時まで改善が認められ、治験薬増量例で 24 週時及び 52 週時で全般的健康感を除くすべてのドメインで改善が認められた。

PGI について、有効改善(7 段階のうち「1:非常に良くなった」「2:良くなった」又は「3:少し良くなった」)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(「非常に良くなった」及び「良くなった」)の割合は 74.8%及び 62.7%であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 試験対象の内訳と解析対象集団

臨床的有効性を評価した 3 試験に参加した被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に、解析対象集団を表 2.7.3.3-2 に示す。

治療期中止の割合は 008 試験のベース試験で 5.1%(71/1395 例)であり、主な中止理由は、有害事象 27 例、被験者の申し出 20 例、被験者の来院なし 10 例、治験実施計画書違反 7 例であった。T301 試験では 3.6%(44/1232 例)であり、主な中止理由は、被験者の申し出 26 例、安全性に対する配慮 10 例、治験対象として不適 4 例であった。2 試験の中止割合及び主な中止理由に大きな違いはなかった。

また、長期試験の治療期中止の割合は 008 試験の延長長期試験で 21.9%(185/845 例)であり、主な中止理由は、有害事象 62 例、被験者の申し出 47 例、効果不十分 30 例、被験者の来院なし 21 例であった。T302 試験では 11.2%(19/169 例)であり、主な中止理由は、被験者の申し出 11 例、安全性に対する配慮 5 例であった。

いずれの試験でも治療期移行症例の 98%以上が FAS として採用された。また、治療期移行症例のうち PPS として採用された症例は、008 試験のベース試験で 95.3%及び T301 試験で 95.7%であった。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳

	008 試験 ベース試験	T301 試験	T302 試験
被験者数 ^a	1393 (100.0%)	1232 (100.0%)	169 (100.0%)
治験完了被験者数	1324 (95.0%)	1188 (96.4%)	150 (88.8%)
治験中止被験者数	69 (5.0%)	44 (3.6%)	19 (11.2%)
延長長期試験			
被験者数 ^a	845 (100.0%)	—	—
治験完了被験者数	660 (78.1%)	—	—
治験中止被験者数	185 (21.9%)	—	—

a : 008 試験(Part 1、Part 2 試験及び延長長期試験)、T302 試験は治験薬投与被験者数、T301 試験は治療期移行被験者数

[5.3.5.3-3 表 3.4.1-1 を一部改変]

表 2.7.3.3-2 解析対象集団

	008 試験 ベース試験	T301 試験	T302 試験
被験者数 ^a	1393 (100.0%)	1232 (100.0%)	169 (100.0%)
FAS	1388 (99.6%)	1224 (99.4%)	166 (98.2%)
PPS	1327 (95.3%)	1179 (95.7%)	—
延長長期試験			
被験者数 ^a	845 (100.0%)	—	—
FAS	843 (99.8%)	—	—

a : 008 試験(Part 1、Part 2 試験及び延長長期試験)、T302 試験は治験薬投与被験者数、T301 試験は治療期移行被験者数

[5.3.5.3-3 表 3.4.1-2 を一部改変]

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

臨床的有効性を評価した 3 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-3～表 2.7.3.3-5 に、有効性評価項目である排尿パラメータのベースラインを表 2.7.3.3-6～表 2.7.3.3-8 に、QOL スコアのベースラインを表 2.7.3.3-9～表 2.7.3.3-11 に示す。

いずれの試験でも群間の被験者背景に明らかな違いはなかった。また、試験間でも体重を除き被験者背景の明らかな違いは認められなかった。いずれの試験も女性の割合は約 90%であり、年齢の平均値は約 60 歳であった。体重の平均値は 008 試験で約 75 kg、T301 試験で約 57 kg 及び T302 試験で約 56 kg であった。前治療薬が有の割合は 008 試験で約 35%、T301 試験で約 17%及び T302 試験で約 35%であった。OAB wet の割合は 008 試験及び T301 試験で約 80%であり、T302 試験で約 70%であった。

有効性評価項目のベースラインは、008 試験で T301 試験よりも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が多量のもの、明らかな違いはなかった。

表 2.7.3.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (1/2)

投与群		vibegron 3 mg		vibegron 15 mg		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg	
被験者数		144		132		148		259	
年齢 (歳) ^{*1}	< 65	101	(70.1)	96	(72.7)	94	(63.5)	182	(70.3)
	65 ≤	43	(29.9)	36	(27.3)	54	(36.5)	77	(29.7)
n		144		132		148		259	
Mean		59.4		58.7		60.4		59.0	
SD		8.7		8.1		8.7		9.3	
Min		40		40		41		31	
Median		60.0		59.0		61.0		60.0	
Max		76		75		75		75	
性別	男	13	(9.0)	8	(6.1)	21	(14.2)	24	(9.3)
	女	131	(91.0)	124	(93.9)	127	(85.8)	235	(90.7)
体重 (kg) ^{*2}	< 55	27	(18.8)	22	(16.7)	21	(14.2)	36	(13.9)
	55 ≤	117	(81.3)	110	(83.3)	127	(85.8)	223	(86.1)
n		144		132		148		259	
Mean		73.75		75.91		74.96		75.10	
SD		20.22		21.19		18.42		19.88	
Min		40.0		40.6		41.5		39.1	
Median		70.00		73.34		73.50		72.30	
Max		134.7		158.8		128.2		158.0	
民族	日本人	31	(21.5)	26	(19.7)	29	(19.6)	51	(19.7)
	非日本人	113	(78.5)	106	(80.3)	119	(80.4)	208	(80.3)
OAB前治療歴 (抗コリン薬)	なし	93	(64.6)	90	(68.2)	85	(57.4)	167	(64.5)
	あり	51	(35.4)	42	(31.8)	63	(42.6)	92	(35.5)

(%) = (該当被験者数 ÷ 被験者数) × 100

*1 : 試験開始時 *2 : 0週

表 2.7.3.3-3 人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (2/2)

投与群		placebo		tolterodine ER 4 mg		vibegron 50 mg 併用		vibegron 100 mg 併用	
被験者数		205		256		134		110	
年齢 (歳) ^{*1}	< 65	143	(69.8)	179	(69.9)	95	(70.9)	85	(77.3)
	65 ≤	62	(30.2)	77	(30.1)	39	(29.1)	25	(22.7)
n		205		256		134		110	
Mean		57.8		58.6		59.4		55.5	
SD		9.5		9.6		8.5		11.7	
Min		30		24		41		25	
Median		58.0		58.0		60.0		58.0	
Max		75		75		75		75	
性別	男	20	(9.8)	26	(10.2)	15	(11.2)	15	(13.6)
	女	185	(90.2)	230	(89.8)	119	(88.8)	95	(86.4)
体重 (kg) ^{*2}	< 55	26	(12.7)	51	(19.9)	16	(11.9)	19	(17.3)
	55 ≤	178	(87.3)	205	(80.1)	118	(88.1)	91	(82.7)
n		204		256		134		110	
Mean		75.64		74.30		75.89		73.55	
SD		20.12		20.89		18.63		19.59	
Min		42.0		36.8		40.9		43.2	
Median		72.73		72.00		71.93		72.17	
Max		147.0		148.0		135.6		157.9	
民族	日本人	37	(18.0)	57	(22.3)	30	(22.4)	27	(24.5)
	非日本人	168	(82.0)	199	(77.7)	104	(77.6)	83	(75.5)
OAB前治療歴 (抗コリン薬)	なし	141	(68.8)	154	(60.2)	82	(61.2)	65	(59.1)
	あり	64	(31.2)	102	(39.8)	52	(38.8)	45	(40.9)

(%)=(該当被験者数÷被験者数)×100

*1：治験開始時 *2：0週

[5.3.5.3-3 表 3.4.2-1 を一部改変]

表 2.7.3.3-4 人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS(T301 試験)

投与群		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		placebo		imidafeñacin	
被験者数		370		368		369		117	
年齢 (歳) ^{*1}	< 65	239	(64.6)	238	(64.7)	238	(64.5)	68	(58.1)
	65 ≤	131	(35.4)	130	(35.3)	131	(35.5)	49	(41.9)
	n	370		368		369		117	
	Mean	58.0		58.7		58.9		59.7	
	SD	11.8		11.1		11.8		12.4	
	Min	24		30		21		26	
	Median	57.0		58.0		58.0		60.0	
	Max	83		87		84		81	
性別	男	36	(9.7)	38	(10.3)	36	(9.8)	12	(10.3)
	女	334	(90.3)	330	(89.7)	333	(90.2)	105	(89.7)
身長 (cm) ^{*2}	n	370		368		369		117	
	Mean	156.91		157.17		156.71		157.01	
	SD	7.16		7.11		7.04		7.66	
	Min	139.2		139.0		139.8		138.5	
	Median	156.15		156.55		156.00		156.40	
	Max	181.5		178.7		182.5		176.3	
体重 (kg) ^{*2}	< 55	186	(50.3)	176	(47.8)	176	(47.7)	54	(46.2)
	55 ≤	184	(49.7)	192	(52.2)	193	(52.3)	63	(53.8)
	n	370		368		369		117	
	Mean	56.71		57.27		57.08		57.83	
	SD	11.04		11.46		10.75		11.65	
	Min	36.6		33.0		35.0		36.5	
	Median	54.85		55.20		55.20		56.00	
	Max	112.5		105.9		99.0		105.4	
BMI (kg/m ²) ^{*2}	< 18.5	26	(7.0)	36	(9.8)	25	(6.8)	10	(8.5)
	18.5 ≤ < 25.0	252	(68.1)	243	(66.0)	245	(66.4)	70	(59.8)
	25.0 ≤	92	(24.9)	89	(24.2)	99	(26.8)	37	(31.6)
	n	370		368		369		117	
	Mean	23.00		23.15		23.22		23.45	
	SD	4.00		4.16		3.96		4.32	
	Min	15.1		13.7		15.6		15.2	
	Median	22.38		22.59		22.43		22.74	
	Max	40.3		43.9		40.1		40.9	
OAB罹病期間 (月)	6 ≤ ≤ 12	32	(8.6)	23	(6.3)	28	(7.6)	5	(4.3)
	13 ≤ ≤ 36	151	(40.8)	139	(37.8)	138	(37.4)	51	(43.6)
	37 ≤ ≤ 60	63	(17.0)	61	(16.6)	72	(19.5)	25	(21.4)
	61 ≤ ≤ 120	85	(23.0)	82	(22.3)	93	(25.2)	21	(17.9)
	121 ≤	39	(10.5)	63	(17.1)	38	(10.3)	15	(12.8)
	n	370		368		369		117	
	Mean	58.3		69.8		58.2		56.4	
	SD	63.2		75.2		59.3		58.7	
	Min	7		7		7		8	
	Median	37.0		40.0		38.0		37.0	
	Max	554		505		443		423	

(%) = (該当被験者数 ÷ 被験者数) × 100

*1：同意取得時 *2：0週

[5.3.5.1-2 表 14.1-4 を一部改変]

表 2.7.3.3-5 人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS(T302 試験)

解析対象		解析対象集団全体		治験薬用量維持例		治験薬増量例	
被験者数		166		115		51	
年齢 (歳) ^{*1}	< 65	93	(56.0)	62	(53.9)	31	(60.8)
	65 ≤	73	(44.0)	53	(46.1)	20	(39.2)
	n	166		115		51	
	Mean	60.7		61.5		58.7	
	SD	11.8		11.6		12.1	
	Min	32		35		32	
	Median	61.0		62.0		57.0	
	Max	86		86		79	
性別	男	20	(12.0)	14	(12.2)	6	(11.8)
	女	146	(88.0)	101	(87.8)	45	(88.2)
身長 (cm) ^{*2}	n	166		115		51	
	Mean	156.57		156.38		157.02	
	SD	6.96		7.26		6.28	
	Min	140.0		140.0		140.2	
	Median	157.10		157.50		156.80	
	Max	183.1		183.1		170.0	
体重 (kg) ^{*2}	< 55	85	(51.2)	62	(53.9)	23	(45.1)
	55 ≤	81	(48.8)	53	(46.1)	28	(54.9)
	n	166		115		51	
	Mean	55.62		54.93		57.16	
	SD	10.54		9.72		12.14	
	Min	34.2		34.2		38.4	
	Median	54.70		54.00		56.20	
	Max	102.5		85.0		102.5	
BMI (kg/m ²) ^{*2}	< 18.5	20	(12.0)	13	(11.3)	7	(13.7)
	18.5 ≤ < 25.0	100	(60.2)	73	(63.5)	27	(52.9)
	25.0 ≤	46	(27.7)	29	(25.2)	17	(33.3)
	n	166		115		51	
	Mean	22.65		22.43		23.16	
	SD	3.85		3.49		4.56	
	Min	15.3		15.3		16.4	
	Median	22.32		22.32		22.35	
	Max	40.5		35.2		40.5	
OAB罹病期間 (月)	6 ≤ ≤ 12	9	(5.4)	5	(4.3)	4	(7.8)
	13 ≤ ≤ 36	54	(32.5)	42	(36.5)	12	(23.5)
	37 ≤ ≤ 60	25	(15.1)	20	(17.4)	5	(9.8)
	61 ≤ ≤ 120	52	(31.3)	34	(29.6)	18	(35.3)
	121 ≤	26	(15.7)	14	(12.2)	12	(23.5)
	n	166		115		51	
	Mean	69.6		64.4		81.1	
	SD	62.8		63.8		59.6	
	Min	7		8		7	
	Median	54.5		52.0		78.0	
	Max	437		437		304	

(%) = (該当被験者数 ÷ 被験者数) × 100

*1：同意取得時 *2：0週

[5.3.5.2-1 表 14.1-2 より引用]

表 2.7.3.3-6 有効性評価項目のベースライン(排尿パラメータ) : FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (1/2)

項目	分類・ 要約統計量	vibegron 3 mg		vibegron 15 mg		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg	
被験者数		144		132		148		259	
1日平均 排尿回数 (回)	< 10.0	57	(39.6)	54	(41.2)	57	(38.5)	90	(34.7)
	10.0 ≤ < 12.0	42	(29.2)	37	(28.2)	47	(31.8)	72	(27.8)
	12.0 ≤ < 15.0	38	(26.4)	27	(20.6)	31	(20.9)	79	(30.5)
	15.0 ≤	7	(4.9)	13	(9.9)	13	(8.8)	18	(6.9)
n		144		131		148		259	
Mean		10.93		11.32		11.21		11.46	
SD		2.35		3.48		3.16		3.06	
Min		6.7		7.0		7.0		7.2	
Median		10.60		10.50		10.33		10.80	
Max		22.4		35.3		35.0		38.9	
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	n	144		131		148		259	
	Mean	6.49		6.93		6.43		6.99	
	SD	3.66		4.69		4.22		4.00	
	Min	1.0		1.2		0.3		0.8	
Median		5.83		5.75		5.40		6.29	
Max		22.4		32.6		34.8		20.3	
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回)	0.0	19	(13.2)	11	(8.4)	16	(10.8)	23	(8.9)
	0.0 <	125	(86.8)	120	(91.6)	132	(89.2)	236	(91.1)
	< 1.0	33	(22.9)	23	(17.6)	28	(18.9)	51	(19.7)
	1.0 ≤	111	(77.1)	108	(82.4)	120	(81.1)	208	(80.3)
n		144		131		148		259	
Mean		2.16		2.50		2.34		2.52	
SD		2.01		2.28		2.12		2.44	
Min		0.0		0.0		0.0		0.0	
Median		1.60		1.83		1.83		1.83	
Max		10.0		11.7		11.4		13.3	
1日平均 尿失禁回数 (回)	0.0	18	(12.5)	10	(7.6)	13	(8.8)	17	(6.6)
	0.0 <	126	(87.5)	121	(92.4)	135	(91.2)	242	(93.4)
	n	144		131		148		259	
	Mean	2.47		2.82		2.82		2.91	
SD		2.19		2.51		3.53		2.81	
Min		0.0		0.0		0.0		0.0	
Median		1.86		2.00		1.92		2.00	
Max		10.8		11.8		35.0		16.3	
平均1回 排尿量 (mL)	n	143		130		145		257	
	Mean	177.64		182.52		179.31		173.17	
	SD	65.39		66.04		72.75		63.98	
	Min	66.5		49.3		55.3		53.8	
Median		171.11		176.33		172.00		162.14	
Max		466.7		410.0		510.0		398.6	

(%) = (該当被験者数 ÷ 被験者数) × 100

ベースライン : 0週

表 2.7.3.3-6 有効性評価項目のベースライン(排尿パラメータ) : FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (2/2)

項目	分類・ 要約統計量	placebo		tolterodine ER 4 mg		vibegron 50 mg 併用		vibegron 100 mg 併用	
被験者数		205		256		134		110	
1日平均 排尿回数 (回)	< 10.0	89	(43.6)	96	(37.5)	54	(40.3)	37	(33.6)
	10.0 ≤ < 12.0	54	(26.5)	79	(30.9)	44	(32.8)	35	(31.8)
	12.0 ≤ < 15.0	48	(23.5)	69	(27.0)	27	(20.1)	27	(24.5)
	15.0 ≤	13	(6.4)	12	(4.7)	9	(6.7)	11	(10.0)
n		204		256		134		110	
Mean		11.07		11.03		10.90		11.24	
SD		2.97		2.23		2.52		2.94	
Min		7.2		6.7		7.5		5.6	
Median		10.45		10.71		10.15		10.75	
Max		26.0		20.3		22.4		26.0	
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	n	204		256		134		110	
	Mean	6.75		6.53		6.84		6.13	
	SD	4.17		3.74		3.96		3.14	
	Min	1.0		0.0		1.0		1.3	
	Median	6.18		5.69		6.50		5.45	
Max		30.2		17.0		18.1		15.6	
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回)	0.0	17	(8.3)	25	(9.8)	11	(8.2)	7	(6.4)
	0.0 <	187	(91.7)	231	(90.2)	123	(91.8)	103	(93.6)
	< 1.0	35	(17.2)	55	(21.5)	24	(17.9)	26	(23.6)
	1.0 ≤	169	(82.8)	201	(78.5)	110	(82.1)	84	(76.4)
n		204		256		134		110	
Mean		2.73		2.46		2.28		2.29	
SD		2.65		2.34		1.96		2.08	
Min		0.0		0.0		0.0		0.0	
Median		1.87		1.83		1.90		1.78	
Max		15.0		12.6		12.0		11.5	
1日平均 尿失禁回数 (回)	0.0	13	(6.4)	21	(8.2)	11	(8.2)	6	(5.5)
	0.0 <	191	(93.6)	235	(91.8)	123	(91.8)	104	(94.5)
	n	204		256		134		110	
	Mean	3.23		2.80		2.65		2.62	
SD		3.29		2.69		2.46		2.45	
Min		0.0		0.0		0.0		0.0	
Median		2.18		2.17		2.00		2.00	
Max		17.8		15.0		15.0		15.2	
平均1回 排尿量 (mL)	n	203		251		132		109	
	Mean	190.53		180.51		176.10		176.49	
	SD	86.18		67.45		65.17		70.02	
	Min	55.0		62.9		55.4		55.5	
	Median	173.75		170.00		167.39		171.25	
Max		515.0		498.2		443.0		431.3	

(%) = (該当被験者数 ÷ 被験者数) × 100

ベースライン : 0週

[5.3.5.3-3 表 3.4.2-2 を一部改変]

表 2.7.3.3-7 有効性評価項目のベースライン(排尿パラメータ) : FAS(T301 試験) (1/2)

項目	分類・ 要約統計量	vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		Placebo		Imidafenacin	
被験者数		370		368		369		117	
1日平均排尿 回数 (回)	8.0 ≤ < 9.5	103	(27.8)	105	(28.5)	106	(28.7)	30	(25.6)
	9.5 ≤ < 11.5	121	(32.7)	118	(32.1)	118	(32.0)	39	(33.3)
	11.5 ≤	146	(39.5)	145	(39.4)	145	(39.3)	48	(41.0)
	< 10.0	125	(33.8)	129	(35.1)	119	(32.2)	38	(32.5)
	10.0 ≤ < 12.0	118	(31.9)	114	(31.0)	121	(32.8)	35	(29.9)
	12.0 ≤ < 15.0	101	(27.3)	103	(28.0)	100	(27.1)	36	(30.8)
	15.0 ≤	26	(7.0)	22	(6.0)	29	(7.9)	8	(6.8)
	n	370		368		369		117	
	Mean	11.13		11.08		11.20		11.21	
	SD	2.37		2.25		2.40		2.17	
	Min	8.0		8.0		8.0		8.0	
	Median	10.67		11.00		11.00		11.00	
	Max	23.3		21.0		23.0		17.7	
1日平均尿意 切迫感回数 (回)	n	370		368		369		117	
	Mean	3.70		3.77		3.77		3.54	
	SD	2.08		2.25		2.23		1.91	
	Min	1.0		1.0		1.0		1.0	
	Median	3.33		3.17		3.33		3.33	
	Max	13.0		15.7		16.0		9.7	
1日平均切迫性 尿失禁回数 (回)	0.0	41	(11.1)	41	(11.1)	36	(9.8)	15	(12.8)
	0.0 <	329	(88.9)	327	(88.9)	333	(90.2)	102	(87.2)
	< 1.0 (OAB dry)	81	(21.9)	84	(22.8)	84	(22.8)	24	(20.5)
	1.0 ≤ (OAB wet)	289	(78.1)	284	(77.2)	285	(77.2)	93	(79.5)
	n	370		368		369		117	
	Mean	1.75		1.65		1.70		1.87	
	SD	1.53		1.37		1.38		1.52	
	Min	0.0		0.0		0.0		0.0	
	Median	1.33		1.33		1.33		1.67	
	Max	10.3		11.3		8.7		7.7	
	0.0	41	(11.1)	41	(11.1)	36	(9.8)	15	(12.8)
	0.0 <	329	(88.9)	327	(88.9)	333	(90.2)	102	(87.2)
1日平均尿失禁 回数 (回)	n	370		368		369		117	
	Mean	1.90		1.81		1.86		2.12	
	SD	1.68		1.59		1.58		1.86	
	Min	0.0		0.0		0.0		0.0	
	Median	1.67		1.67		1.67		2.00	
	Max	10.3		12.7		10.7		9.0	

(%)=(該当被験者数÷被験者数)×100

ベースライン : 0週

表 2.7.3.3-7 有効性評価項目のベースライン(排尿パラメータ) : FAS(T301 試験) (2/2)

項目	分類・ 要約統計量	vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		Placebo		Imidafenacin	
被験者数		370		368		369		117	
夜間平均排尿 回数	0.0	58	(15.7)	64	(17.4)	56	(15.2)	14	(12.0)
	0.0 <	312	(84.3)	304	(82.6)	313	(84.8)	103	(88.0)
	1.0 ≤	227	(61.4)	218	(59.2)	224	(60.7)	73	(62.4)
	2.0 ≤	80	(21.6)	76	(20.7)	80	(21.7)	36	(30.8)
	n	370		368		369		117	
	Mean	1.15		1.12		1.19		1.23	
	SD	0.93		0.93		0.95		0.91	
	Min	0.0		0.0		0.0		0.0	
	Median	1.00		1.00		1.00		1.00	
	Max	7.7		6.0		5.7		3.3	
平均1回排尿量 (mL)	n	370		368		369		117	
	Mean	154.75		157.08		157.70		158.86	
	SD	45.10		45.74		45.16		53.07	
	Min	65.6		52.8		39.1		65.6	
	Median	149.23		151.63		157.00		147.19	
	Max	302.0		303.3		304.6		349.0	

(%)=(該当被験者数÷被験者数)×100

ベースライン : 0週

[5.3.5.1-2 表 14.1-14 を一部改変]

表 2.7.3.3-8 有効性評価項目のベースライン(排尿パラメータ) : FAS(T302 試験) (1/2)

項目	分類・ 要約統計量	解析対象集団 全体		治験薬 用量維持例		治験薬増量例	
被験者数		166		115		51	
1日平均排尿 回数 (回)	8.0 ≤ < 9.5	44	(26.5)	38	(33.0)	6	(11.8)
	9.5 ≤ < 11.5	51	(30.7)	39	(33.9)	12	(23.5)
	11.5 ≤	71	(42.8)	38	(33.0)	33	(64.7)
	< 10.0	55	(33.1)	47	(40.9)	8	(15.7)
	10.0 ≤ < 12.0	48	(28.9)	36	(31.3)	12	(23.5)
	12.0 ≤ < 15.0	46	(27.7)	29	(25.2)	17	(33.3)
	15.0 ≤	17	(10.2)	3	(2.6)	14	(27.5)
	n	166		115		51	
	Mean	11.29		10.62		12.78	
	SD	2.47		1.88		2.95	
1日平均尿意 切迫感回数 (回)	Min	8.0		8.0		8.0	
	Median	11.00		10.33		12.67	
	Max	23.7		15.7		23.7	
	n	166		115		51	
	Mean	4.33		3.79		5.56	
	SD	3.03		2.59		3.57	
1日平均切迫性 尿失禁回数 (回)	Min	1.0		1.0		1.0	
	Median	3.67		3.00		4.33	
	Max	15.0		12.0		15.0	
	0.0	28	(16.9)	22	(19.1)	6	(11.8)
	0.0 <	138	(83.1)	93	(80.9)	45	(88.2)
	< 1.0 (OAB dry)	53	(31.9)	43	(37.4)	10	(19.6)
	1.0 ≤ (OAB wet)	113	(68.1)	72	(62.6)	41	(80.4)
	n	166		115		51	
	Mean	1.77		1.46		2.46	
	SD	1.92		1.44		2.60	
1日平均尿失禁 回数 (回)	Min	0.0		0.0		0.0	
	Median	1.33		1.00		1.67	
	Max	13.7		7.0		13.7	
	0.0	28	(16.9)	22	(19.1)	6	(11.8)
	0.0 <	138	(83.1)	93	(80.9)	45	(88.2)
	n	166		115		51	
	Mean	1.87		1.54		2.59	
	SD	2.03		1.58		2.67	
1日平均尿失禁 回数 (回)	Min	0.0		0.0		0.0	
	Median	1.33		1.00		1.67	
	Max	13.7		7.3		13.7	

表 2.7.3.3-8 有効性評価項目のベースライン(排尿パラメータ) : FAS(T302 試験) (2/2)

項目	分類・ 要約統計量	解析対象集団 全体		治験薬 用量維持例		治験薬増量例	
被験者数		166		115		51	
夜間平均排尿 回数 (回)	0.0	20	(12.0)	12	(10.4)	8	(15.7)
	0.0 <	146	(88.0)	103	(89.6)	43	(84.3)
	1.0 ≤	115	(69.3)	81	(70.4)	34	(66.7)
	2.0 ≤	51	(30.7)	31	(27.0)	20	(39.2)
	n	166		115		51	
	Mean	1.39		1.34		1.50	
	SD	1.03		0.98		1.14	
	Min	0.0		0.0		0.0	
平均1回排尿量 (mL)	Median	1.33		1.00		1.33	
	Max	4.7		4.7		4.3	
	n	166		115		51	
	Mean	148.92		154.25		136.91	
	SD	43.16		42.31		43.06	
	Min	55.6		79.6		55.6	
	Median	145.09		149.25		129.68	
	Max	265.4		265.4		224.8	

(%) = (該当被験者数 ÷ 被験者数) × 100

ベースライン値 : 0週

[5.3.5.2-1 表 14.1-10 より引用]

表 2.7.3.3-9 有効性評価項目のベースライン(QOL スコア) : FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (1/4)

項目	要約統計量	vibegron 3 mg	vibegron 15 mg	vibegron 50 mg	vibegron 100 mg
被験者数		144	132	148	259
全般的健康感	n	144	131	148	259
	Mean	26.22	24.62	24.32	27.22
	SD	21.59	20.33	19.11	20.47
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	25.00	25.00	25.00	25.00
	Max	100.0	100.0	75.0	100.0
生活への影響	n	144	131	148	259
	Mean	72.45	72.26	67.12	68.73
	SD	27.97	27.47	28.83	28.98
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	66.67	66.67	66.67	66.67
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
仕事及び家事 の 制限	n	144	131	148	259
	Mean	55.21	53.05	50.11	52.70
	SD	31.32	32.48	29.58	30.98
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	66.67	50.00	50.00	50.00
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
身体的活動の 制限	n	144	132	148	259
	Mean	53.59	52.90	46.73	53.80
	SD	30.29	32.13	31.69	31.33
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	50.00	50.00	50.00	50.00
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
社会的活動の 制限	n	144	132	148	259
	Mean	27.16	29.88	26.35	30.01
	SD	28.98	28.72	28.68	30.98
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	19.44	22.22	19.44	22.22
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0

ベースライン : 0週

表 2.7.3.3-9 有効性評価項目のベースライン(QOL スコア) : FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (2/4)

項目	要約統計量	vibegron 3 mg	vibegron 15 mg	vibegron 50 mg	vibegron 100 mg
被験者数		144	132	148	259
個人的な 人間関係	n	98	96	112	180
	Mean	25.00	28.99	25.45	24.81
	SD	31.77	32.38	31.95	31.39
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.00	16.67	16.67	16.67
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
心の問題	n	144	132	148	259
	Mean	35.80	34.34	32.73	36.64
	SD	28.65	31.32	28.00	29.43
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	22.22	33.33	33.33
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
睡眠及び活力	n	144	132	148	259
	Mean	49.07	48.48	47.86	50.51
	SD	28.95	30.02	27.99	28.37
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	50.00	41.67	33.33	50.00
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
重症度評価	n	144	132	148	259
	Mean	47.45	46.77	44.32	47.39
	SD	22.93	24.23	23.56	25.07
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	46.67	46.67	40.00	46.67
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0

ベースライン : 0週

表 2.7.3.3-9 有効性評価項目のベースライン(QOL スコア) : FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (3/4)

項目	要約 統計量	placebo	tolterodine ER 4 mg	vibegron 50 mg併用	vibegron 100 mg併用
被験者数		205	256	134	110
全般的健康感	n	203	256	134	110
	Mean	31.40	27.73	25.00	27.73
	SD	20.71	19.74	19.87	20.97
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	25.00	25.00	25.00	25.00
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
生活への影響	n	203	256	134	110
	Mean	72.91	69.79	71.14	74.85
	SD	26.83	28.45	28.84	26.40
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	66.67	66.67	66.67	66.67
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
仕事及び家事 の 制限	n	203	256	134	110
	Mean	54.19	54.36	50.87	57.27
	SD	29.62	30.06	32.14	30.16
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	50.00	50.00	50.00	66.67
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
身体的活動の 制限	n	204	256	134	110
	Mean	53.51	53.84	47.51	56.82
	SD	28.75	30.42	31.96	32.97
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	50.00	50.00	33.33	66.67
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
社会的活動の 制限	n	204	256	134	110
	Mean	30.36	30.40	26.66	37.73
	SD	27.47	31.16	29.80	31.64
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	22.22	22.22	11.11	33.33
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0

ベースライン : 0週

表 2.7.3.3-9 有効性評価項目のベースライン(QOL スコア) : FAS(008 試験 Part 1 及び Part 2) (4/4)

項目	要約 統計量	placebo	tolterodine ER 4 mg	vibegron 50 mg併用	vibegron 100 mg併用
被験者数		205	256	134	110
個人的な 人間関係	n	153	185	98	78
	Mean	24.29	23.69	25.51	34.83
	SD	29.74	30.77	32.92	30.88
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	16.67	16.67	16.67	33.33
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
心の問題	n	203	256	134	110
	Mean	38.53	38.28	36.40	40.10
	SD	28.73	31.02	28.30	27.92
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	33.33	33.33
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
睡眠及び活力	n	204	256	134	110
	Mean	47.96	50.26	51.12	51.82
	SD	28.65	30.46	29.56	26.65
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	50.00	50.00	50.00
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
重症度評価	n	204	256	134	110
	Mean	46.99	44.17	47.18	47.03
	SD	23.12	24.24	25.38	24.45
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	46.67	40.00	46.67	46.67
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0

ベースライン : 0週

[5.3.5.3-3 表 3.4.2-3 を一部改変]

表 2.7.3.3-10 有効性評価項目のベースライン(QOL スコア) : FAS(T301 試験) (1/2)

項目	要約統計量	vibegron 50 mg	vibegron 100 mg	placebo	imidakfenacin
被験者数		370	368	369	117
全般的健康感	n	368	368	369	117
	Mean	29.14	29.76	28.93	28.42
	SD	18.03	17.64	17.72	18.54
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	25.00	25.00	25.00	25.00
	Max	100.0	75.0	100.0	75.0
生活への影響	n	368	368	369	117
	Mean	47.64	46.65	49.23	47.29
	SD	24.74	23.88	25.06	22.84
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	33.33	33.33
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
仕事及び家事の制限	n	368	368	369	117
	Mean	39.54	39.31	42.14	40.74
	SD	24.27	23.99	25.42	25.38
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	33.33	33.33
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
身体的活動の制限	n	368	368	369	117
	Mean	39.36	41.39	43.00	44.02
	SD	26.26	25.98	26.64	27.20
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	33.33	33.33
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
社会的活動の制限	n	368	368	369	117
	Mean	20.24	22.43	22.10	23.93
	SD	21.26	22.02	22.74	23.27
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	16.67	22.22	22.22	22.22
	Max	88.9	100.0	100.0	77.8

(%) = (該当被験者数 ÷ 被験者数) × 100

ベースライン : 0週

表 2.7.3.3-10 有効性評価項目のベースライン(QOL スコア) : FAS(T301 試験) (2/2)

項目	要約統計量	vibegron 50 mg	vibegron 100 mg	Placebo	Imidafenacin
被験者数		370	368	369	117
個人的な人間関係	n	291	294	293	91
	Mean	8.02	10.49	9.39	11.36
	SD	16.22	18.59	17.50	18.41
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Max	83.3	83.3	100.0	83.3
心の問題	n	368	368	369	117
	Mean	37.26	36.23	37.55	38.75
	SD	23.62	24.42	25.27	27.47
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	33.33	33.33
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
睡眠及び活力	n	368	368	369	117
	Mean	31.39	31.57	32.66	34.47
	SD	24.30	24.93	24.92	23.24
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	33.33	33.33
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0
重症度評価	n	368	368	368	117
	Mean	37.01	36.74	37.48	38.92
	SD	18.97	20.41	18.79	21.08
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	36.67	33.33
	Max	100.0	100.0	93.3	100.0

(%)=(該当被験者数÷被験者数)×100

ベースライン : 0週

[5.3.5.1-2 表 14.1-16 を一部改変]

表 2.7.3.3-11 有効性評価項目のベースライン(QOL スコア) : FAS(T302 試験) (1/2)

項目	要約統計量	解析対象集団 全体	治験薬 用量維持例	治験薬増量例
被験者数		166	115	51
全般的健康感	n	166	115	51
	Mean	31.02	31.74	29.41
	SD	18.09	18.53	17.11
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	25.00	25.00	25.00
	Max	75.0	75.0	50.0
生活への影響	n	166	115	51
	Mean	53.41	49.86	61.44
	SD	26.69	24.33	30.09
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	66.67
	Max	100.0	100.0	100.0
仕事及び家事の 制限	n	166	115	51
	Mean	43.37	39.86	51.31
	SD	26.14	24.75	27.66
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	50.00
	Max	100.0	100.0	100.0
身体的活動の制限	n	166	115	51
	Mean	45.78	42.17	53.92
	SD	28.11	27.33	28.40
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	50.00
	Max	100.0	100.0	100.0
社会的活動の制限	n	166	115	51
	Mean	25.64	22.42	32.90
	SD	24.52	22.75	26.94
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	22.22	22.22	33.33
	Max	100.0	88.9	100.0

表 2.7.3.3-11 有効性評価項目のベースライン(QOL スコア) : FAS(T302 試験) (2/2)

項目	要約統計量	解析対象集団 全体	治験薬 用量維持例	治験薬増量例
被験者数		166	115	51
個人的な人間関係	n	136	93	43
	Mean	9.80	8.60	12.40
	SD	16.79	14.87	20.28
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	0.00	0.00	0.00
	Max	100.0	66.7	100.0
心の問題	n	166	115	51
	Mean	41.77	37.78	50.76
	SD	26.13	25.18	26.22
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	44.44
	Max	100.0	100.0	100.0
睡眠及び活力	n	166	115	51
	Mean	39.46	35.07	49.35
	SD	27.48	25.01	30.36
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	50.00
	Max	100.0	100.0	100.0
重症度評価	n	166	115	51
	Mean	36.43	33.45	43.14
	SD	20.39	18.42	23.07
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	33.33	33.33	40.00
	Max	86.7	86.7	86.7

(%)=(該当被験者数÷被験者数)×100

ベースライン値：0週

[5.3.5.2-1 表 14.1-11 より引用]

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

臨床的有効性を評価した 3 試験で得られた結果を記載する。これらの有効性試験のうち本剤及びプラセボ群の主な結果を表 2.7.3.3-12 に示す。

いずれの試験でも、本剤 50 及び 100 mg 群はプラセボ群と比較して主な排尿パラメータで統計学的に有意な減少を示した。また、008 試験及び T301 試験では、本剤 100 mg 群の主な排尿パラメータの変化量はほとんどの項目で 50 mg 群を数値的に上回る改善を示した。

表 2.7.3.3-12 有効性試験の主な結果(排尿パラメータ)

試験名 評価時期	投与群	最終評価時の主な排尿パラメータのベースラインからの変化量		
		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
008 試験 Part 1 8 週時	3 mg 群	-1.62 回 (144) 0.0556	-1.77 回 (144) 0.5982	-1.38 回 (125) 0.1436
	15 mg 群	-1.61 回 (131) 0.0638	-2.27 回 (131) 0.0522	-1.67 回 (120) 0.0028
	50 mg 群	-1.80 回 (148) 0.0069	-2.36 回 (148) 0.0235	-1.80 回 (132) 0.0001
	100 mg 群	-2.07 回 (148) 0.0001	-2.83 回 (148) 0.0003	-1.79 回 (135) 0.0002
	50 mg 併用群	-2.05 回 (134) -	-2.73 回 (134) -	-1.57 回 (123) -
	プラセボ群	-1.16 回 (141) -	-1.59 回 (141) -	-1.11 回 (131) -
008 試験 Part 2 4 週時	100 mg 群	-1.91 回 (111) 0.0091	-2.54 回 (111) 0.5302	-1.54 回 (101) 0.4140
	100 mg 併用群	-2.14 回 (110) -	-2.81 回 (110) -	-1.70 回 (103) -
	プラセボ群	-1.12 回 (63) -	-2.30 回 (63) -	-1.33 回 (56) -
T301 試験 12 週時	50 mg 群	-2.08 回 (370) <0.0001	-2.28 回 (370) 0.0001	-1.35 回 (329) 0.0015
	100 mg 群	-2.03 回 (368) <0.0001	-2.44 回 (368) <0.0001	-1.47 回 (327) <0.0001
	プラセボ群	-1.21 回 (369) -	-1.77 回 (369) -	-1.08 回 (333) -
008 試験 延長長期 52 週時	50 mg 群	-2.53 回 (223) -	-3.11 回 (223) -	-2.20 回 (198) -
	100 mg 群	-2.77 回 (245) -	-3.42 回 (245) -	-1.94 回 (225) -
	100 mg 併用群	-3.25 回 (134) -	-4.18 回 (134) -	-2.22 回 (123) -
T302 試験 52 週時	治験薬 用量維持例	-2.71 回 (102) -	-2.91 回 (102) -	-1.55 回 (85) -
	治験薬 増量例	-3.16 回 (48) -	-3.42 回 (48) -	-2.29 回 (42) -

上段：Lsmean (例数)、下段：p 値*

*cLDA 法によるプラセボとの群間比較 (008 試験 Part 1、Part 2 及び T301 試験のみ)

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-1、表 3.1.1-2、表 3.1.1-5、表 3.1.1-6、表 3.1.1-7、表 3.1.1-8、表 3.1.1-11、表 3.1.1-12、表 3.1.1-13、5.3.5.1-2 表 11.4-1、表 11.4-2 及び 5.3.5.2-1 表 11.4-1 を一部引用]

※ 後期第II相国際共同試験(008 試験)の有効性解析表の被験者数表示について

CTD 2.7.3 項の表ではFAS のうち0 週算出値の実解析被験者数(n)を、CTD 2.7.6 項の表ではFAS 被験者数(N)を表示しているという違いがあるものの、統計解析上の症例の取扱いは同一であり、統計解析結果に影響はない。

試験名 評価時期	投与群	有効性評価項目	CTD 2.7.3 項 表番号	CTD 2.7.6 項 表番号
			0週算出値の 実解析被験者数(n)*1	FAS 被験者数(N)
008 試験 Part 1 8週時	15 mg 群	1 日平均排尿回数	表2.7.3.3-13	表2.7.6.2-91
			131	132
		1日平均尿意切迫感回数	表2.7.3.3-16	表2.7.6.2-94
			131	132
008 試験 延長長期 52週時	100 mg 群	1 日平均排尿回数	表2.7.3.3-29	表2.7.6.2-99
			245	246
		1日平均尿意切迫感回数	表2.7.3.3-30	表2.7.6.2-102
			245	246
008 試験 Part 2 4 週時	プラセボ群	1 日平均排尿回数	表2.7.3.3-14	表2.7.6.2-95
			63	64
		1 日平均尿意切迫感回数	表2.7.3.3-17	表2.7.6.2-98
			63	64

*1 : FAS から0週算出値が欠測である1例を除いた被験者数

2.7.3.3.2.1 比較対照試験

2.7.3.3.2.1.1 1 日平均排尿回数の変化量

008 試験及びT301 試験の主要評価項目である最終評価時の平均排尿回数の変化量をそれぞれ表 2.7.3.3-13～表 2.7.3.3-15 に示す。

008 試験の Part 1 ベース試験の 50 及び 100 mg 群、T301 試験の 50 及び 100 mg 群で、プラセボ群に比べ統計学的に有意な平均排尿回数の減少が認められ、プラセボに対する優越性が比較対照試験 2 試験で再現性をもって示された。

2.7.3.3.2.1.1.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

Part 1 ベース試験及び Part 2 ベース試験における、主要評価項目である最終評価時の平均排尿回数のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-13 及び表 2.7.3.3-14 に、ベースラインからの平均排尿回数の変化量の推移を図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2 に示す。

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 $p = 0.0259$)。また、100 mg 群の変化量は 50 mg 群に比べ数値的に大きかった。すべての群で 1 週時から平均排尿回数の減少が認められ、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 $p = 0.0102$)(付録表 2.7.3.6-1)。また、日本人集団の有効性結果について平均排尿回数の 8 週時のベースラインからの変化量は、50 及び 100 mg 群でプラセボ群よりも数値的に上回る改善を示し、全体集団と同様の傾向が認められた(付録表 2.7.3.6-2)。

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-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 併用群では、トルテロジン群に比べ統計学的に有意な減少が認められ($p = 0.0002$)、100 mg 群に対しては数値的に上回る変化量を示したものの、統計学的に有意な減少は認められなかった($p = 0.3556$)。平均排尿回数の推移は 100 mg 及び 100 mg 併用群で 1 週時からプラセボ群を数値的に上回る減少を示した。

Part 1 ベース試験及び Part 2 ベース試験の PPS での結果は FAS と同様であった(付録表 2.7.3.6-3 及び付録表 2.7.3.6-4)。

表 2.7.3.3-13 8 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 1)

1日平均排尿回数(回)											
投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	141	10.86	2.84	131	9.77	2.51	-0.90	-1.09	2.17	-1.16	(-1.50, -0.82)
vibegron 3 mg	144	10.93	2.35	139	9.35	2.43	-1.43	-1.56	1.97	-1.62	(-1.95, -1.29)
vibegron 15 mg	131	11.32	3.48	125	9.53	2.85	-1.65	-1.71	2.22	-1.61	(-1.96, -1.27)
vibegron 50 mg	148	11.21	3.16	141	9.05	2.28	-1.67	-1.87	1.78	-1.80	(-2.13, -1.47)
vibegron 100 mg	148	11.15	2.32	140	9.02	2.59	-2.08	-2.11	1.81	-2.07	(-2.40, -1.74)
tolterodine ER 4 mg	134	11.00	2.17	124	9.24	2.11	-1.61	-1.73	2.02	-1.71	(-2.05, -1.36)
vibegron 50 mg 併用	134	10.90	2.52	124	8.86	3.05	-1.92	-1.99	2.64	-2.05	(-2.40, -1.70)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-0.46			(-0.92, 0.01)			0.0556	
vibegron 15 mg				-0.45			(-0.93, 0.03)			0.0638	
vibegron 50 mg				-0.64			(-1.11, -0.18)			0.0069	
vibegron 100 mg				-0.91			(-1.37, -0.44)			0.0001	
tolterodine ER 4 mg				-0.54			(-1.02, -0.07)			0.0259	

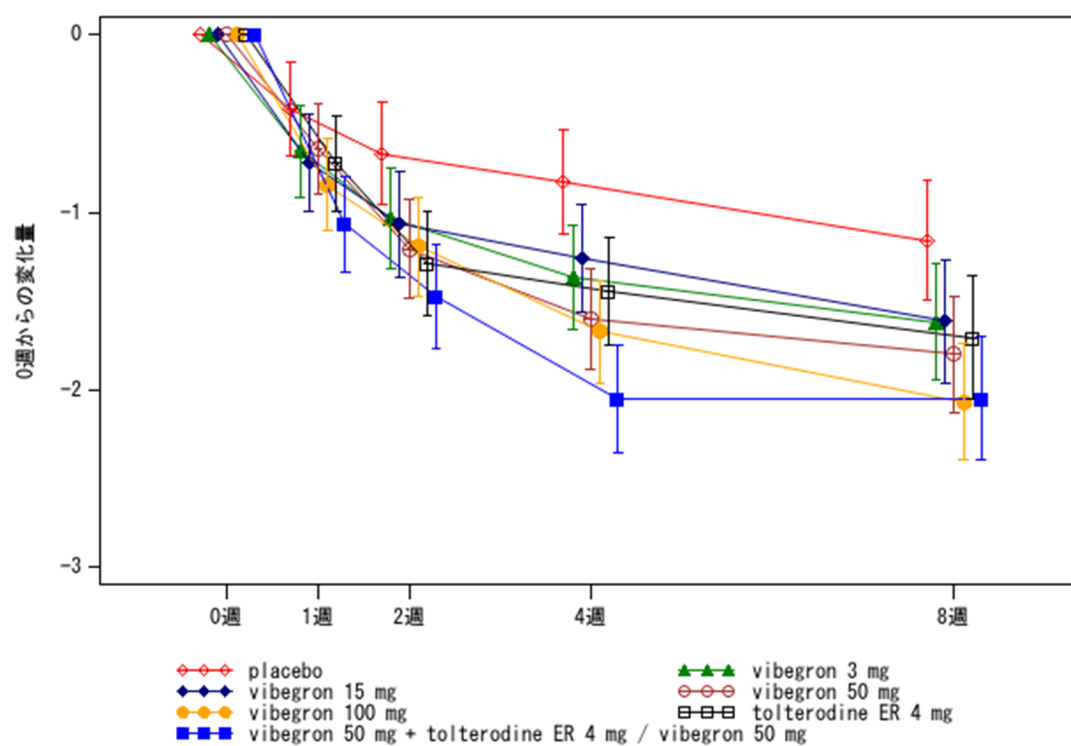
[5.3.5.3-2 表 3.1.1-1 を一部改変]

表 2.7.3.3-14 4 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 2)

1日平均排尿回数(回)											
投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	63	11.56	3.23	56	10.65	2.82	-1.00	-1.20	2.00	-1.12	(-1.60, -0.63)
vibegron 100 mg	111	11.88	3.81	105	9.87	4.34	-1.93	-1.95	1.90	-1.91	(-2.27, -1.55)
tolterodine ER 4 mg	122	11.07	2.30	120	9.89	2.46	-1.04	-1.16	1.80	-1.23	(-1.57, -0.90)
vibegron 100 mg 併用	110	11.24	2.94	108	9.13	2.70	-2.08	-2.09	2.01	-2.14	(-2.50, -1.79)
placebo群との差の推定値					Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg					-0.79		(-1.39, -0.20)			0.0091	
tolterodine ER 4 mg					-0.12		(-0.70, 0.47)			0.6906	
併用とそれぞれの成分との差の推定値					Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg					-0.23		(-0.73, 0.26)			0.3556	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg					-0.91		(-1.39, -0.43)			0.0002	

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-2 を一部改変]

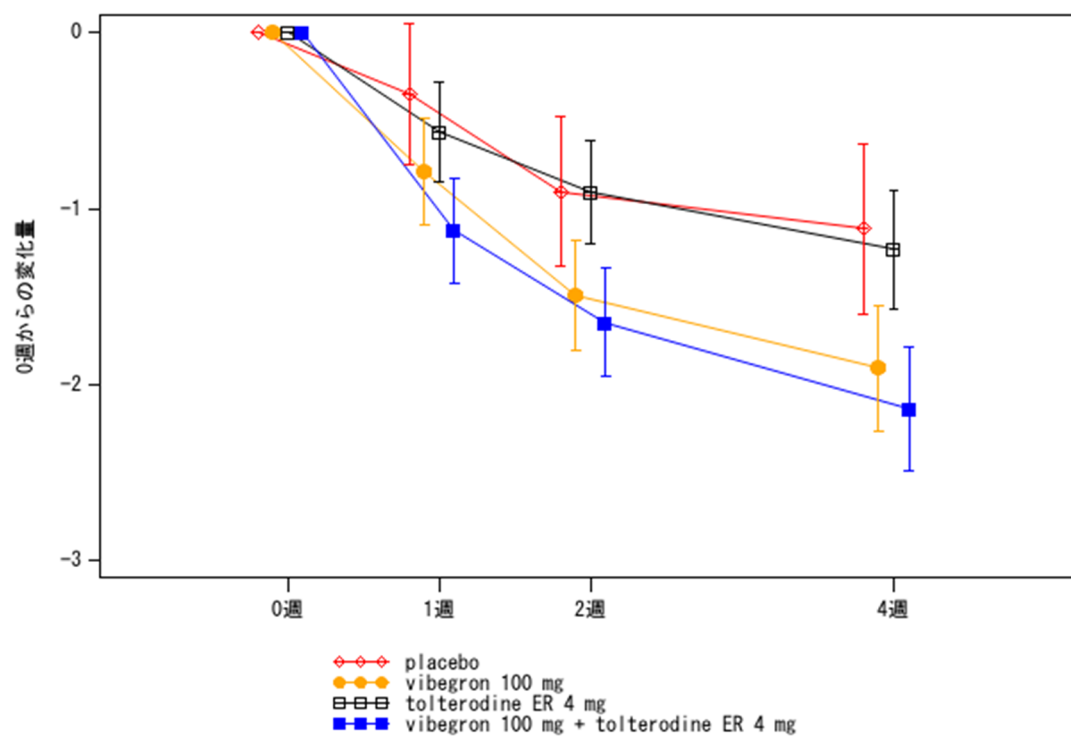
図 2.7.3.3-1 1日平均排尿回数の推移図：FAS(008 試験 Part 1)



Lsmean(cLDA)±95%CI

[5.3.5.3-2 図 3.1.1-15 より引用]

図 2.7.3.3-2 1日平均排尿回数の推移図：FAS(008 試験 Part 2)



Lsmean(cLDA)±95%CI

[5.3.5.3-2 図 3.1.1-16 より引用]

2.7.3.3.2.1.1.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

主要評価項目である 12 週時の平均排尿回数のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-15 に、平均排尿回数のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-3 に示す。

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-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 $p < 0.0001$)。4 週時の 50 及び 100 mg 群で平均排尿回数のベースラインからの変化量は-1.22 及び-1.25 回であり、プラセボ群の-0.59 回に対して統計学的に有意な減少が認められた(いずれも $p < 0.0001$) (付録表 2.7.3.6-5)。平均排尿回数の減少は 12 週時まで維持された。

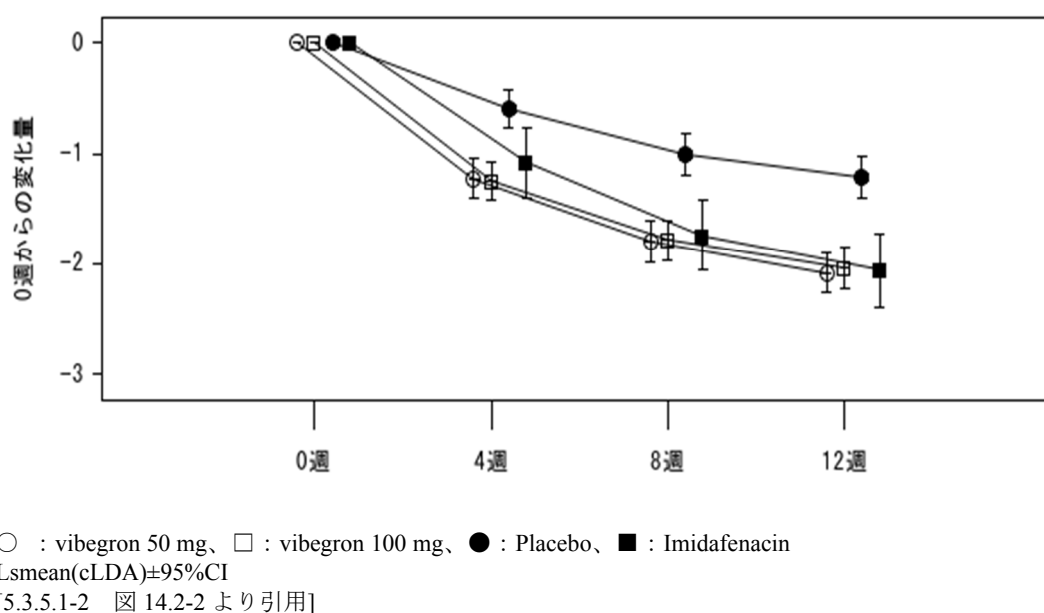
PPS での結果は FAS と同様であった(付録表 2.7.3.6-6)。

表 2.7.3.3-15 12 週時の 1 日平均排尿回数の変化量：FAS(T301 試験)

投与群	1日平均排尿回数の算出値						1日平均排尿回数の 12週における0週からの変化量				
	0週			12週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	370	11.13	2.37	360	9.07	2.39	-2.00	-2.09	1.84	-2.08	(-2.27, -1.89)
vibegron 100 mg	368	11.08	2.25	355	9.08	2.40	-2.00	-2.02	1.92	-2.03	(-2.22, -1.84)
placebo	369	11.20	2.40	354	9.98	2.42	-1.33	-1.24	2.05	-1.21	(-1.40, -1.03)
imidafenacin	117	11.21	2.17	112	9.16	2.02	-2.33	-2.07	1.88	-2.06	(-2.39, -1.73)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg	-0.86						(-1.12, -0.60)				0.0000
vibegron 100 mg	-0.81						(-1.07, -0.55)				0.0000

[5.3.5.1-2 表 11.4-1 を一部改変]

図 2.7.3.3-3 1 日平均排尿回数の推移図：FAS(T301 試験)



2.7.3.3.2.1.2 1 日平均尿意切迫感回数の変化量

2.7.3.3.2.1.2.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

Part 1 ベース試験及び Part 2 ベース試験における最終評価時の平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.3-16 及び表 2.7.3.3-17 に、ベースラインからの平均尿意切迫感回数の変化量の推移を図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-5 に示す。

Part 1 ベース試験における 8 週時の平均尿意切迫感回数の変化量は、3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用及びプラセボ群で-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 $p = 0.0067$)。また、100 mg 群の変化量は 50 mg 群に比べ数値的に大きかった。すべての群で 1 週時から平均尿意切迫感回数の減少が認められ、4 週時には更に減少し 50 mg 併用群を除き 8 週時まで安定して推移した。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(付録表 2.7.3.6-7)。また、日本人集団の有効性結果について平均尿意切迫感回数の 8 週時のベースラインからの変化量は、50 及び 100 mg 群でプラセボ群よりも数値的に上回る改善を示し、全体集団と同様の傾向が認められた(付録表 2.7.3.6-8)。

Part 2 ベース試験における 4 週時の平均尿意切迫感回数の変化量は、100 mg、トルテロジン、100 mg 併用及びプラセボ群で-2.54、-1.54、-2.81 及び-2.30 回であり、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 併用群でトルテロジン群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p < 0.001$)。一方、100 mg 併用群では 100 mg 群に比べて、平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量に統計学的に有意な減少は認められなかった($p = 0.3995$)。100 mg 及び 100 mg 併用群は 1 週時からプラセボ群を上回る減少を示し、プラセボとの差は 4 週時まで減弱しなかった。

表 2.7.3.3-16 8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量 : FAS (008 試験 Part 1)

1 日平均尿意切迫感回数(回)											
投与群	算出値						8 週における 0 週からの変化量				
	0 週			8 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	141	6.52	4.37	131	4.99	3.77	-1.26	-1.57	3.28	-1.59	(-2.07, -1.11)
vibegron 3 mg	144	6.49	3.66	139	4.68	4.16	-1.93	-1.69	2.65	-1.77	(-2.24, -1.30)
vibegron 15 mg	131	6.93	4.69	125	4.42	4.40	-2.17	-2.35	2.50	-2.27	(-2.76, -1.78)
vibegron 50 mg	148	6.43	4.22	141	3.71	3.76	-1.97	-2.36	2.35	-2.36	(-2.82, -1.89)
vibegron 100 mg	148	7.34	4.14	140	4.22	4.36	-2.71	-2.98	2.84	-2.83	(-3.30, -2.37)
tolterodine ER 4 mg	134	6.39	3.78	124	3.91	3.65	-2.01	-2.52	2.73	-2.53	(-3.03, -2.04)
vibegron 50 mg 併用	134	6.84	3.96	124	3.94	4.52	-2.46	-2.84	3.70	-2.73	(-3.22, -2.24)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-0.18			(-0.84, 0.49)			0.5982	
vibegron 15 mg				-0.67			(-1.35, 0.01)			0.0522	
vibegron 50 mg				-0.76			(-1.43, -0.10)			0.0235	
vibegron 100 mg				-1.24			(-1.90, -0.58)			0.0003	
tolterodine ER 4 mg				-0.94			(-1.62, -0.26)			0.0067	

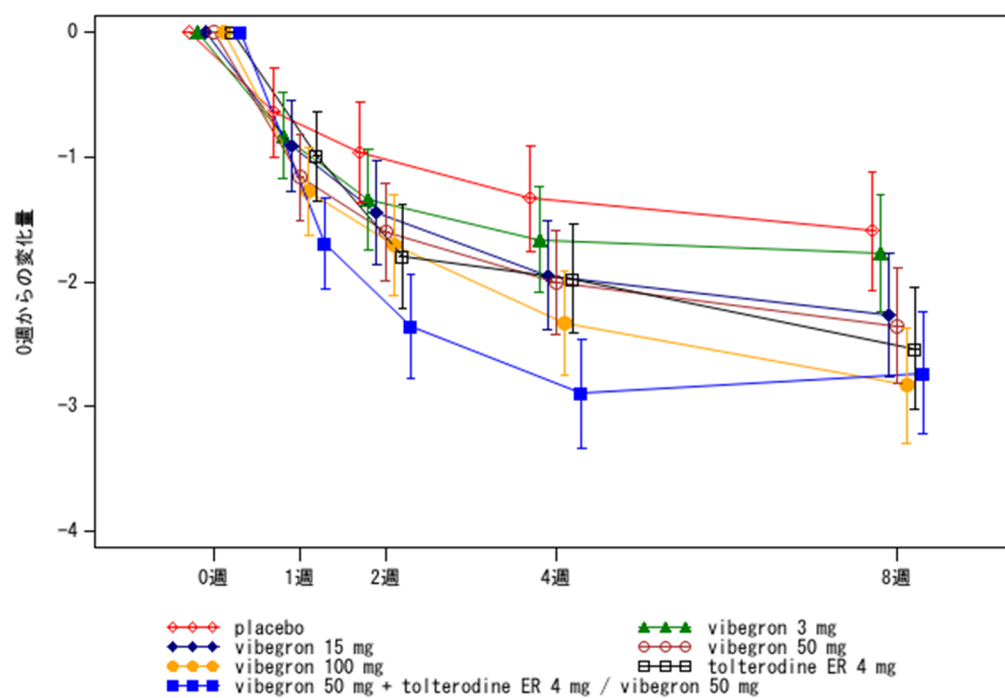
[5.3.5.3-2 表 3.1.1-5 を一部改変]

表 2.7.3.3-17 4 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量：FAS (008 試験 Part 2)

投与群	1 日平均尿意切迫感回数(回)										
	算出値						4 週における 0 週からの変化量				
	0 週			4 週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
placebo	63	7.24	3.69	56	5.02	3.62	-1.86	-2.35	2.44	-2.30	(-2.91, -1.69)
vibegron 100 mg	111	6.53	3.77	105	3.95	3.68	-2.29	-2.52	2.67	-2.54	(-2.99, -2.09)
tolterodine ER 4 mg	122	6.68	3.71	120	5.16	4.15	-1.71	-1.56	2.16	-1.54	(-1.96, -1.11)
vibegron 100 mg 併用	110	6.13	3.14	108	3.36	3.16	-2.38	-2.68	2.44	-2.81	(-3.25, -2.36)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI				p-value
vibegron 100 mg	-0.24						(-0.99, 0.51)				0.5302
tolterodine ER 4 mg	0.76						(0.03, 1.50)				0.0420
併用とそれぞれの成分との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI				p-value
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg	-0.27						(-0.89, 0.36)				0.3995
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg	-1.27						(-1.88, -0.66)				0.0000

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-6 を一部改変]

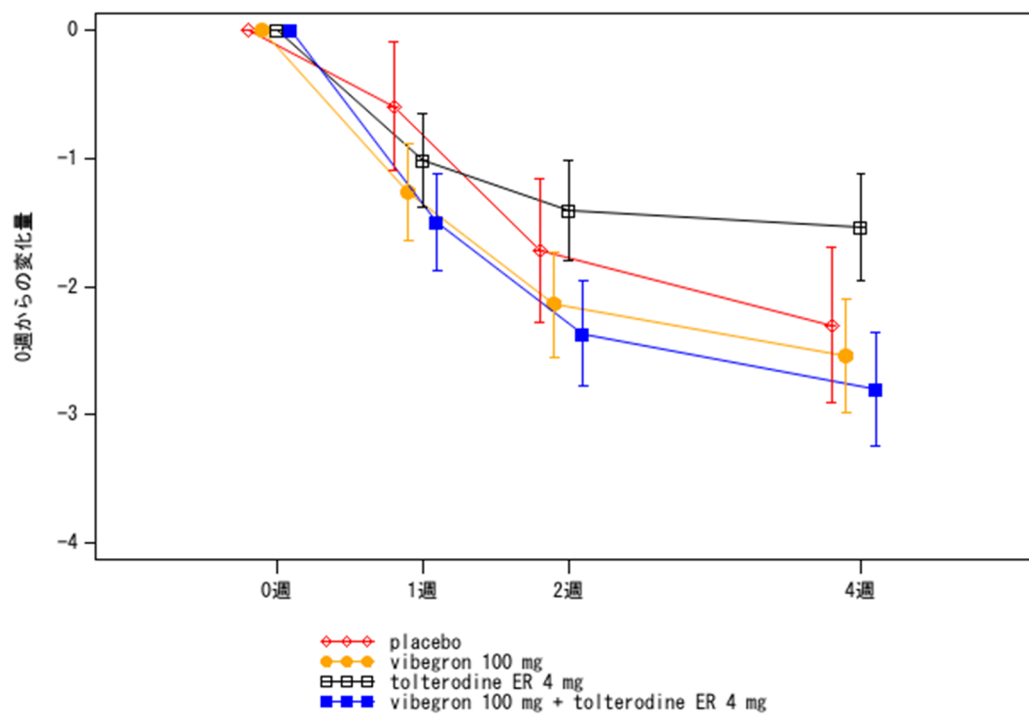
図 2.7.3.3-4 1 日平均尿意切迫感回数の推移図：FAS(008 試験 Part 1)



Lsmean(cLDA)±95%CI

[5.3.5.3-2 図 3.1.1-17 より引用]

図 2.7.3.3-5 1 日平均尿意切迫感回数の推移図：FAS(008 試験 Part 2)



Lsmean(cLDA)±95%CI

[5.3.5.3-2 図 3.1.1-18 より引用]

2.7.3.3.2.1.2.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

12 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を表 2.7.3.3-18 に、平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-6 に示す。

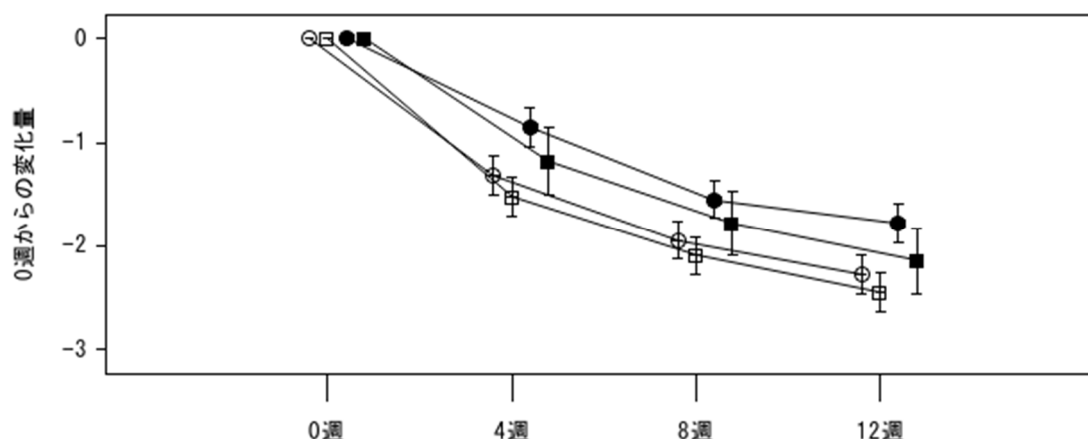
12 週時の平均尿意切迫感回数の変化量は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群で-2.28、-2.44、-2.15 及び-1.77 回であり、50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0001$ 及び $p < 0.0001$)。また、100 mg 群の変化量は 50 mg 群に比べ数値的に大きかった。4 週時の 50 及び 100 mg 群の平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量は-1.32 及び-1.52 回であり、プラセボ群の-1.17 回に対して統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0004$ 及び $p < 0.0001$) (付録表 2.7.3.6-9)。平均尿意切迫感回数は 12 週時まで減少した。

表 2.7.3.3-18 12 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量 : FAS(T301 試験)

投与群	算出値						12週における0週からの変化量				
	0週			12週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<1日平均尿意切迫感回数(回)>											
vibegron 50 mg	370	3.70	2.08	360	1.46	1.87	-2.00	-2.27	2.02	-2.28	(-2.46, -2.09)
vibegron 100 mg	368	3.77	2.25	355	1.31	1.91	-2.33	-2.48	2.16	-2.44	(-2.63, -2.25)
placebo	369	3.77	2.23	354	1.99	2.29	-1.67	-1.81	2.01	-1.77	(-1.96, -1.58)
imidafenacin	117	3.54	1.91	112	1.55	2.04	-2.00	-2.02	1.86	-2.15	(-2.47, -1.82)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 50 mg				-0.51			(-0.76, -0.25)			0.0001	
vibegron 100 mg				-0.67			(-0.93, -0.42)			0.0000	

[5.3.5.1-2 表 11.4-2 より一部改変]

図 2.7.3.3-6 1 日平均尿意切迫感回数の推移図：FAS(T301 試験)



○ : vibegron 50 mg、□ : vibegron 100 mg、● : Placebo、■ : Imidafenacin
 Lsmean(cLDA)±95%CI
 [5.3.5.1-2 図 14.2-2 より引用]

2.7.3.3.2.1.3 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量

2.7.3.3.2.1.3.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

Part 1 ベース試験及び Part 2 ベース試験における最終評価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をそれぞれ表 2.7.3.3-19 及び表 2.7.3.3-20 に、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を図 2.7.3.3-7 及び図 2.7.3.3-8 に示す。

Part 1 ベース試験における 8 週時の平均切迫性尿失禁回数の変化量は、3、15、50、100 mg、トルテロジン、50 mg 併用及びプラセボ群で-1.38、-1.67、-1.80、-1.79、-1.54、-1.57 及び-1.11 回であり、15、50、100 mg、トルテロジン群でプラセボ群に比べて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 $p = 0.0212$)。すべての群で 1 週時から平均切迫性尿失禁回数の減少が認められ、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 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 $p = 0.03555$)(付録表 2.7.3.6-10)。また、日本人集団の有効性結果について、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量は、50 及び 100 mg 群でプラセボ群よりも数値的に上回る改善を示し、全体集団と同様の傾向が認められた(付録表 2.7.3.6-11)。

Part 2 ベース試験における 4 週時の平均切迫性尿失禁回数の変化量は、100 mg、トルテロジン、100 mg 併用及びプラセボ群で-1.54、-1.25、-1.70 及び-1.33 回であり、100 mg 及び 100 mg 併用群でプラセボ群に比べ数値的に上回る減少が認められた。100 mg 併用群では、トルテロジン群に比べ統計学的に有意な減少が認められたが($p = 0.0333$)、100 mg 群に比べ数値的に上回る変化量を示したものの統計学的に有意な減少は認められなかった($p = 0.4858$)。100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群では 1 週時からプラセボ群を上回る減少を示し、100 mg 及び 100 mg 併用群ではプラセボ群との差は 4 週時まで減弱しなかった。

表 2.7.3.3-19 8 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 1)

1日平均切迫性尿失禁回数(回) (0週が0でない被験者)											
投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
placebo	131	2.85	2.66	124	1.59	2.41	-1.01	-1.21	1.74	-1.11	(-1.37, -0.85)
vibegron 3 mg	125	2.48	1.96	122	1.13	1.62	-1.07	-1.25	1.38	-1.38	(-1.64, -1.11)
vibegron 15 mg	120	2.73	2.25	115	1.04	2.01	-1.33	-1.69	1.59	-1.67	(-1.94, -1.40)
vibegron 50 mg	132	2.62	2.07	126	0.81	1.13	-1.33	-1.78	1.74	-1.80	(-2.06, -1.54)
vibegron 100 mg	135	2.72	2.41	129	0.77	1.67	-1.57	-1.89	1.96	-1.79	(-2.05, -1.54)
tolterodine ER 4 mg	117	2.47	2.14	108	1.02	2.05	-1.29	-1.48	1.53	-1.54	(-1.82, -1.27)
vibegron 50 mg 併用	123	2.49	1.92	113	0.98	1.91	-1.29	-1.55	2.02	-1.57	(-1.84, -1.30)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-0.27			(-0.63, 0.09)			0.1436	
vibegron 15 mg				-0.56			(-0.92, -0.19)			0.0028	
vibegron 50 mg				-0.69			(-1.05, -0.34)			0.0001	
vibegron 100 mg				-0.68			(-1.04, -0.33)			0.0002	
tolterodine ER 4 mg				-0.43			(-0.80, -0.06)			0.0212	

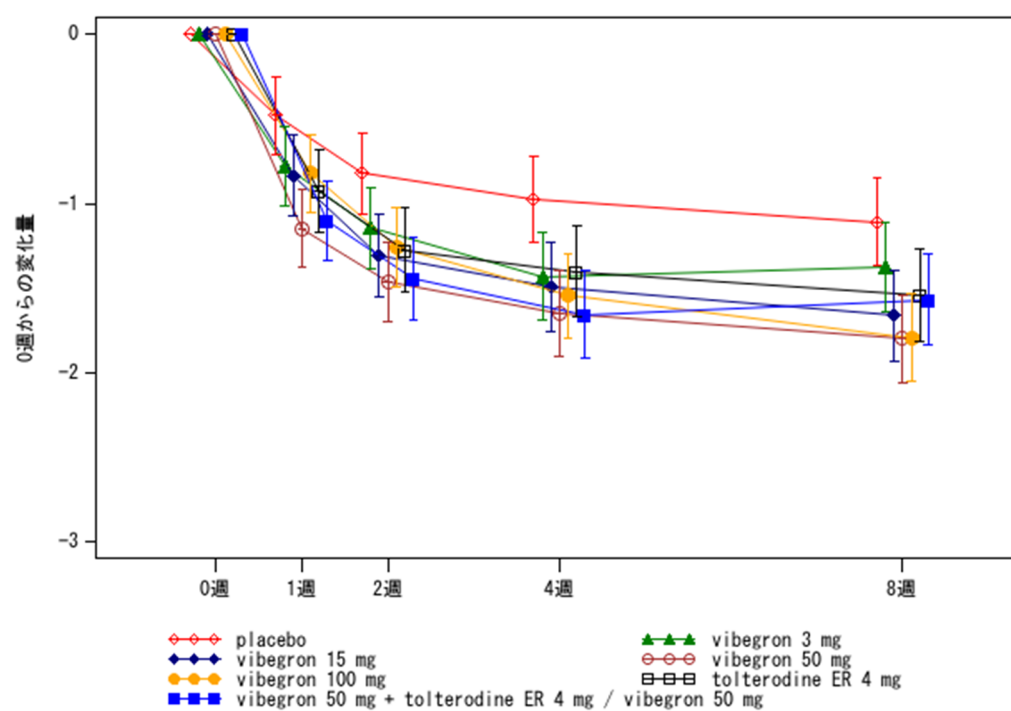
[5.3.5.3-2 表 3.1.1-7 より一部改変]

表 2.7.3.3-20 4 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量：FAS(008 試験 Part 2)

投与群	1日平均切迫性尿失禁回数(回) (0週が0でない被験者)										
	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
placebo	56	3.29	2.57	49	2.07	2.75	-1.17	-1.41	1.90	-1.33	(-1.75, -0.90)
vibegron 100 mg	101	2.81	2.43	96	1.31	2.45	-1.33	-1.53	1.66	-1.54	(-1.85, -1.23)
tolterodine ER 4 mg	114	3.00	2.46	113	1.71	2.62	-1.20	-1.29	1.77	-1.25	(-1.54, -0.96)
vibegron 100 mg 併用	103	2.44	2.06	101	0.84	1.71	-1.29	-1.55	1.25	-1.70	(-2.00, -1.39)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-0.22			(-0.74, 0.30)			0.4140	
tolterodine ER 4 mg				0.08			(-0.43, 0.59)			0.7581	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.15			(-0.58, 0.28)			0.4858	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-0.45			(-0.86, -0.04)			0.0333	

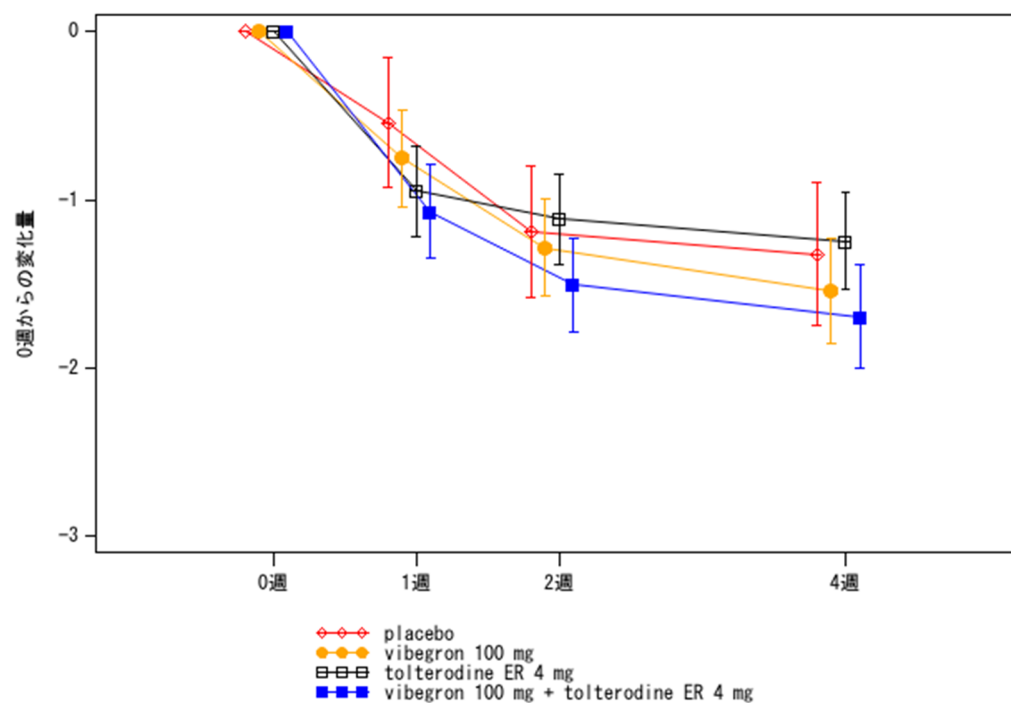
[5.3.5.3-2 表 3.1.1-8 より一部改変]

図 2.7.3.3-7 1 日平均切迫性尿失禁回数の推移図：FAS(008 試験 Part 1)

Lsmean(cLDA) $\pm$ 95%CI

[5.3.5.3-2 図 3.1.1-19 より引用]

図 2.7.3.3-8 1 日平均切迫性尿失禁回数の推移図：FAS(008 試験 Part 2)

Lsmean(cLDA) $\pm$ 95%CI

[5.3.5.3-2 図 3.1.1-20 より引用]

2.7.3.3.2.1.3.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

12 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を表 2.7.3.3-21 に、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を図 2.7.3.3-9 に示す。

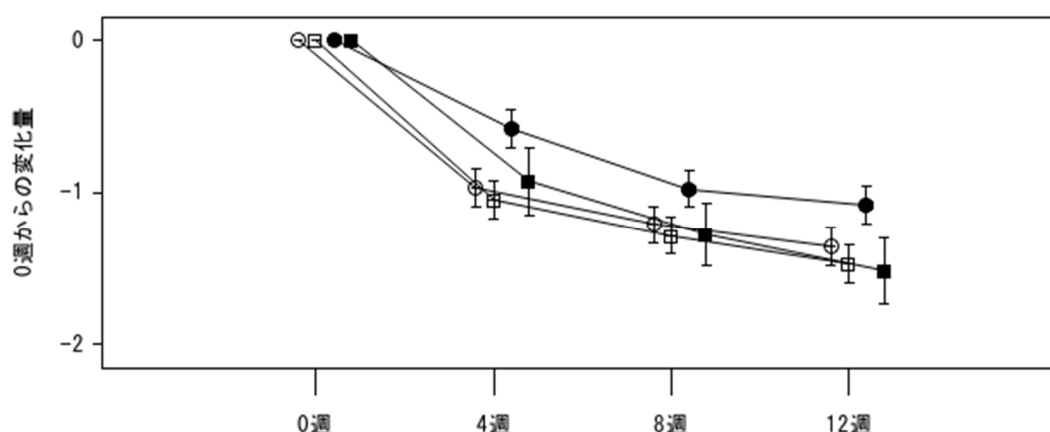
12 週時の平均切迫性尿失禁回数の変化量は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群で -1.35、-1.47、-1.51 及び -1.08 回であり、50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0015$ 及び $p < 0.0001$)。また、100 mg 群の変化量は 50 mg 群に比べ数値的に大きかった。4 週時で 50 及び 100 mg 群の平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は -0.97 及び -1.05 回であり、プラセボ群の -0.93 回に対して統計学的に有意な減少が認められた(いずれも $p < 0.0001$)(付録表 2.7.3.6-12)。平均切迫性尿失禁回数は 12 週時まで安定して推移した。

表 2.7.3.3-21 12 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量：FAS(T301 試験)

投与群	算出値						12週における0週からの変化量				
	0週			12週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<1日平均切迫性尿失禁回数(回)>(0週が0でない被験者)											
vibegron 50 mg	329	1.97	1.48	321	0.59	1.29	-1.00	-1.37	1.49	-1.35	(-1.48, -1.23)
vibegron 100 mg	327	1.86	1.31	315	0.43	0.80	-1.33	-1.43	1.32	-1.47	(-1.60, -1.34)
placebo	333	1.88	1.33	319	0.82	1.37	-1.00	-1.09	1.24	-1.08	(-1.21, -0.96)
imidafenacin	102	2.15	1.44	97	0.53	1.15	-1.33	-1.63	1.31	-1.51	(-1.73, -1.29)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI				p-value	
vibegron 50 mg				-0.27		(-0.44, -0.10)				0.0015	
vibegron 100 mg				-0.39		(-0.55, -0.22)				0.0000	

[5.3.5.1-2 表 11.4-2 を一部改変]

図 2.7.3.3-9 1 日平均切迫性尿失禁回数の推移図：FAS(T301 試験)



○ : vibegron 50 mg、□ : vibegron 100 mg、● : Placebo、■ : Imidafenacin

Lsmean(cLDA)±95%

[5.3.5.1-2 図 14.2-2 より引用]

2.7.3.3.2.1.4 その他排尿パラメータの変化量

2.7.3.3.2.1.4.1 後期第Ⅱ相国際共同試験(008 試験)

Part 1 ベース試験及びPart 2 ベース試験の最終評価時のその他排尿パラメータ(平均尿失禁回数、平均 1 回排尿量)の変化量をそれぞれ表 2.7.3.3-22 及び表 2.7.3.3-23 に示す。

Part 1 ベース試験における 8 週時の平均尿失禁回数の変化量は、15、50、100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な差が認められた($p = 0.0237$ 、 $p = 0.0156$ 及び $p = 0.0065$)。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($p = 0.0002$ 及び $p = 0.0204$)(付録表 2.7.3.6-13)。また、日本人集団の有効性結果について、平均尿失禁回数の 8 週時のベースラインからの変化量は、50 及び 100 mg 群でプラセボ群よりも数値的に上回る改善を示し、全体集団と同様の傾向が認められた(付録表 2.7.3.6-14)。平均 1 回排尿量は 3、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増加が認められた($p = 0.0321$ 、 $p = 0.0002$ 、 $p = 0.0001$ 、 $p = 0.0019$ 及び $p = 0.0001$)。4 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増加が認められた($p = 0.0001$ 及び $p = 0.0016$)(付録表 2.7.3.6-13)。Part 2 ベース試験における 4 週時の平均尿失禁回数の変化量は、100 mg 群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は認められなかったが($p = 0.1437$ 及び $p = 0.7716$)、100 mg 併用群ではトルテロジン群に比べ統計学的に有意な減少が認められた($p = 0.0432$)。平均 1 回排尿量は 100 mg 群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増加は認められなかったが($p = 0.1427$ 及び $p = 0.1407$)、100 mg 併用群では 100 mg 群及びトルテロジン群に比べ統計学的に有意な増加が認められた($p = 0.0257$ 及び $p = 0.0206$)。

表 2.7.3.3-22 8 週時のその他排尿パラメータの変化量：FAS(008 試験 Part 1) (1/2)

1日平均尿失禁回数(回) (0週が0でない被験者)											
投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	133	3.28	3.21	126	1.75	2.56	-1.17	-1.50	1.97	-1.39	(-1.68, -1.10)
vibegron 3 mg	126	2.82	2.12	123	1.28	1.70	-1.29	-1.43	1.52	-1.56	(-1.85, -1.27)
vibegron 15 mg	121	3.06	2.47	116	1.21	2.19	-1.48	-1.84	1.65	-1.85	(-2.15, -1.56)
vibegron 50 mg	135	3.09	3.58	128	0.95	1.36	-1.43	-1.88	1.80	-1.87	(-2.16, -1.59)
vibegron 100 mg	139	3.11	2.80	133	1.03	1.97	-1.60	-2.03	2.34	-1.93	(-2.21, -1.65)
tolterodine ER 4 mg	120	2.71	2.37	111	1.17	2.24	-1.33	-1.58	1.46	-1.69	(-1.99, -1.39)
vibegron 50 mg 併用	123	2.88	2.43	113	1.11	2.20	-1.46	-1.85	2.39	-1.83	(-2.13, -1.53)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-0.17			(-0.56, 0.23)			0.4073	
vibegron 15 mg				-0.46			(-0.86, -0.06)			0.0237	
vibegron 50 mg				-0.48			(-0.87, -0.09)			0.0156	
vibegron 100 mg				-0.54			(-0.93, -0.15)			0.0065	
tolterodine ER 4 mg				-0.30			(-0.70, 0.11)			0.1493	

表 2.7.3.3-22 8 週時のその他排尿パラメータの変化量：FAS(008 試験 Part 1) (2/2)

平均1回排尿量(mL)											
投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	140	185.43	83.82	121	187.38	72.38	3.94	1.98	65.91	4.03	(-6.53, 14.59)
vibegron 3 mg	143	177.64	65.39	133	199.32	71.67	20.30	21.36	62.11	20.02	(9.85, 30.19)
vibegron 15 mg	130	182.52	66.04	119	212.02	90.50	26.66	31.58	56.43	32.26	(21.50, 43.01)
vibegron 50 mg	145	179.31	72.75	128	215.48	96.98	29.16	32.51	65.32	33.08	(22.81, 43.35)
vibegron 100 mg	146	180.03	68.33	129	205.73	87.90	18.23	26.93	62.16	27.39	(17.11, 37.66)
tolterodine ER 4 mg	130	178.16	63.38	115	215.20	77.45	27.94	37.35	55.91	34.80	(23.91, 45.69)
vibegron 50 mg 併用	132	176.10	65.17	115	209.60	77.01	26.51	31.34	59.77	29.86	(19.04, 40.69)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				15.99			(1.37, 30.62)			0.0321	
vibegron 15 mg				28.23			(13.20, 43.26)			0.0002	
vibegron 50 mg				29.05			(14.36, 43.74)			0.0001	
vibegron 100 mg				23.36			(8.66, 38.06)			0.0019	
tolterodine ER 4 mg				30.77			(15.64, 45.91)			0.0001	

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-9 を一部改変]

表 2.7.3.3-23 4 週時のその他排尿パラメータの変化量：FAS(008 試験 Part 2) (1/2)

1日平均尿失禁回数(回) (0週が0でない被験者)											
投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
placebo	58	3.85	3.46	51	2.53	3.30	-1.43	-1.56	1.81	-1.39	(-1.81, -0.96)
vibegron 100 mg	103	3.14	2.80	98	1.42	2.59	-1.35	-1.75	1.87	-1.77	(-2.09, -1.46)
tolterodine ER 4 mg	115	3.40	2.92	114	1.90	2.75	-1.28	-1.51	1.83	-1.46	(-1.76, -1.16)
vibegron 100 mg 併用	104	2.77	2.43	102	1.01	1.89	-1.40	-1.71	1.39	-1.89	(-2.20, -1.58)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-0.39			(-0.91, 0.13)			0.1437	
tolterodine ER 4 mg				-0.08			(-0.58, 0.43)			0.7716	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.12			(-0.55, 0.31)			0.5941	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-0.43			(-0.84, -0.01)			0.0432	

表 2.7.3.3-23 4 週時のその他排尿パラメータの変化量：FAS(008 試験 Part 2) (2/2)

投与群	平均1回排尿量(mL)										
	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
placebo	63	201.87	90.88	55	201.82	86.06	0.39	-1.42	52.56	0.61	(-18.44, 19.66)
vibegron 100 mg	111	164.16	56.81	102	185.55	70.86	19.98	19.19	51.92	18.24	(4.31, 32.17)
tolterodine ER 4 mg	121	183.04	71.74	114	203.27	100.77	9.11	17.51	74.09	18.00	(4.83, 31.18)
vibegron 100 mg 併用	109	176.49	70.02	104	213.87	119.18	22.22	41.11	91.44	40.60	(26.77, 54.42)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				17.63			(-5.97, 41.23)			0.1427	
tolterodine ER 4 mg				17.39			(-5.77, 40.56)			0.1407	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				22.35			(2.73, 41.98)			0.0257	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				22.59			(3.49, 41.69)			0.0206	

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-10 を一部改変]

2.7.3.3.2.1.4.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

12 週時のその他排尿パラメータ(平均尿失禁回数、夜間平均排尿回数及び平均 1 回排尿量)の変化量を表 2.7.3.3-24 に示す。

12 週時の平均尿失禁回数の変化量は、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($p = 0.0015$ 及び $p < 0.0001$)。100 mg 群の変化量は 50 mg 群に比べ数値的に大きかった。4 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(いずれも $p < 0.0001$)(付録表 2.7.3.6-14)。ベースラインの夜間平均排尿回数が 0 でない被験者の 12 週時の夜間平均排尿回数の変化量は、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($p = 0.0158$ 及び $p = 0.0012$)。100 mg 群の変化量は 50 mg 群に比べ数値的に大きかった。4 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(いずれも $p = 0.0002$)(付録表 2.7.3.6-14)。12 週時の平均 1 回排尿量の変化量は 50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な増加が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。4 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増加が認められた(いずれも $p < 0.0001$)(付録表 2.7.3.6-14)。

表 2.7.3.3-24 12 週時のその他排尿パラメータの変化量：FAS(T301 試験)

投与群	算出値						12週における0週からの変化量				
	0週			12週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
＜1日平均尿失禁回数(回)＞(0週が0でない被験者)											
vibegron 50 mg	329	2.14	1.63	321	0.73	1.53	-1.00	-1.41	1.57	-1.40	(-1.54, -1.26)
vibegron 100 mg	327	2.04	1.54	315	0.53	1.02	-1.33	-1.48	1.42	-1.53	(-1.67, -1.38)
Placeo	333	2.07	1.54	319	0.98	1.55	-1.00	-1.10	1.33	-1.10	(-1.24, -0.96)
imidafenacin	102	2.43	1.79	97	0.82	1.49	-1.33	-1.62	1.66	-1.47	(-1.71, -1.23)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI				p-value	
vibegron 50 mg				-0.30		(-0.49, -0.12)				0.0015	
vibegron 100 mg				-0.43		(-0.61, -0.24)				0.0000	
＜夜間平均排尿回数(回)＞(0週が0でない被験者)											
vibegron 50 mg	312	1.37	0.85	305	0.80	0.77	-0.67	-0.58	0.69	-0.58	(-0.65, -0.51)
vibegron 100 mg	304	1.36	0.85	293	0.74	0.71	-0.67	-0.62	0.70	-0.62	(-0.70, -0.55)
Placeo	313	1.41	0.87	301	0.93	0.80	-0.33	-0.48	0.66	-0.47	(-0.54, -0.40)
imidafenacin	103	1.40	0.84	99	0.78	0.80	-0.67	-0.64	0.76	-0.63	(-0.74, -0.51)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI				p-value	
vibegron 50 mg				-0.11		(-0.21, -0.02)				0.0158	
vibegron 100 mg				-0.16		(-0.25, -0.06)				0.0012	
＜平均1回排尿量(mL)＞											
vibegron 50 mg	370	154.75	45.10	360	187.98	63.00	31.95	33.68	42.22	33.55	(29.53, 37.58)
vibegron 100 mg	368	157.08	45.74	355	186.43	59.70	23.78	29.53	42.51	29.96	(25.90, 34.01)
Placeo	369	157.70	45.16	355	165.89	49.84	6.63	7.76	32.74	7.80	(3.75, 11.84)
imidafenacin	117	158.86	53.07	112	179.64	61.80	17.13	20.74	36.15	20.80	(13.61, 27.99)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI				p-value	
vibegron 50 mg				25.76		(20.05, 31.46)				0.0000	
vibegron 100 mg				22.16		(16.44, 27.89)				0.0000	

[5.3.5.1-2 表 14.2-4 を一部改変]

2.7.3.3.2.1.5 その他の有効性評価

2.7.3.3.2.1.5.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

Part 1 ベース試験及び Part 2 ベース試験における最終評価時のキング健康調査票の QOL スコアの変化量を表 2.7.3.3-25 及び表 2.7.3.3-26 に示す。

Part 1 ベース試験における 8 週時の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・家事の制限、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な改善が認められた。100 mg 群では、個人的な人間関係を除き 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。

Part 2 ベース試験における 4 週時の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においてプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.7.3.3-25 8 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 1) (1/5)

投与群	算出値									
	0週			8週			Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD				
< 全般的健康感 >										
placebo	140	28.57	21.33	129	27.13	17.69	-1.17	20.30	0.69	(-2.26, 3.65)
vibegron 3 mg	144	26.22	21.59	138	22.83	20.37	-3.08	21.24	-3.30	(-6.17, -0.43)
vibegron 15 mg	131	24.62	20.33	126	25.20	16.58	0.80	21.52	0.01	(-2.98, 3.01)
vibegron 50 mg	148	24.32	19.11	141	26.24	18.74	1.42	18.61	0.73	(-2.11, 3.57)
vibegron 100 mg	148	25.17	19.67	140	26.61	20.16	1.25	21.27	1.01	(-1.85, 3.86)
tolterodine ER 4 mg	134	27.05	19.64	127	25.79	18.35	-0.98	17.65	-0.64	(-3.62, 2.34)
vibegron 50 mg 併用	134	25.00	19.87	127	24.61	18.63	-0.20	20.29	-0.54	(-3.52, 2.44)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-3.99		(-7.99, 0.00)			0.0498	
vibegron 15 mg				-0.68		(-4.76, 3.40)			0.7435	
vibegron 50 mg				0.04		(-3.93, 4.01)			0.9850	
vibegron 100 mg				0.31		(-3.67, 4.29)			0.8777	
tolterodine ER 4 mg				-1.33		(-5.41, 2.74)			0.5211	
< 生活への影響 >										
placebo	140	70.71	26.66	129	51.68	30.32	-19.01	27.01	-18.72	(-23.43, -14.00)
vibegron 3 mg	144	72.45	27.97	138	48.79	30.98	-22.95	30.62	-21.70	(-26.28, -17.12)
vibegron 15 mg	131	72.26	27.47	126	48.15	32.54	-23.73	30.47	-22.98	(-27.77, -18.20)
vibegron 50 mg	148	67.12	28.83	141	40.66	29.57	-26.71	30.14	-28.22	(-32.76, -23.69)
vibegron 100 mg	148	69.14	30.39	140	37.62	32.93	-31.67	31.57	-31.65	(-36.21, -27.10)
tolterodine ER 4 mg	134	68.66	29.97	126	45.50	29.99	-22.22	31.27	-23.36	(-28.14, -18.59)
vibegron 50 mg 併用	134	71.14	28.84	127	41.73	31.97	-28.35	29.12	-27.74	(-32.50, -22.99)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-2.98		(-9.44, 3.48)			0.3656	
vibegron 15 mg				-4.27		(-10.88, 2.35)			0.2058	
vibegron 50 mg				-9.51		(-15.94, -3.08)			0.0038	
vibegron 100 mg				-12.94		(-19.38, -6.49)			0.0001	
tolterodine ER 4 mg				-4.65		(-11.25, 1.96)			0.1678	

表 2.7.3.3-25 8 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 1) (2/5)

投与群	算出値									
	0週			8週			Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD				
< 仕事及び家事の制限 >										
placebo	140	54.52	29.24	129	34.75	27.95	-19.40	29.19	-18.37	(-22.66, -14.09)
vibegron 3 mg	144	55.21	31.32	138	31.64	29.68	-22.34	31.68	-21.72	(-25.89, -17.55)
vibegron 15 mg	131	53.05	32.48	126	29.23	28.96	-23.33	28.87	-23.51	(-27.86, -19.16)
vibegron 50 mg	148	50.11	29.58	141	23.76	27.18	-26.12	30.03	-27.92	(-32.04, -23.79)
vibegron 100 mg	148	52.59	31.21	140	25.71	28.30	-26.90	28.60	-26.66	(-30.81, -22.52)
tolterodine ER 4 mg	134	52.49	30.69	127	27.03	26.22	-24.93	27.37	-25.16	(-29.49, -20.82)
vibegron 50 mg 併用	134	50.87	32.14	127	22.70	25.69	-27.56	30.82	-28.10	(-32.43, -23.78)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-3.34		(-9.13, 2.44)			0.2568	
vibegron 15 mg				-5.14		(-11.05, 0.78)			0.0885	
vibegron 50 mg				-9.54		(-15.30, -3.79)			0.0012	
vibegron 100 mg				-8.29		(-14.06, -2.52)			0.0049	
tolterodine ER 4 mg				-6.78		(-12.69, -0.88)			0.0243	
< 身体的活動の制限 >										
placebo	141	52.13	27.74	129	35.66	27.54	-16.93	26.92	-15.88	(-20.05, -11.70)
vibegron 3 mg	144	53.59	30.29	138	32.73	29.00	-20.17	29.49	-19.08	(-23.14, -15.01)
vibegron 15 mg	132	52.90	32.13	126	31.35	30.59	-21.03	29.30	-20.72	(-24.96, -16.48)
vibegron 50 mg	148	46.73	31.69	141	25.65	26.24	-21.28	30.41	-23.52	(-27.55, -19.50)
vibegron 100 mg	148	54.28	31.77	140	28.69	29.04	-25.48	29.48	-23.67	(-27.71, -19.62)
tolterodine ER 4 mg	134	53.11	30.60	127	30.05	26.65	-22.18	27.22	-21.86	(-26.09, -17.63)
vibegron 50 mg 併用	134	47.51	31.96	127	24.15	26.87	-22.31	26.66	-24.40	(-28.61, -20.18)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-3.20		(-8.86, 2.45)			0.2669	
vibegron 15 mg				-4.84		(-10.63, 0.94)			0.1005	
vibegron 50 mg				-7.65		(-13.27, -2.02)			0.0078	
vibegron 100 mg				-7.79		(-13.43, -2.15)			0.0068	
tolterodine ER 4 mg				-5.99		(-11.76, -0.21)			0.0421	

表 2.7.3.3-25 8 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 1) (3/5)

投与群	算出値									
	0週			8週			Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD				
< 社会的活動の制限 >										
placebo	141	29.47	27.79	129	17.74	24.44	-11.97	22.02	-10.95	(-14.26, -7.64)
vibegron 3 mg	144	27.16	28.98	138	15.50	23.44	-10.67	21.41	-11.60	(-14.83, -8.37)
vibegron 15 mg	132	29.88	28.72	126	16.23	23.56	-13.05	24.83	-12.76	(-16.12, -9.39)
vibegron 50 mg	148	26.35	28.68	141	12.96	20.33	-13.36	25.76	-14.02	(-17.22, -10.82)
vibegron 100 mg	148	28.90	30.20	140	14.09	23.04	-13.93	23.15	-13.62	(-16.83, -10.41)
tolterodine ER 4 mg	134	29.89	32.18	127	13.65	22.26	-15.00	26.11	-14.94	(-18.29, -11.59)
vibegron 50 mg 併用	134	26.66	29.80	127	12.51	23.13	-12.64	25.75	-14.17	(-17.51, -10.82)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-0.65		(-5.07, 3.76)			0.7720	
vibegron 15 mg				-1.81		(-6.32, 2.71)			0.4329	
vibegron 50 mg				-3.07		(-7.46, 1.32)			0.1707	
vibegron 100 mg				-2.67		(-7.08, 1.73)			0.2341	
tolterodine ER 4 mg				-3.99		(-8.50, 0.52)			0.0827	
< 個人的な人間関係 >										
placebo	104	21.47	28.13	91	17.22	27.04	-3.41	20.55	-5.62	(-9.57, -1.67)
vibegron 3 mg	98	25.00	31.77	90	11.67	20.67	-10.64	22.78	-11.41	(-15.43, -7.39)
vibegron 15 mg	96	28.99	32.38	87	19.54	29.22	-10.08	24.02	-8.15	(-12.20, -4.11)
vibegron 50 mg	112	25.45	31.95	99	13.30	25.31	-12.85	24.24	-12.34	(-16.15, -8.53)
vibegron 100 mg	105	26.19	31.17	97	14.78	27.42	-10.88	25.47	-9.97	(-13.85, -6.10)
tolterodine ER 4 mg	103	21.36	31.78	97	12.03	20.38	-10.26	23.54	-11.13	(-15.02, -7.24)
vibegron 50 mg 併用	98	25.51	32.92	84	12.10	24.18	-12.85	25.94	-12.54	(-16.65, -8.43)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-5.79		(-11.20, -0.38)			0.0358	
vibegron 15 mg				-2.53		(-7.97, 2.90)			0.3607	
vibegron 50 mg				-6.72		(-11.98, -1.46)			0.0124	
vibegron 100 mg				-4.35		(-9.66, 0.96)			0.1080	
tolterodine ER 4 mg				-5.51		(-10.82, -0.19)			0.0424	

表 2.7.3.3-25 8 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 1) (4/5)

投与群	算出値									
	0週			8週			Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD				
< 心の問題 >										
placebo	140	36.03	28.36	128	21.96	24.25	-14.09	20.36	-13.34	(-16.83, -9.84)
vibegron 3 mg	144	35.80	28.65	137	24.82	28.05	-9.49	22.93	-10.00	(-13.40, -6.60)
vibegron 15 mg	132	34.34	31.32	126	21.08	26.10	-13.84	23.46	-14.09	(-17.62, -10.55)
vibegron 50 mg	148	32.73	28.00	141	18.05	21.19	-15.21	25.70	-16.27	(-19.62, -12.91)
vibegron 100 mg	148	36.41	29.26	140	20.00	24.22	-16.11	26.33	-15.56	(-18.93, -12.18)
tolterodine ER 4 mg	134	36.82	30.90	127	21.52	23.46	-14.96	25.02	-14.61	(-18.13, -11.08)
vibegron 50 mg 併用	134	36.40	28.30	127	21.08	26.44	-14.96	23.73	-14.50	(-18.02, -10.99)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				3.34		(-1.38, 8.05)			0.1655	
vibegron 15 mg				-0.75		(-5.57, 4.07)			0.7603	
vibegron 50 mg				-2.93		(-7.62, 1.76)			0.2202	
vibegron 100 mg				-2.22		(-6.92, 2.48)			0.3536	
tolterodine ER 4 mg				-1.27		(-6.08, 3.54)			0.6043	
< 睡眠及び活力 >										
placebo	141	45.15	28.07	129	34.37	23.18	-10.98	19.38	-11.89	(-15.49, -8.30)
vibegron 3 mg	144	49.07	28.95	137	34.06	27.41	-14.11	25.56	-14.06	(-17.56, -10.55)
vibegron 15 mg	132	48.48	30.02	126	36.51	27.95	-12.43	25.03	-11.99	(-15.64, -8.34)
vibegron 50 mg	148	47.86	27.99	141	31.80	26.04	-15.48	21.05	-16.32	(-19.79, -12.86)
vibegron 100 mg	148	48.99	29.24	140	34.88	27.40	-14.05	23.59	-13.74	(-17.22, -10.26)
tolterodine ER 4 mg	134	49.63	30.14	127	34.12	27.29	-15.49	27.23	-15.05	(-18.68, -11.41)
vibegron 50 mg 併用	134	51.12	29.56	127	33.86	28.56	-16.93	24.31	-16.00	(-19.62, -12.37)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-2.16		(-7.06, 2.74)			0.3865	
vibegron 15 mg				-0.10		(-5.10, 4.90)			0.9692	
vibegron 50 mg				-4.43		(-9.30, 0.44)			0.0744	
vibegron 100 mg				-1.85		(-6.72, 3.03)			0.4578	
tolterodine ER 4 mg				-3.15		(-8.15, 1.84)			0.2158	

表 2.7.3.3-25 8 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 1) (5/5)

投与群	算出値									
	0週			8週						
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Mean	SD	Lsmean	95%CI
< 重症度評価 >										
placebo	141	46.81	23.51	129	34.77	22.87	-12.52	18.53	-11.86	(-14.87, -8.85)
vibegron 3 mg	144	47.45	22.93	138	34.73	23.72	-12.51	20.19	-12.03	(-14.96, -9.10)
vibegron 15 mg	132	46.77	24.23	125	32.69	24.75	-14.08	21.41	-13.84	(-16.91, -10.77)
vibegron 50 mg	148	44.32	23.56	141	29.03	22.53	-15.37	16.58	-16.19	(-19.09, -13.29)
vibegron 100 mg	148	46.86	25.36	140	29.62	24.21	-17.15	21.13	-16.54	(-19.45, -13.62)
tolterodine ER 4 mg	134	41.89	24.53	127	28.61	21.47	-13.18	19.14	-14.54	(-17.59, -11.49)
vibegron 50 mg 併用	134	47.18	25.38	127	29.13	23.51	-16.55	18.95	-16.60	(-19.64, -13.55)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 3 mg				-0.17		(-4.30, 3.95)				0.9342
vibegron 15 mg				-1.98		(-6.20, 2.24)				0.3579
vibegron 50 mg				-4.33		(-8.44, -0.23)				0.0386
vibegron 100 mg				-4.68		(-8.80, -0.57)				0.0259
tolterodine ER 4 mg				-2.68		(-6.90, 1.53)				0.2112

[5.3.5.3-2 表 3.1.3-1 を一部改変]

表 2.7.3.3-26 4 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 2) (1/5)

投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
< 全般的健康感 >											
placebo	63	37.70	17.89	60	34.58	21.14	0.00	-3.39	21.00	0.43	(-3.82, 4.69)
vibegron 100 mg	111	29.95	21.27	107	29.67	19.16	0.00	0.00	17.51	-0.18	(-3.42, 3.07)
tolterodine ER 4 mg	122	28.48	19.90	119	29.62	19.52	0.00	1.05	18.24	0.30	(-2.79, 3.39)
vibegron 100 mg 併用	110	27.73	20.97	107	27.57	17.82	0.00	0.23	19.87	-1.16	(-4.40, 2.08)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-0.61			(-5.79, 4.57)			0.8168	
tolterodine ER 4 mg				-0.14			(-5.22, 4.95)			0.9582	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.99			(-5.37, 3.40)			0.6588	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-1.46			(-5.73, 2.81)			0.5018	
< 生活への影響 >											
placebo	63	77.78	26.77	60	57.78	30.60	-33.33	-19.77	28.45	-17.24	(-23.96, -10.51)
vibegron 100 mg	111	68.17	27.11	107	43.61	30.51	-33.33	-24.30	27.31	-26.58	(-31.67, -21.50)
tolterodine ER 4 mg	122	71.04	26.75	119	49.30	29.06	-33.33	-21.29	27.35	-22.05	(-26.88, -17.21)
vibegron 100 mg 併用	110	74.85	26.40	107	46.73	32.01	-33.33	-27.41	31.33	-26.22	(-31.30, -21.13)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-9.34			(-17.61, -1.08)			0.0269	
tolterodine ER 4 mg				-4.81			(-12.93, 3.31)			0.2448	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				0.36			(-6.64, 7.37)			0.9189	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-4.17			(-10.99, 2.65)			0.2300	

表 2.7.3.3-26 4 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 2) (2/5)

投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<仕事及び家事の制限>											
placebo	63	53.44	30.70	60	40.00	29.46	-16.67	-13.56	27.94	-14.48	(-21.02, -7.94)
vibegron 100 mg	111	52.85	30.80	107	29.75	27.76	-16.67	-22.43	29.77	-24.14	(-29.13, -19.16)
tolterodine ER 4 mg	122	56.42	29.34	119	34.03	29.70	-16.67	-22.41	27.65	-21.71	(-26.46, -16.96)
vibegron 100 mg 併用	110	57.27	30.16	107	32.55	28.90	-16.67	-23.99	31.24	-23.03	(-28.01, -18.04)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-9.66			(-17.61, -1.71)			0.0173	
tolterodine ER 4 mg				-7.23			(-15.03, 0.57)			0.0693	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				1.11			(-5.62, 7.85)			0.7449	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-1.32			(-7.87, 5.24)			0.6934	
<身体的活動の制限>											
placebo	63	56.61	30.90	60	43.61	30.24	0.00	-12.15	23.74	-11.94	(-18.39, -5.50)
vibegron 100 mg	111	53.15	30.86	107	32.71	29.13	-16.67	-20.09	30.61	-21.22	(-26.11, -16.33)
tolterodine ER 4 mg	122	54.64	30.32	119	36.27	30.50	-16.67	-17.79	28.02	-18.20	(-22.85, -13.55)
vibegron 100 mg 併用	110	56.82	32.97	107	35.67	31.43	-16.67	-19.94	27.80	-19.50	(-24.39, -14.61)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-9.28			(-17.16, -1.39)			0.0212	
tolterodine ER 4 mg				-6.26			(-13.99, 1.48)			0.1127	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				1.72			(-4.95, 8.39)			0.6127	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-1.30			(-7.80, 5.20)			0.6943	

表 2.7.3.3-26 4 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 2) (3/5)

投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<社会的活動の制限>											
placebo	63	32.36	26.88	60	26.57	27.56	0.00	-5.56	18.43	-6.04	(-11.32, -0.76)
vibegron 100 mg	111	31.48	32.06	107	17.19	27.22	-11.11	-14.64	24.42	-15.36	(-19.40, -11.31)
tolterodine ER 4 mg	122	30.97	30.11	119	19.05	24.84	-11.11	-11.48	25.68	-12.68	(-16.54, -8.82)
vibegron 100 mg 併用	110	37.73	31.64	107	20.61	23.57	-11.11	-15.99	25.81	-14.19	(-18.24, -10.15)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-9.32			(-15.68, -2.96)			0.0042	
tolterodine ER 4 mg				-6.64			(-12.88, -0.40)			0.0371	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				1.16			(-4.22, 6.54)			0.6707	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-1.51			(-6.75, 3.73)			0.5706	
<個人的な人間関係>											
placebo	49	30.27	32.40	48	21.87	27.54	0.00	-8.14	22.82	-7.27	(-13.45, -1.09)
vibegron 100 mg	75	22.89	31.81	72	12.50	23.53	0.00	-8.70	19.93	-12.17	(-17.22, -7.12)
tolterodine ER 4 mg	82	26.63	29.38	84	18.85	28.55	0.00	-6.98	26.03	-7.95	(-12.77, -3.14)
vibegron 100 mg 併用	78	34.83	30.88	75	18.89	25.75	0.00	-14.08	26.52	-11.57	(-16.55, -6.60)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-4.90			(-12.54, 2.75)			0.2082	
tolterodine ER 4 mg				-0.68			(-8.16, 6.79)			0.8574	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				0.60			(-6.13, 7.33)			0.8615	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-3.62			(-10.14, 2.91)			0.2758	

表 2.7.3.3-26 4 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 2) (4/5)

投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<心の問題>											
placebo	63	44.09	28.99	60	33.70	30.55	-11.11	-10.55	19.18	-8.79	(-14.07, -3.51)
vibegron 100 mg	111	36.94	29.78	107	22.95	26.31	-11.11	-14.23	24.88	-15.23	(-19.24, -11.22)
tolterodine ER 4 mg	122	39.89	31.19	118	28.72	27.88	-11.11	-11.02	22.76	-11.05	(-14.88, -7.22)
vibegron 100 mg 併用	110	40.10	27.92	107	23.68	24.57	-11.11	-15.89	24.14	-16.01	(-20.02, -12.00)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-6.44			(-12.88, -0.01)			0.0497	
tolterodine ER 4 mg				-2.26			(-8.59, 4.07)			0.4831	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.78			(-6.22, 4.67)			0.7795	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-4.96			(-10.28, 0.35)			0.0673	
<睡眠及び活力>											
placebo	63	54.23	29.17	60	45.83	30.93	0.00	-8.47	20.85	-7.57	(-12.69, -2.45)
vibegron 100 mg	111	52.55	27.17	107	40.03	24.96	0.00	-12.31	22.70	-12.37	(-16.26, -8.49)
tolterodine ER 4 mg	122	50.96	30.93	119	37.96	27.70	0.00	-12.18	21.34	-12.94	(-16.64, -9.24)
vibegron 100 mg 併用	110	51.82	26.65	107	33.49	23.51	-16.67	-17.91	24.30	-17.97	(-21.85, -14.08)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-4.80			(-11.05, 1.45)			0.1316	
tolterodine ER 4 mg				-5.37			(-11.50, 0.77)			0.0861	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-5.60			(-10.88, -0.31)			0.0380	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-5.03			(-10.18, 0.12)			0.0555	

表 2.7.3.3-26 4 週時の QOL スコアの変化量 : FAS(008 試験 Part 2) (5/5)

投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<重症度評価>											
placebo	63	47.41	22.40	60	43.03	26.16	-6.67	-5.17	16.23	-4.87	(-9.12, -0.62)
vibegron 100 mg	111	48.11	24.77	107	32.65	23.22	-13.33	-16.01	19.72	-15.67	(-18.87, -12.47)
tolterodine ER 4 mg	122	46.67	23.75	119	35.07	23.60	-6.67	-11.32	15.95	-11.56	(-14.61, -8.52)
vibegron 100 mg 併用	110	47.03	24.45	107	30.97	22.90	-13.33	-15.58	18.81	-15.69	(-18.88, -12.49)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-10.80			(-16.03, -5.57)			0.0001	
tolterodine ER 4 mg				-6.69			(-11.83, -1.56)			0.0107	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.02			(-4.44, 4.40)			0.9937	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-4.12			(-8.43, 0.19)			0.0608	

[5.3.5.3-2 表 3.1.3-2 を一部改変]

2.7.3.3.2.1.5.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

治験終了時のキング健康調査票の QOL スコアの変化量を表 2.7.3.3-27 に示す。

QOL スコアの変化量は、50 mg 群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 群は全般的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。

最終評価時の PGI の結果を表 2.7.3.3-28 に示す。

有効改善(7 段階のうち「1：非常に良くなった」「2：良くなった」又は「3：少し良くなった」のいずれか)の割合は、50、100 mg 及びイミダフェナシン群でそれぞれ 90.8%、91.6%及び 88.0%であり、100 mg 群は 50 mg 群よりも有効改善の割合が高かった。50 及び 100 mg 群はプラセボ群の 76.2%に比べ統計学的に有意な差が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。また、著効改善(「とても良くなった」及び「良くなった」)の割合も、50 mg、100 mg 及びイミダフェナシン群でそれぞれ 59.5%、62.0%及び 57.3%であり、100 mg 群は 50 mg 群よりも著効改善の割合が高かった。50 及び 100 mg 群はプラセボ群の 37.1%に比べ統計学的に有意な差が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。

表 2.7.3.3-27 治験終了時の QOL スコアの変化量：FAS(T301 試験) (1/3)

投与群	算出値						治験終了時(12週又は中止時)における0週からの変化量				
	0週			治験終了時(12週又は中止時)							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
<全般的健康感>											
vibegron 50 mg	368	29.14	18.03	370	25.47	18.72	0.00	-3.67	19.00	-3.71	(-5.54, -1.88)
vibegron 100 mg	368	29.76	17.64	366	26.16	18.88	0.00	-3.48	19.32	-3.22	(-5.06, -1.38)
placebo	369	28.93	17.72	367	27.93	18.48	0.00	-1.09	21.04	-1.20	(-3.04, 0.64)
imidafenacin	117	28.42	18.54	117	25.00	17.98	0.00	-3.42	20.74	-3.85	(-6.98, -0.71)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg				-2.51			(-4.96, -0.05)				0.0459
vibegron 100 mg				-2.02			(-4.48, 0.45)				0.1086
<生活への影響>											
vibegron 50 mg	368	47.64	24.74	370	29.01	24.89	-33.33	-18.75	27.65	-18.76	(-21.21, -16.32)
vibegron 100 mg	368	46.65	23.88	366	28.60	25.08	0.00	-17.94	28.40	-18.69	(-21.14, -16.24)
placebo	369	49.23	25.06	367	37.15	24.22	0.00	-12.17	25.43	-11.23	(-13.68, -8.78)
imidafenacin	117	47.29	22.84	117	30.77	23.63	-33.33	-16.52	24.22	-16.90	(-21.06, -12.73)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg				-7.54			(-10.79, -4.28)				0.0000
vibegron 100 mg				-7.46			(-10.73, -4.20)				0.0000
<仕事及び家事の制限>											
vibegron 50 mg	368	39.54	24.27	370	21.35	22.20	-16.67	-18.30	24.95	-18.74	(-20.96, -16.52)
vibegron 100 mg	368	39.31	23.99	366	22.27	21.75	-16.67	-17.08	25.05	-17.68	(-19.91, -15.45)
placebo	369	42.14	25.42	367	30.47	24.33	-16.67	-11.81	25.10	-10.65	(-12.88, -8.43)
imidafenacin	117	40.74	25.38	117	23.36	20.42	-16.67	-17.38	24.80	-17.21	(-20.96, -13.45)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg				-8.09			(-11.00, -5.17)				0.0000
vibegron 100 mg				-7.02			(-9.95, -4.10)				0.0000

表 2.7.3.3-27 治験終了時の QOL スコアの変化量：FAS(T301 試験) (2/3)

投与群	算出値						治験終了時(12週又は中止時)における0週からの変化量				
	0週			治験終了時(12週又は中止時)			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
< 身体的活動の制限 >											
vibegron 50 mg	368	39.36	26.26	370	23.51	22.98	-16.67	-16.03	24.23	-17.12	(-19.44, -14.81)
vibegron 100 mg	368	41.39	25.98	366	25.64	24.22	-16.67	-15.76	26.04	-15.81	(-18.13, -13.49)
placebo	369	43.00	26.64	367	33.70	25.87	0.00	-9.49	26.74	-8.57	(-10.88, -6.25)
imidafenacin	117	44.02	27.20	117	26.92	23.86	-16.67	-17.09	25.75	-15.76	(-19.69, -11.83)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg				-8.56			(-11.62, -5.50)				0.0000
vibegron 100 mg				-7.25			(-10.32, -4.18)				0.0000
< 社会的活動の制限 >											
vibegron 50 mg	368	20.24	21.26	370	10.78	17.82	0.00	-9.59	18.82	-10.39	(-12.17, -8.61)
vibegron 100 mg	368	22.43	22.02	366	12.17	17.96	-5.56	-10.20	19.92	-9.89	(-11.68, -8.10)
placebo	369	22.10	22.74	367	16.39	21.21	0.00	-5.80	21.03	-5.60	(-7.39, -3.82)
imidafenacin	117	23.93	23.27	117	12.06	18.65	-11.11	-11.87	22.19	-10.73	(-13.73, -7.73)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg				-4.79			(-7.12, -2.46)				0.0001
vibegron 100 mg				-4.29			(-6.62, -1.95)				0.0003
< 個人的な人間関係 >											
vibegron 50 mg	291	8.02	16.22	293	4.21	12.54	0.00	-3.88	13.10	-4.65	(-6.07, -3.23)
vibegron 100 mg	294	10.49	18.59	300	6.17	13.63	0.00	-4.56	15.41	-3.88	(-5.29, -2.48)
placebo	293	9.39	17.50	290	7.07	15.15	0.00	-2.76	15.27	-2.57	(-4.00, -1.15)
imidafenacin	91	11.36	18.41	89	6.18	14.95	0.00	-4.84	14.43	-4.01	(-6.42, -1.61)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg				-2.07			(-3.90, -0.25)				0.0261
vibegron 100 mg				-1.31			(-3.13, 0.50)				0.1569

表 2.7.3.3-27 治験終了時の QOL スコアの変化量：FAS(T301 試験) (3/3)

投与群	算出値						治験終了時(12週又は中止時)における0週からの変化量				
	0週			治験終了時(12週又は中止時)			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
< 心の問題 >											
vibegron 50 mg	368	37.26	23.62	370	21.80	22.37	-11.11	-15.52	22.46	-15.46	(-17.51, -13.41)
vibegron 100 mg	368	36.23	24.42	366	22.31	22.79	-11.11	-13.93	21.72	-14.38	(-16.43, -12.32)
placebo	369	37.55	25.27	366	26.62	23.29	-11.11	-11.11	21.90	-10.84	(-12.89, -8.78)
imidafenacin	117	38.75	27.47	117	22.89	24.38	-11.11	-15.86	26.27	-15.12	(-18.62, -11.62)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg				-4.62			(-7.36, -1.88)				0.0010
vibegron 100 mg				-3.54			(-6.29, -0.80)				0.0115
< 睡眠及び活力 >											
vibegron 50 mg	368	31.39	24.30	370	18.29	21.82	-16.67	-13.18	21.18	-13.52	(-15.42, -11.61)
vibegron 100 mg	368	31.57	24.93	366	18.17	20.72	-16.67	-13.34	21.97	-13.65	(-15.57, -11.74)
placebo	369	32.66	24.92	367	22.12	21.32	0.00	-10.67	21.35	-10.33	(-12.24, -8.42)
imidafenacin	117	34.47	23.24	117	19.09	18.99	-16.67	-15.38	20.89	-14.20	(-17.42, -10.97)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg				-3.18			(-5.69, -0.68)				0.0129
vibegron 100 mg				-3.32			(-5.84, -0.81)				0.0097
< 重症度評価 >											
vibegron 50 mg	368	37.01	18.97	370	22.02	19.08	-13.33	-15.07	17.66	-15.16	(-16.83, -13.49)
vibegron 100 mg	368	36.74	20.41	366	23.02	19.44	-13.33	-13.72	18.04	-13.89	(-15.57, -12.22)
placebo	368	37.48	18.79	367	28.12	19.75	-6.67	-9.47	16.91	-9.31	(-10.99, -7.63)
imidafenacin	117	38.92	21.08	117	24.05	21.21	-13.33	-14.87	18.18	-14.22	(-17.12, -11.32)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg				-5.85			(-8.13, -3.56)				0.0000
vibegron 100 mg				-4.58			(-6.87, -2.29)				0.0001

[5.3.5.1-2 表 14.2-8 を一部改変]

表 2.7.3.3-28 PGI による自覚的改善度の改善割合：FAS(T301 試験)

(a) 有効改善

投与群	被験者数	有効改善被験者数	有効改善割合(%)	有効改善割合(%)の95%CI	placebo群に対する群間比較	
					有効改善割合(%)の群間差の95%CI (vibegron各用量－placebo)	p-value (χ^2 検定)
vibegron 50 mg	370	336	90.8	(87.4, 93.3)	(9.4, 19.9)	0.0000
vibegron 100 mg	368	337	91.6	(88.3, 94.0)	(10.2, 20.6)	0.0000
placebo	369	281	76.2	(71.5, 80.2)	---	---
imidafenacin	117	103	88.0	(80.9, 92.7)	---	---

(b) 著効改善

投与群	被験者数	著効改善被験者数	著効改善割合(%)	著効改善割合(%)の95%CI	placebo群に対する群間比較	
					著効改善割合(%)の群間差の95%CI (vibegron各用量－placebo)	p-value (χ^2 検定)
vibegron 50 mg	370	220	59.5	(54.4, 64.3)	(15.3, 29.4)	0.0000
vibegron 100 mg	368	228	62.0	(56.9, 66.8)	(17.8, 31.8)	0.0000
placebo	369	137	37.1	(32.4, 42.2)	---	---
imidafenacin	117	67	57.3	(48.2, 65.9)	---	---

[5.3.5.1-2 表 14.2-11 を一部改変]

2.7.3.3.2.2 長期投与試験

2.7.3.3.2.2.1 主な排尿パラメータの変化量の推移

2.7.3.3.2.2.1.1 後期第Ⅱ相国際共同試験(008 試験)

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を表 2.7.3.3-29 及び平均排尿回数のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3.3-10 に示す。

52 週時の平均排尿回数の変化量は 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群で-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。

その他の主な排尿パラメータである平均尿意切迫感回数及び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を表 2.7.3.3-30 及び表 2.7.3.3-31 に示す。

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-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、100 mg 群及び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($p = 0.0291$ 及び $p = 0.0004$)。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-2.20、-1.94、-2.00 及び-2.22 回であった。いずれの群も平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数の減少は 52 週時まで減弱しなかった。

表 2.7.3.3-29 52 週時の 1 日平均排尿回数の変化量：FAS(008 試験 延長長期試験)

1日平均排尿回数(回)											
投与群	算出値						延長52週における0週からの変化量				
	0週			延長52週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
vibegron 50 mg	223	11.18	2.61	170	8.71	2.93	-2.43	-2.49	2.67	-2.53	(-2.87, -2.20)
vibegron 100 mg	245	11.60	3.48	186	8.72	3.18	-2.86	-2.96	2.36	-2.77	(-3.08, -2.45)
tolterodine ER 4 mg	240	11.00	2.41	184	8.84	2.73	-1.93	-2.09	2.43	-2.15	(-2.47, -1.83)
vibegron 100 mg 併用	134	11.47	3.25	107	8.29	2.37	-2.93	-3.42	3.01	-3.25	(-3.67, -2.83)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.49			(-1.00, 0.03)			0.0637	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-1.10			(-1.62, -0.58)			0.0000	

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-11 を一部改変]

表 2.7.3.3-30 52 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量：FAS(008 試験 延長長期試験)

1日平均尿意切迫感回数(回)											
投与群	算出値						延長52週における0週からの変化量				
	0週			延長52週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
vibegron 50 mg	223	7.35	3.78	170	4.06	4.31	-3.04	-3.18	3.77	-3.11	(-3.55, -2.67)
vibegron 100 mg	245	7.54	4.27	186	3.89	3.92	-3.19	-3.59	3.15	-3.42	(-3.84, -3.00)
tolterodine ER 4 mg	240	6.94	3.86	184	3.92	3.81	-2.57	-2.89	3.28	-2.94	(-3.36, -2.52)
vibegron 100 mg 併用	134	6.56	3.41	107	2.35	2.69	-3.71	-4.15	2.48	-4.18	(-4.74, -3.63)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.76			(-1.45, -0.08)			0.0291	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-1.24			(-1.93, -0.56)			0.0004	

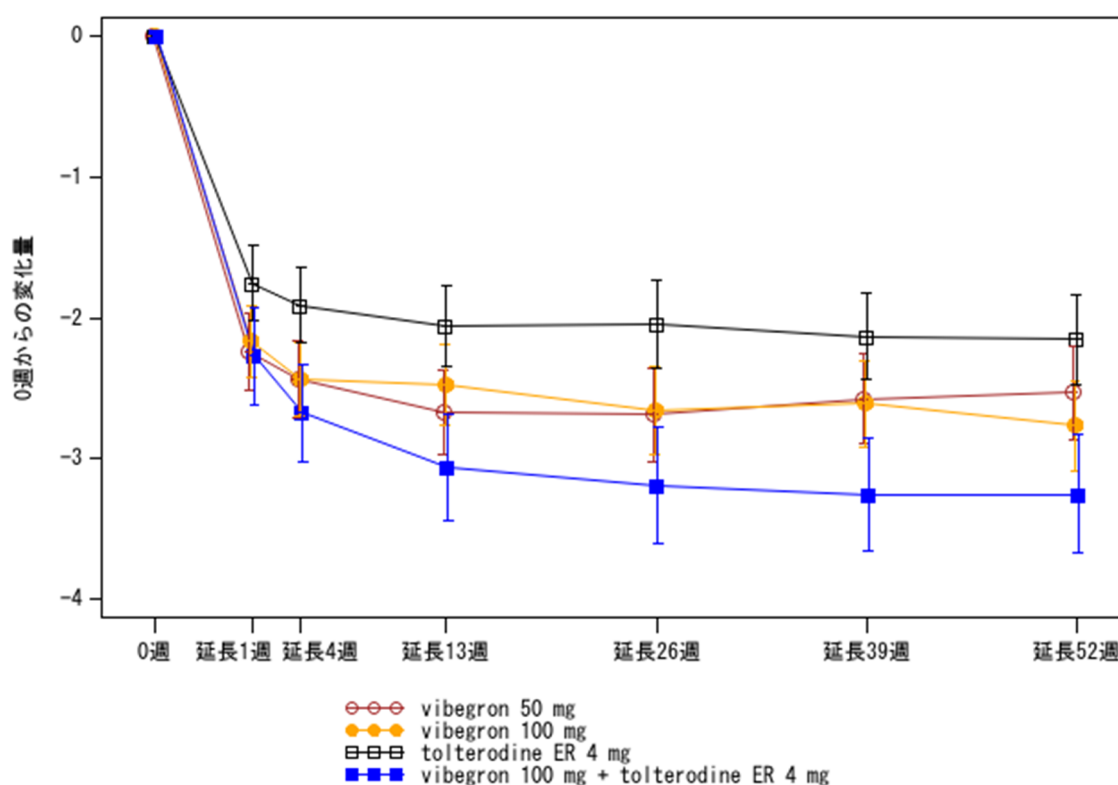
[5.3.5.3-2 表 3.1.1-12 を一部改変]

表 2.7.3.3-31 52 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量：FAS(008 試験 延長長期試験)

1日平均切迫性尿失禁回数(回) (0週が0でない被験者)											
投与群	算出値						延長52週における0週からの変化量				
	0週			延長52週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
vibegron 50 mg	198	2.74	2.10	154	0.65	0.98	-1.68	-2.06	1.95	-2.20	(-2.46, -1.94)
vibegron 100 mg	225	3.01	2.57	167	0.95	2.45	-1.60	-1.90	2.33	-1.94	(-2.19, -1.69)
tolterodine ER 4 mg	221	2.98	2.61	170	0.91	1.94	-1.45	-1.96	1.86	-2.00	(-2.25, -1.75)
vibegron 100 mg 併用	123	2.93	2.33	101	0.63	1.38	-1.90	-2.33	1.99	-2.22	(-2.54, -1.90)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.29			(-0.66, 0.09)				0.1390
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-0.22			(-0.60, 0.16)				0.2479

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-13 を一部改変]

図 2.7.3.3-10 1日平均排尿回数の変化量の推移図：FAS(008 試験 延長長期試験)



Lsmean(cLDA)±95%IC

[5.3.5.3-2 図 3.1.1-21 より引用]

2.7.3.3.2.2.1.2 国内長期投与試験(T302 試験)

主な排尿パラメータ(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 52 週時のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-32 に、排尿パラメータのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-11 に示す。また、52 週時の 8 週からの変化量を表 2.7.3.3-33 に示す。

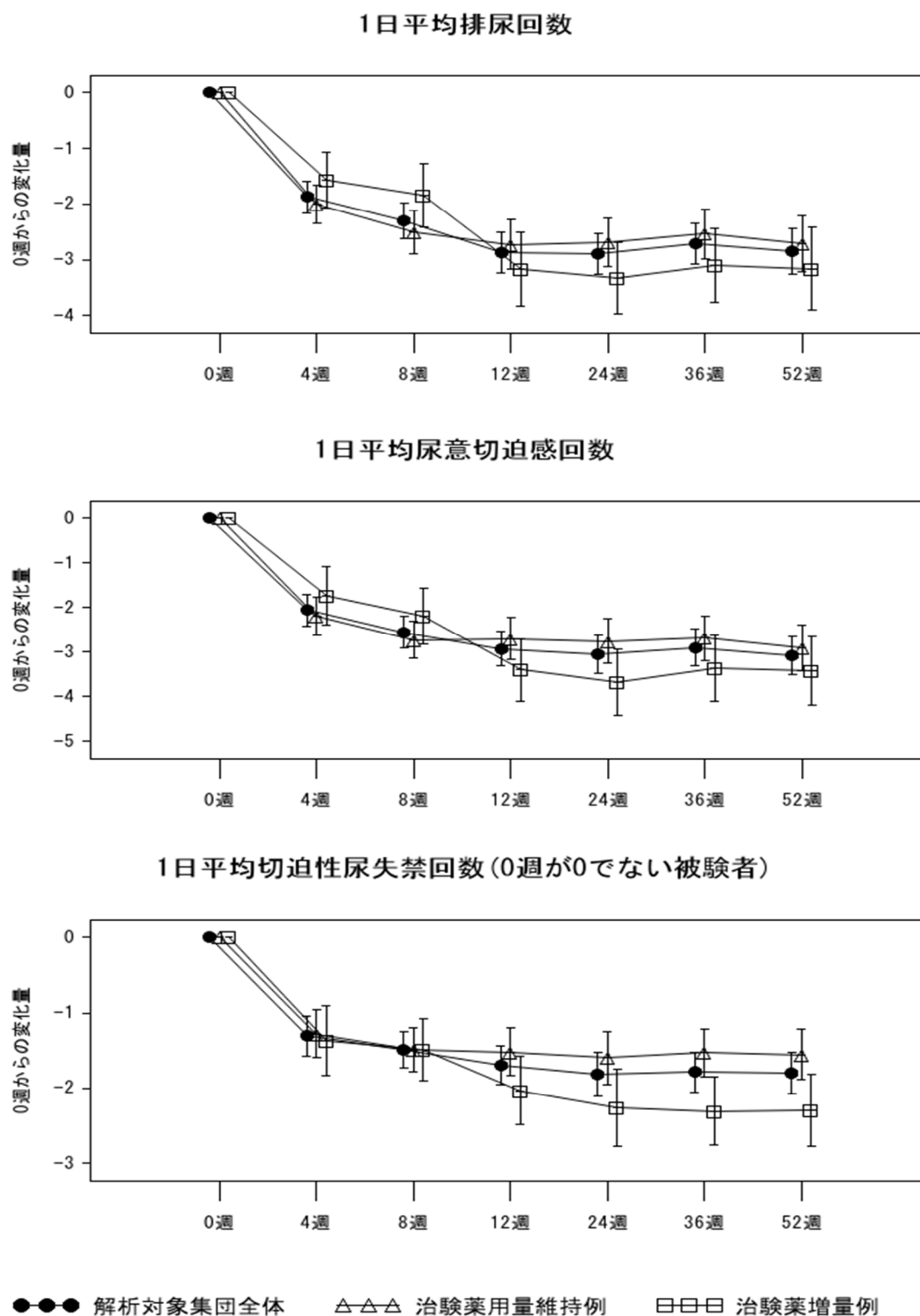
治験薬用量維持例及び治験薬増量例の 52 週時の平均排尿回数の変化量は、-2.71 及び-3.16 回、平均尿意切迫感回数の変化量は-2.91 及び-3.42 回、ベースラインの切迫性尿失禁回数が 0 でない被験者の平均切迫性尿失禁回数の変化量は-1.55 及び-2.29 回であり、ベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。治験薬用量維持例及び治験薬増量例の有効性は、最終評価時の 52 週時まで減弱することなく持続することが示された。また、治験薬増量例については、増量後の排尿パラメータの更なる改善が 12 週時(増量 4 週間後)より認められ、52 週時の 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及び平均切迫性尿失禁回数でそれぞれ -1.31、-1.23 及び-0.80 回であり、増量前と比較して統計学的に有意な減少が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。

表 2.7.3.3-32 52 週時の 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の変化量：FAS (T302 試験)

項目	解析対象	評価時期	算出値			0 週からの変化量				
			n	Mean	SD	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
1 日 平均 排尿回数 (回)	解析対象集団 全体	0 週	166	11.29	2.47	---	---	---	---	---
		52 週	150	8.49	2.56	-2.84	2.70	-2.85	(-3.26, -2.43)	0.0000
	治験薬 用量維持例	0 週	115	10.62	1.88	---	---	---	---	---
		52 週	102	7.92	2.45	-2.63	2.54	-2.71	(-3.21, -2.21)	0.0000
	治験薬増量例	0 週	51	12.78	2.95	---	---	---	---	---
		52 週	48	9.71	2.37	-3.30	2.99	-3.16	(-3.90, -2.41)	0.0000
1 日 平均 尿意切迫感 回数 (回)	解析対象集団 全体	0 週	166	4.33	3.03	---	---	---	---	---
		52 週	150	1.24	1.82	-3.17	2.84	-3.07	(-3.50, -2.64)	0.0000
	治験薬 用量維持例	0 週	115	3.79	2.59	---	---	---	---	---
		52 週	102	0.82	1.16	-3.02	2.66	-2.91	(-3.43, -2.39)	0.0000
	治験薬増量例	0 週	51	5.56	3.57	---	---	---	---	---
		52 週	48	2.14	2.53	-3.49	3.21	-3.42	(-4.20, -2.65)	0.0000
1 日 平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0 週が 0 でない 被験者)	解析対象集団 全体	0 週	138	2.13	1.92	---	---	---	---	---
		52 週	127	0.30	0.65	-1.78	1.66	-1.79	(-2.07, -1.51)	0.0000
	治験薬 用量維持例	0 週	93	1.81	1.39	---	---	---	---	---
		52 週	85	0.22	0.52	-1.54	1.29	-1.55	(-1.88, -1.22)	0.0000
	治験薬増量例	0 週	45	2.79	2.60	---	---	---	---	---
		52 週	42	0.45	0.84	-2.27	2.16	-2.29	(-2.76, -1.81)	0.0000

[5.3.5.2-1 表 14.2-2 を一部改変]

図 2.7.3.3-11 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の変化量の推移図：FAS(T302 試験)



Lsmean(LDA)±95%

[5.3.5.2-1 図 14.2-2 より引用]

表 2.7.3.3-33 52 週時の 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の 8 週からの変化量：FAS(T302 試験)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量				
			n	Mean	SD	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
1日平均 排尿回数 (回)	解析対象集団 全体	0週	166	11.29	2.47	---	---	---	---	---
		52週	150	8.49	2.56	-0.57	1.79	-0.54	(-0.83, -0.26)	0.0003
	治験薬 用量維持例	0週	115	10.62	1.88	---	---	---	---	---
		52週	102	7.92	2.45	-0.19	1.71	-0.19	(-0.52, 0.14)	0.2583
	治験薬増量例	0週	51	12.78	2.95	---	---	---	---	---
		52週	48	9.71	2.37	-1.37	1.71	-1.31	(-1.80, -0.82)	0.0000
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	解析対象集団 全体	0週	166	4.33	3.03	---	---	---	---	---
		52週	150	1.24	1.82	-0.56	1.61	-0.52	(-0.78, -0.26)	0.0001
	治験薬 用量維持例	0週	115	3.79	2.59	---	---	---	---	---
		52週	102	0.82	1.16	-0.23	1.12	-0.19	(-0.49, 0.11)	0.2075
	治験薬増量例	0週	51	5.56	3.57	---	---	---	---	---
		52週	48	2.14	2.53	-1.28	2.19	-1.23	(-1.67, -0.80)	0.0000
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	解析対象集団 全体	0週	138	2.13	1.92	---	---	---	---	---
		52週	127	0.30	0.65	-0.27	0.89	-0.30	(-0.46, -0.14)	0.0003
	治験薬 用量維持例	0週	93	1.81	1.39	---	---	---	---	---
		52週	85	0.22	0.52	-0.01	0.66	-0.06	(-0.24, 0.12)	0.5152
	治験薬増量例	0週	45	2.79	2.60	---	---	---	---	---
		52週	42	0.45	0.84	-0.79	1.06	-0.80	(-1.05, -0.54)	0.0000

[5.3.5.2-1 表 14.2-3 を一部改変]

2.7.3.3.2.2.2 その他の有効性評価

2.7.3.3.2.2.2.1 後期第Ⅱ相国際共同試験(008 試験)

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(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)のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-34 に示す。

50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群のいずれの群もすべてのドメインで改善が認められた。

表 2.7.3.3-34 52 週時の QOL スコア(キング健康調査票)の変化量：FAS(008 試験 延長長期試験) (1/3)

投与群	算出値						延長52週における0週からの変化量				
	0週			延長52週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
< 全般的健康感 >											
vibegron 50 mg	223	24.10	20.94	177	23.59	19.17	0.00	-0.14	22.06	-1.32	(-4.01, 1.37)
vibegron 100 mg	245	26.84	20.79	192	25.65	20.05	0.00	-0.79	21.90	-0.84	(-3.43, 1.74)
tolterodine ER 4 mg	240	27.50	20.04	191	24.74	17.77	0.00	-1.18	19.07	-1.40	(-3.98, 1.18)
vibegron 100 mg併用	133	30.08	20.36	110	26.82	19.95	0.00	-2.52	20.40	-1.69	(-5.07, 1.68)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.85			(-4.94, 3.24)			0.6834	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-0.29			(-4.38, 3.79)			0.8877	
< 生活への影響 >											
vibegron 50 mg	223	76.98	24.47	177	37.29	29.78	-33.33	-39.92	31.59	-39.65	(-43.87, -35.43)
vibegron 100 mg	245	72.93	27.44	192	34.55	29.81	-33.33	-38.39	33.03	-39.66	(-43.71, -35.61)
tolterodine ER 4 mg	240	72.92	25.38	191	37.87	28.66	-33.33	-35.60	30.98	-36.46	(-40.51, -32.41)
vibegron 100 mg併用	133	78.45	25.69	110	36.06	31.00	-33.33	-40.06	33.88	-38.11	(-43.43, -32.78)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				1.55			(-4.96, 8.06)			0.6399	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-1.64			(-8.14, 4.86)			0.6196	
< 仕事及び家事の制限 >											
vibegron 50 mg	223	55.90	31.34	177	20.06	24.51	-33.33	-34.27	34.58	-37.20	(-41.09, -33.30)
vibegron 100 mg	245	57.07	31.79	192	20.23	26.86	-33.33	-36.47	33.49	-36.89	(-40.63, -33.15)
tolterodine ER 4 mg	240	57.57	29.40	191	23.47	25.31	-33.33	-34.82	30.43	-33.63	(-37.37, -29.88)
vibegron 100 mg併用	133	59.52	30.10	110	23.94	25.49	-33.33	-34.10	35.31	-32.70	(-37.54, -27.87)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				4.19			(-1.52, 9.89)			0.1505	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				0.92			(-4.78, 6.62)			0.7506	

表 2.7.3.3-34 52 週時の QOL スコア(キング健康調査票)の変化量 : FAS(008 試験 延長長期試験) (2/3)

投与群	算出値						延長52週における0週からの変化量				
	0週			延長52週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
< 身体的活動の制限 >											
vibegron 50 mg	223	51.72	33.12	177	21.56	25.09	-33.33	-29.94	33.96	-33.07	(-36.91, -29.22)
vibegron 100 mg	246	57.72	32.07	193	23.75	29.00	-33.33	-33.51	34.23	-32.13	(-35.82, -28.45)
tolterodine ER 4 mg	240	54.44	30.40	191	23.30	24.65	-33.33	-30.98	29.89	-31.79	(-35.48, -28.10)
vibegron 100 mg併用	133	58.27	33.12	109	26.91	27.40	-33.33	-30.56	31.28	-28.43	(-33.23, -23.63)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				3.70			(-1.99, 9.39)			0.2020	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				3.36			(-2.33, 9.04)			0.2464	
< 社会的活動の制限 >											
vibegron 50 mg	223	29.62	32.10	177	9.89	19.98	-11.11	-20.90	29.94	-22.63	(-25.75, -19.51)
vibegron 100 mg	246	34.08	31.88	193	11.72	23.78	-11.11	-21.21	28.85	-20.93	(-23.94, -17.93)
tolterodine ER 4 mg	240	30.69	30.32	191	9.57	17.97	-16.67	-19.43	26.96	-21.87	(-24.88, -18.86)
vibegron 100 mg併用	133	37.68	30.40	109	15.55	22.36	-22.22	-22.02	28.32	-18.13	(-21.97, -14.29)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				2.80			(-1.61, 7.21)			0.2125	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				3.74			(-0.66, 8.13)			0.0960	
< 個人的な人間関係 >											
vibegron 50 mg	155	29.57	35.00	118	8.76	19.94	0.00	-20.87	31.98	-20.62	(-24.67, -16.57)
vibegron 100 mg	174	30.46	33.11	127	14.83	29.34	0.00	-13.87	29.46	-14.48	(-18.35, -10.61)
tolterodine ER 4 mg	177	25.05	31.24	140	9.64	18.11	0.00	-14.08	27.83	-17.80	(-21.55, -14.04)
vibegron 100 mg併用	98	35.03	31.52	72	14.81	24.63	0.00	-14.43	30.55	-14.86	(-19.87, -9.85)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.38			(-6.19, 5.43)			0.8981	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				2.94			(-2.79, 8.66)			0.3138	

表 2.7.3.3-34 52 週時の QOL スコア(キング健康調査票)の変化量 : FAS(008 試験 延長長期試験) (3/3)

投与群	算出値						延長52週における0週からの変化量				
	0週			延長52週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<心の問題>											
vibegron 50 mg	223	36.52	29.86	177	15.57	23.52	-11.11	-20.28	27.85	-22.17	(-25.52, -18.82)
vibegron 100 mg	246	38.57	31.00	193	17.90	26.25	-11.11	-18.77	27.89	-20.33	(-23.55, -17.11)
tolterodine ER 4 mg	239	38.21	30.85	191	17.16	23.07	-11.11	-20.48	28.61	-20.72	(-23.94, -17.50)
vibegron 100 mg併用	133	43.86	28.44	109	18.04	23.32	-22.22	-24.69	26.72	-22.97	(-27.16, -18.78)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-2.64			(-7.61, 2.33)			0.2980	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-2.25			(-7.22, 2.72)			0.3740	
<睡眠及び活力>											
vibegron 50 mg	223	55.98	29.07	177	29.57	25.41	-16.67	-27.21	26.68	-25.73	(-29.08, -22.39)
vibegron 100 mg	246	53.66	28.57	193	30.48	26.50	-16.67	-21.93	26.94	-22.34	(-25.54, -19.14)
tolterodine ER 4 mg	240	49.31	29.40	191	30.10	25.64	-16.67	-19.20	26.34	-21.22	(-24.42, -18.01)
vibegron 100 mg併用	133	53.88	27.67	109	28.13	24.08	-16.67	-25.31	25.63	-24.04	(-28.25, -19.83)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-1.70			(-6.78, 3.37)			0.5103	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-2.83			(-7.90, 2.25)			0.2745	
<重症度評価>											
vibegron 50 mg	223	50.50	25.06	177	29.04	25.01	-20.00	-21.48	24.15	-21.63	(-24.76, -18.51)
vibegron 100 mg	246	50.96	24.51	193	28.22	25.40	-13.33	-22.01	24.40	-21.76	(-24.75, -18.78)
tolterodine ER 4 mg	240	46.67	23.56	191	27.36	22.89	-13.33	-19.38	22.29	-20.22	(-23.20, -17.23)
vibegron 100 mg併用	133	49.67	23.86	109	25.38	25.05	-23.33	-24.38	22.38	-24.01	(-27.97, -20.05)
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-2.25			(-7.09, 2.59)			0.3625	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-3.80			(-8.63, 1.04)			0.1240	

[5.3.5.3-2 表 3.1.3-3 を一部改変]

2.7.3.3.2.2.2 国内長期投与試験(T302 試験)

キング健康調査票の QOL スコアの変化量(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)を時期別に表 2.7.3.3-35 に示す。

QOL スコアのベースラインからの改善は、治験薬用量維持例及び治験薬増量例ともに 8 週時より認められた。52 週時には治験薬用量維持例ですべてのドメインでベースラインから統計学的に有意な改善が認められ(いずれも $p < 0.05$)、治験薬増量例で全般的健康感を除くすべてのドメインでベースラインから統計学的に有意な改善が認められた(いずれも $p < 0.05$)。

PGI の有効改善(7 段階のうち「1：非常に良くなった」「2：良くなった」又は「3：少し良くなった」のいずれか)の割合は、治験薬用量維持例及び治験薬増量例で、それぞれ 92.2%及び 88.2%であった。著効改善(7 段階のうち「1：非常に良くなった」又は「2：良くなった」のいずれか)の割合は、治験薬用量維持例及び治験薬増量例で、それぞれ 74.8%及び 62.7%であった(2.7.6.2.19.2.4.3)。

表 2.7.3.3-35 時期別の QOL スコア(キング健康調査票)の変化量：FAS(T302 試験) (1/5)

ドメイン	解析対象	評価時期	算出値			0週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
全般的健康感	解析対象集団全体	0週	166	31.02	18.09	---	---	---	---	---	---
		8週	166	26.81	19.38	0.00	-4.22	22.13	-4.22	(-7.61, -0.83)	0.0151
		24週	157	26.91	19.10	0.00	-3.18	19.96	-3.82	(-6.99, -0.66)	0.0183
		52週	152	27.80	19.20	0.00	-2.30	21.21	-3.06	(-6.47, 0.36)	0.0791
	治験薬 用量維持例	0週	115	31.74	18.53	---	---	---	---	---	---
		8週	115	24.78	20.00	0.00	-6.96	23.07	-6.96	(-10.97, -2.94)	0.0008
		24週	106	25.00	17.25	0.00	-5.42	17.93	-6.26	(-10.05, -2.46)	0.0014
		52週	104	25.72	18.58	0.00	-4.57	20.24	-5.61	(-9.68, -1.53)	0.0073
	治験薬増量例	0週	51	29.41	17.11	---	---	---	---	---	---
		8週	51	31.37	17.21	0.00	1.96	18.60	1.96	(-4.07, 7.99)	0.5217
		24週	51	30.88	22.13	0.00	1.47	23.14	1.47	(-4.07, 7.01)	0.6008
		52週	48	32.29	19.95	0.00	2.60	22.62	2.60	(-3.44, 8.64)	0.3969
生活への影響	解析対象集団全体	0週	166	53.41	26.69	---	---	---	---	---	---
		8週	166	26.71	23.56	-33.33	-26.71	28.95	-26.71	(-31.14, -22.27)	0.0000
		24週	157	21.02	21.78	-33.33	-32.70	29.35	-32.61	(-37.15, -28.07)	0.0000
		52週	152	23.25	22.71	-33.33	-30.70	30.33	-30.17	(-34.89, -25.45)	0.0000
	治験薬 用量維持例	0週	115	49.86	24.33	---	---	---	---	---	---
		8週	115	20.87	20.92	-33.33	-28.99	28.11	-28.99	(-34.29, -23.68)	0.0000
		24週	106	18.55	20.10	-33.33	-31.45	27.15	-31.30	(-36.79, -25.82)	0.0000
		52週	104	19.55	21.59	-33.33	-30.45	28.67	-30.11	(-35.81, -24.40)	0.0000
	治験薬増量例	0週	51	61.44	30.09	---	---	---	---	---	---
		8週	51	39.87	24.06	-33.33	-21.57	30.42	-21.57	(-29.54, -13.60)	0.0000
		24週	51	26.14	24.33	-33.33	-35.29	33.61	-35.29	(-43.41, -27.18)	0.0000
		52週	48	31.25	23.22	-33.33	-31.25	33.97	-30.23	(-38.72, -21.74)	0.0000

表 2.7.3.3-35 時期別の QOL スコア(キング健康調査票)の変化量：FAS(T302 試験) (2/5)

ドメイン	解析対象	評価時期	算出値			0週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
仕事及び家事 の制限	解析対象集団 全体	0週	166	43.37	26.14	---	---	---	---	---	---
		8週	166	21.59	21.26	-16.67	-21.79	24.32	-21.79	(-25.51, -18.06)	0.0000
		24週	157	15.71	19.17	-33.33	-28.13	26.34	-27.99	(-32.01, -23.97)	0.0000
		52週	152	15.68	18.22	-33.33	-28.73	28.85	-27.93	(-32.35, -23.52)	0.0000
	治験薬 用量維持例	0週	115	39.86	24.75	---	---	---	---	---	---
		8週	115	16.38	17.93	-33.33	-23.48	22.82	-23.48	(-27.95, -19.01)	0.0000
		24週	106	12.26	16.31	-33.33	-27.99	25.67	-27.81	(-32.68, -22.94)	0.0000
		52週	104	12.98	16.90	-33.33	-27.40	27.37	-27.09	(-32.42, -21.76)	0.0000
	治験薬増量例	0週	51	51.31	27.66	---	---	---	---	---	---
		8週	51	33.33	23.57	-16.67	-17.97	27.25	-17.97	(-24.68, -11.27)	0.0000
		24週	51	22.88	22.60	-16.67	-28.43	27.95	-28.43	(-35.63, -21.23)	0.0000
		52週	48	21.53	19.74	-33.33	-31.60	31.93	-29.86	(-37.79, -21.94)	0.0000
	身体的活動の 制限	0週	166	45.78	28.11	---	---	---	---	---	---
		8週	166	25.40	22.82	-16.67	-20.38	24.30	-20.38	(-24.11, -16.66)	0.0000
		24週	157	19.53	20.60	-33.33	-26.33	28.63	-26.47	(-30.88, -22.05)	0.0000
		52週	152	18.97	20.03	-33.33	-27.19	28.82	-27.02	(-31.47, -22.56)	0.0000
	治験薬 用量維持例	0週	115	42.17	27.33	---	---	---	---	---	---
		8週	115	20.87	20.69	-16.67	-21.30	24.44	-21.30	(-25.78, -16.82)	0.0000
		24週	106	16.04	18.53	-25.00	-25.94	27.03	-26.22	(-31.57, -20.87)	0.0000
		52週	104	17.15	19.22	-16.67	-24.84	27.97	-25.00	(-30.35, -19.65)	0.0000
	治験薬増量例	0週	51	53.92	28.40	---	---	---	---	---	---
		8週	51	35.62	24.27	-16.67	-18.30	24.10	-18.30	(-25.03, -11.57)	0.0000
		24週	51	26.80	22.87	-33.33	-27.12	31.97	-27.12	(-35.04, -19.21)	0.0000
		52週	48	22.92	21.37	-33.33	-32.29	30.25	-31.52	(-39.47, -23.57)	0.0000

表 2.7.3.3-35 時期別の QOL スコア(キング健康調査票)の変化量：FAS(T302 試験) (3/5)

ドメイン	解析対象	評価時期	算出値			0週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LSmean	95%CI	p-value
社会的活動の制限	解析対象集団全体	0週	166	25.64	24.52	---	---	---	---	---	---
		8週	166	12.05	17.45	0.00	-13.59	20.52	-13.59	(-16.73, -10.44)	0.0000
		24週	157	8.60	15.13	-11.11	-17.52	23.64	-17.23	(-20.83, -13.63)	0.0000
		52週	152	7.64	14.44	-11.11	-19.04	26.61	-18.21	(-22.26, -14.15)	0.0000
	治験薬用量維持例	0週	115	22.42	22.75	---	---	---	---	---	---
		8週	115	8.21	15.72	-11.11	-14.20	19.55	-14.20	(-17.99, -10.42)	0.0000
		24週	106	6.08	13.55	-11.11	-16.77	21.10	-16.42	(-20.77, -12.07)	0.0000
		52週	104	6.20	13.64	-11.11	-17.09	23.69	-16.29	(-21.16, -11.42)	0.0000
	治験薬増量例	0週	51	32.90	26.94	---	---	---	---	---	---
		8週	51	20.70	18.19	0.00	-12.20	22.69	-12.20	(-17.89, -6.52)	0.0000
		24週	51	13.83	16.94	-11.11	-19.06	28.38	-19.06	(-25.53, -12.60)	0.0000
		52週	48	10.76	15.73	-16.67	-23.26	31.92	-22.52	(-29.79, -15.26)	0.0000
	個人的な人間関係	0週	136	9.80	16.79	---	---	---	---	---	---
		8週	136	4.53	12.08	0.00	-5.43	14.19	-5.28	(-7.69, -2.88)	0.0000
		24週	125	3.47	10.65	0.00	-7.24	16.73	-6.36	(-9.15, -3.56)	0.0000
		52週	118	2.97	9.15	0.00	-8.19	16.67	-7.04	(-9.80, -4.28)	0.0000
	治験薬用量維持例	0週	93	8.60	14.87	---	---	---	---	---	---
		8週	94	3.01	8.45	0.00	-5.68	13.43	-5.58	(-8.49, -2.66)	0.0002
		24週	83	1.41	6.48	0.00	-8.44	14.22	-7.11	(-10.50, -3.72)	0.0001
		52週	78	2.35	7.93	0.00	-7.58	14.70	-6.38	(-9.74, -3.02)	0.0003
	治験薬増量例	0週	43	12.40	20.28	---	---	---	---	---	---
		8週	42	7.94	17.36	0.00	-4.88	15.92	-4.64	(-8.94, -0.34)	0.0347
		24週	42	7.54	15.27	0.00	-4.88	20.83	-4.92	(-9.85, 0.01)	0.0504
		52週	40	4.17	11.16	0.00	-9.40	20.16	-8.48	(-13.35, -3.61)	0.0008

表 2.7.3.3-35 時期別の QOL スコア(キング健康調査票)の変化量：FAS(T302 試験) (4/5)

ドメイン	解析対象	評価時期	算出値			0週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	LSmean	95%CI	p-value
心の問題	解析対象集団全体	0週	166	41.77	26.13	---	---	---	---	---	---
		8週	166	21.22	22.01	-11.11	-20.55	24.85	-20.55	(-24.36, -16.74)	0.0000
		24週	157	17.69	20.13	-22.22	-24.49	26.47	-24.10	(-28.27, -19.93)	0.0000
		52週	152	16.96	20.18	-22.22	-25.51	28.16	-24.60	(-29.03, -20.17)	0.0000
	治験薬 用量維持例	0週	115	37.78	25.18	---	---	---	---	---	---
		8週	115	16.52	18.46	-22.22	-21.26	24.34	-21.26	(-25.84, -16.67)	0.0000
		24週	106	14.57	17.84	-22.22	-23.48	25.67	-22.98	(-28.01, -17.94)	0.0000
		52週	104	13.78	19.55	-22.22	-24.25	26.08	-23.34	(-28.68, -18.00)	0.0000
	治験薬増量例	0週	51	50.76	26.22	---	---	---	---	---	---
		8週	51	31.81	25.63	-11.11	-18.95	26.13	-18.95	(-25.84, -12.07)	0.0000
		24週	51	24.18	23.06	-22.22	-26.58	28.20	-26.58	(-34.04, -19.12)	0.0000
		52週	48	23.84	19.98	-22.22	-28.24	32.33	-27.41	(-35.35, -19.48)	0.0000
睡眠及び活力	解析対象集団全体	0週	166	39.46	27.48	---	---	---	---	---	---
		8週	166	20.18	21.85	-16.67	-19.28	23.06	-19.28	(-22.81, -15.74)	0.0000
		24週	156	16.88	20.74	-16.67	-22.65	25.11	-22.72	(-26.62, -18.82)	0.0000
		52週	151	14.90	19.16	-16.67	-24.83	25.74	-24.68	(-28.66, -20.70)	0.0000
	治験薬 用量維持例	0週	115	35.07	25.01	---	---	---	---	---	---
		8週	115	13.77	16.26	-16.67	-21.30	23.11	-21.30	(-25.53, -17.08)	0.0000
		24週	105	12.22	15.55	-16.67	-22.54	22.41	-22.65	(-27.38, -17.92)	0.0000
		52週	103	10.68	15.63	-16.67	-24.11	23.07	-24.17	(-28.98, -19.36)	0.0000
	治験薬増量例	0週	51	49.35	30.36	---	---	---	---	---	---
		8週	51	34.64	25.79	-16.67	-14.71	22.52	-14.71	(-21.05, -8.37)	0.0000
		24週	51	26.47	26.28	-16.67	-22.88	30.18	-22.88	(-29.86, -15.89)	0.0000
		52週	48	23.96	22.78	-16.67	-26.39	30.91	-25.85	(-32.99, -18.72)	0.0000

表 2.7.3.3-35 時期別の QOL スコア(キング健康調査票)の変化量：FAS(T302 試験) (5/5)

ドメイン	解析対象	評価時期	算出値			0週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
重症度評価	解析対象集団全体	0週	166	36.43	20.39	---	---	---	---	---	---
		8週	166	20.40	17.69	-13.33	-16.02	18.38	-16.02	(-18.84, -13.21)	0.0000
		24週	157	16.14	15.42	-13.33	-20.34	18.35	-20.35	(-23.21, -17.49)	0.0000
		52週	152	16.32	15.26	-16.67	-20.22	20.44	-20.00	(-23.18, -16.82)	0.0000
	治験薬 用量維持例	0週	115	33.45	18.42	---	---	---	---	---	---
		8週	115	16.23	16.02	-13.33	-17.22	18.10	-17.22	(-20.60, -13.84)	0.0000
		24週	106	12.33	13.13	-20.00	-20.94	17.61	-20.97	(-24.43, -17.51)	0.0000
		52週	104	13.85	14.47	-20.00	-19.36	19.21	-19.28	(-23.11, -15.44)	0.0000
	治験薬増量例	0週	51	43.14	23.07	---	---	---	---	---	---
		8週	51	29.80	17.81	-6.67	-13.33	18.90	-13.33	(-18.41, -8.26)	0.0000
		24週	51	24.05	16.87	-13.33	-19.08	19.91	-19.08	(-24.21, -13.96)	0.0000
		52週	48	21.67	15.71	-13.33	-22.08	22.98	-21.62	(-27.32, -15.92)	0.0000

[5.3.5.2-1 表 14.2-8 を一部改変]

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

人口統計学的な特性(年齢、性別、体重及び OAB 前治療の有無)及びベースラインの OAB 症状(平均排尿回数及び OAB wet/dry)が有効性に及ぼす影響を検討するため、008 試験の Part 1 ベース試験及び T301 試験における最終評価時の主な排尿パラメータ(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)のベースラインからの変化量について、部分集団の解析を行った。

年齢別、性別、体重別、前治療歴の有無別及びベースラインの OAB 症状別(OAB wet 又は dry 及び排尿回数)に、最終評価時の主な排尿パラメータの変化量を表 2.7.3.3-36～表 2.7.3.3-41 に示す。

本剤の有効性において、年齢、性別、体重及び前治療歴の有無、OAB wet/dry 及びベースラインの排尿回数については、例数が少なく比較困難であった部分集団を除くといずれのサブグループでも有効性に大きな差は認められなかった。なお、性別については 008 試験の Part 1 ベース試験の主な排尿パラメータの変化量で、男性と女性でプラセボに対する差は同程度であった。T301 試験において、平均排尿回数は男女間で明らかな差は認められなかった。平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数は、男性に比べ女性でプラセボに対する差が大きかった。008 試験及び T301 試験の部分集団解析より、男女間での一貫した傾向はなく性別による明らかな違いは認められなかった。

008 試験及び T301 試験で共通して、有効性に明らかな影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

OAB 治療薬(抗コリン薬)の併用による、本剤の有効性に及ぼす影響を検討するため、部分集団の解析を行った。T302 試験の 52 週時の主な排尿パラメータ(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)のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-42 に示す。T302 試験では、抗コリン薬を使用しているものの OAB 症状が認められた症例に本剤を併用した。その結果、本剤を併用投与した症例で、4 週時より OAB 症状の改善が認められ、追加投与による効果が認められた。

008 試験ではトルテロジンと併用することで本剤単独又はトルテロジン単独投与した症例と比べ、排尿パラメータの数値的な減少が認められた(表 2.7.3.3-13、表 2.7.3.3-16 及び表 2.7.3.3-19)。100 mg 併用群は、100 mg 及びトルテロジン群よりも数値的に減少し、トルテロジン群と比べ統計学的に有意な差が認められた(2.7.3.2.1)。

008 試験及び T302 試験で共通して、本剤は OAB 治療薬(抗コリン薬)との併用により排尿パラメータの更なる減少が認められた。

表 2.7.3.3-36 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(年齢) : FAS (1/2)

(a) 008 試験 Part 1 ベース試験

65歳未満

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	91	-1.22	1.91	0.20
	vibegron 3 mg	98	-1.61	2.06	0.21
	vibegron 15 mg	89	-1.43	2.35	0.25
	vibegron 50 mg	90	-1.88	1.94	0.20
	vibegron 100 mg	95	-2.19	1.76	0.18
	tolterodine ER 4 mg	91	-1.74	2.18	0.23
	vibegron 50 mg 併用	90	-1.98	2.94	0.31
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	91	-1.57	3.06	0.32
	vibegron 3 mg	98	-2.11	2.43	0.25
	vibegron 15 mg	89	-2.20	2.69	0.29
	vibegron 50 mg	90	-2.14	2.13	0.22
	vibegron 100 mg	95	-3.27	2.92	0.30
	tolterodine ER 4 mg	91	-2.57	2.74	0.29
	vibegron 50 mg 併用	90	-2.78	3.95	0.42
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	86	-1.13	1.72	0.19
	vibegron 3 mg	85	-1.35	1.33	0.14
	vibegron 15 mg	81	-1.73	1.74	0.19
	vibegron 50 mg	79	-1.83	1.66	0.19
	vibegron 100 mg	88	-1.82	1.97	0.21
	tolterodine ER 4 mg	80	-1.53	1.60	0.18
	vibegron 50 mg 併用	80	-1.65	2.21	0.25

65歳以上

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	40	-0.81	2.67	0.42
	vibegron 3 mg	41	-1.42	1.73	0.27
	vibegron 15 mg	35	-2.40	1.68	0.28
	vibegron 50 mg	51	-1.85	1.46	0.20
	vibegron 100 mg	45	-1.95	1.91	0.29
	tolterodine ER 4 mg	33	-1.69	1.50	0.26
	vibegron 50 mg 併用	34	-2.01	1.63	0.28
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	40	-1.56	3.78	0.60
	vibegron 3 mg	41	-0.68	2.91	0.45
	vibegron 15 mg	35	-2.73	1.92	0.32
	vibegron 50 mg	51	-2.73	2.68	0.38
	vibegron 100 mg	45	-2.39	2.57	0.38
	tolterodine ER 4 mg	33	-2.38	2.76	0.48
	vibegron 50 mg 併用	34	-3.01	3.02	0.52
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	38	-1.40	1.79	0.29
	vibegron 3 mg	37	-1.03	1.50	0.25
	vibegron 15 mg	34	-1.60	1.18	0.20
	vibegron 50 mg	47	-1.71	1.89	0.28
	vibegron 100 mg	41	-2.04	1.96	0.31
	tolterodine ER 4 mg	28	-1.34	1.32	0.25
	vibegron 50 mg 併用	33	-1.32	1.44	0.25

[5.3.5.3-3 表 3.4.3-2 及び表 3.4.3-4 を一部改変]

表 2.7.3.3-36 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(年齢) : FAS (2/2)

(b) T301 試験

65 歳未満

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	235	-2.15	1.86	0.12
	vibegron 100 mg	234	-2.04	1.78	0.12
	placebo	236	-1.33	2.09	0.14
	imidafenacin	67	-2.23	1.62	0.20
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	235	-2.31	2.04	0.13
	vibegron 100 mg	234	-2.40	2.19	0.14
	placebo	236	-1.81	2.01	0.13
	imidafenacin	67	-2.07	1.96	0.24
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	209	-1.27	1.47	0.10
	vibegron 100 mg	205	-1.33	1.06	0.07
	placebo	212	-1.07	1.27	0.09
	imidafenacin	60	-1.70	1.45	0.19

*0週が0でない被験者

65歳以上

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	128	-1.95	1.80	0.16
	vibegron 100 mg	125	-1.94	2.17	0.19
	placebo	127	-1.02	1.94	0.17
	imidafenacin	46	-1.80	2.18	0.32
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	128	-2.16	1.97	0.17
	vibegron 100 mg	125	-2.58	2.09	0.19
	placebo	127	-1.71	2.06	0.18
	imidafenacin	46	-1.93	1.69	0.25
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	115	-1.55	1.50	0.14
	vibegron 100 mg	113	-1.59	1.68	0.16
	placebo	115	-1.03	1.24	0.12
	imidafenacin	38	-1.48	1.04	0.17

*0週が0でない被験者

[5.3.5.1-2 表 14.2-26.2 及び表 14.2-26.4 を一部改変]

表 2.7.3.3-37 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(性別) : FAS (1/2)

(a) 008 試験 Part 1 ベース試験

男性					
項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	11	-0.88	2.14	0.64
	vibegron 3 mg	12	-1.40	1.93	0.56
	vibegron 15 mg	8	-1.92	1.50	0.53
	vibegron 50 mg	19	-1.71	2.38	0.55
	vibegron 100 mg	12	-2.25	1.53	0.44
	tolterodine ER 4 mg	14	-2.25	2.56	0.68
	vibegron 50 mg 併用	14	-2.40	1.73	0.46
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	11	-2.02	3.20	0.97
	vibegron 3 mg	12	-0.34	2.76	0.80
	vibegron 15 mg	8	-3.19	1.16	0.41
	vibegron 50 mg	19	-1.69	2.44	0.56
	vibegron 100 mg	12	-3.00	1.95	0.56
	tolterodine ER 4 mg	14	-3.42	3.23	0.86
	vibegron 50 mg 併用	14	-2.95	2.88	0.77
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	9	-1.09	1.40	0.47
	vibegron 3 mg	6	-0.67	0.57	0.23
	vibegron 15 mg	3	-0.69	0.40	0.23
	vibegron 50 mg	8	-0.52	0.61	0.22
	vibegron 100 mg	8	-2.46	3.13	1.11
	tolterodine ER 4 mg	9	-1.83	3.05	1.02
	vibegron 50 mg 併用	9	-1.33	1.13	0.38
女性					
項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	120	-1.11	2.18	0.20
	vibegron 3 mg	127	-1.57	1.98	0.18
	vibegron 15 mg	116	-1.69	2.27	0.21
	vibegron 50 mg	122	-1.90	1.67	0.15
	vibegron 100 mg	128	-2.10	1.84	0.16
	tolterodine ER 4 mg	110	-1.66	1.94	0.19
	vibegron 50 mg 併用	110	-1.93	2.74	0.26
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	120	-1.52	3.30	0.30
	vibegron 3 mg	127	-1.82	2.61	0.23
	vibegron 15 mg	116	-2.29	2.56	0.24
	vibegron 50 mg	122	-2.46	2.33	0.21
	vibegron 100 mg	128	-2.98	2.91	0.26
	tolterodine ER 4 mg	110	-2.40	2.66	0.25
	vibegron 50 mg 併用	110	-2.83	3.81	0.36
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	115	-1.22	1.77	0.16
	vibegron 3 mg	116	-1.28	1.41	0.13
	vibegron 15 mg	112	-1.72	1.60	0.15
	vibegron 50 mg	118	-1.87	1.76	0.16
	vibegron 100 mg	121	-1.85	1.87	0.17
	tolterodine ER 4 mg	99	-1.45	1.33	0.13
	vibegron 50 mg 併用	104	-1.57	2.08	0.20

[5.3.5.3-3 表 3.4.3-6 及び表 3.4.3-8 を一部改変]

表 2.7.3.3-37 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(性別) : FAS (2/2)

(b) T301 試験

男性

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	35	-1.84	1.76	0.30
	vibegron 100 mg	38	-2.13	1.79	0.29
	placebo	35	-0.90	2.47	0.42
	imidafenacin	12	-2.58	2.72	0.79
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	35	-2.39	2.08	0.35
	vibegron 100 mg	38	-1.77	2.62	0.43
	placebo	35	-1.70	1.73	0.29
	imidafenacin	12	-1.89	1.97	0.57
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	21	-0.86	2.10	0.46
	vibegron 100 mg	19	-0.91	0.54	0.12
	placebo	17	-0.94	1.17	0.28
	imidafenacin	7	-1.43	1.01	0.38

*0週が0でない被験者

女性

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	328	-2.10	1.85	0.10
	vibegron 100 mg	321	-1.99	1.94	0.11
	placebo	328	-1.26	1.99	0.11
	imidafenacin	101	-2.00	1.75	0.17
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	328	-2.24	2.01	0.11
	vibegron 100 mg	321	-2.55	2.08	0.12
	placebo	328	-1.78	2.05	0.11
	imidafenacin	101	-2.03	1.84	0.18
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	303	-1.40	1.43	0.08
	vibegron 100 mg	299	-1.46	1.34	0.08
	placebo	310	-1.06	1.27	0.07
	imidafenacin	91	-1.63	1.33	0.14

*0週が0でない被験者

[5.3.5.1-2 表 14.2-26.6 及び表 14.2-26.8 を一部改変]

表 2.7.3.3-38 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(体重) : FAS (1/2)

(a) 008 試験 Part 1 ベース試験

55kg未満					
項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	20	-1.11	1.41	0.32
	vibegron 3 mg	26	-0.88	1.66	0.33
	vibegron 15 mg	22	-1.62	1.20	0.25
	vibegron 50 mg	20	-1.54	1.57	0.35
	vibegron 100 mg	20	-1.83	1.37	0.31
	tolterodine ER 4 mg	25	-1.58	1.48	0.30
	vibegron 50 mg併用	15	-1.73	1.43	0.37
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	20	-1.61	1.32	0.29
	vibegron 3 mg	26	-1.70	2.26	0.44
	vibegron 15 mg	22	-1.95	2.18	0.46
	vibegron 50 mg	20	-1.69	2.02	0.45
	vibegron 100 mg	20	-2.37	1.70	0.38
	tolterodine ER 4 mg	25	-1.45	1.74	0.35
	vibegron 50 mg併用	15	-1.56	1.54	0.40
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	20	-1.16	1.40	0.31
	vibegron 3 mg	22	-1.05	1.14	0.24
	vibegron 15 mg	22	-1.49	1.23	0.26
	vibegron 50 mg	19	-1.54	1.35	0.31
	vibegron 100 mg	18	-1.79	2.35	0.55
	tolterodine ER 4 mg	22	-1.04	1.09	0.23
	vibegron 50 mg併用	13	-0.97	0.91	0.25
55kg以上					
項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	110	-1.06	2.27	0.22
	vibegron 3 mg	113	-1.71	2.00	0.19
	vibegron 15 mg	102	-1.73	2.39	0.24
	vibegron 50 mg	121	-1.93	1.81	0.16
	vibegron 100 mg	120	-2.16	1.87	0.17
	tolterodine ER 4 mg	99	-1.77	2.14	0.21
	vibegron 50 mg併用	109	-2.02	2.77	0.27
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	110	-1.51	3.51	0.33
	vibegron 3 mg	113	-1.69	2.74	0.26
	vibegron 15 mg	102	-2.44	2.57	0.25
	vibegron 50 mg	121	-2.47	2.39	0.22
	vibegron 100 mg	120	-3.09	2.98	0.27
	tolterodine ER 4 mg	99	-2.79	2.87	0.29
	vibegron 50 mg併用	109	-3.02	3.88	0.37
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	103	-1.19	1.79	0.18
	vibegron 3 mg	100	-1.30	1.43	0.14
	vibegron 15 mg	93	-1.74	1.67	0.17
	vibegron 50 mg	107	-1.83	1.80	0.17
	vibegron 100 mg	111	-1.90	1.90	0.18
	tolterodine ER 4 mg	86	-1.59	1.61	0.17
	vibegron 50 mg併用	100	-1.63	2.11	0.21

[5.3.5.3-3 表 3.4.3-10 及び表 3.4.3-12 を一部改変]

表 2.7.3.3-38 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(体重) : FAS (2/2)

(b) T301 試験

55 kg未満

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	182	-2.23	1.87	0.14
	vibegron 100 mg	169	-2.06	1.93	0.15
	placebo	173	-1.35	1.79	0.14
	imidafenacin	53	-2.17	1.73	0.24
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	182	-2.29	2.02	0.15
	vibegron 100 mg	169	-2.50	1.90	0.15
	placebo	173	-1.66	1.94	0.15
	imidafenacin	53	-2.18	1.68	0.23
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	162	-1.39	1.38	0.11
	vibegron 100 mg	155	-1.39	1.52	0.12
	placebo	166	-0.92	1.16	0.09
	imidafenacin	49	-1.58	1.22	0.17

*0週が0でない被験者

55 kg以上

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	181	-1.92	1.80	0.13
	vibegron 100 mg	190	-1.95	1.92	0.14
	placebo	190	-1.11	2.24	0.16
	imidafenacin	60	-1.96	2.00	0.26
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	181	-2.23	2.01	0.15
	vibegron 100 mg	190	-2.43	2.36	0.17
	placebo	190	-1.88	2.10	0.15
	imidafenacin	60	-1.88	1.99	0.26
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	162	-1.35	1.59	0.13
	vibegron 100 mg	163	-1.45	1.08	0.08
	placebo	161	-1.19	1.35	0.11
	imidafenacin	49	-1.65	1.39	0.20

*0週が0でない被験者

[5.3.5.1-2 表 14.2-26.10 及び表 14.2-26.12 を一部改変]

表 2.7.3.3-39 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(OAB 前治療薬の有無別) : FAS (1/2)

(a) 008 試験 Part 1 ベース試験

OAB前治療歴(抗コリン薬)なし

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	87	-1.06	2.27	0.24
	vibegron 3 mg	89	-1.67	2.08	0.22
	vibegron 15 mg	83	-1.63	2.34	0.26
	vibegron 50 mg	81	-1.95	1.72	0.19
	vibegron 100 mg	89	-2.26	1.80	0.19
	tolterodine ER 4 mg	74	-1.85	2.06	0.24
	vibegron 50 mg 併用	75	-2.25	2.97	0.34
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	87	-1.53	3.07	0.33
	vibegron 3 mg	89	-1.65	2.66	0.28
	vibegron 15 mg	83	-2.16	2.65	0.29
	vibegron 50 mg	81	-2.50	2.17	0.24
	vibegron 100 mg	89	-3.09	2.91	0.31
	tolterodine ER 4 mg	74	-3.04	3.14	0.37
	vibegron 50 mg 併用	75	-2.97	3.96	0.46
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	82	-1.13	1.72	0.19
	vibegron 3 mg	78	-1.35	1.34	0.15
	vibegron 15 mg	78	-1.57	1.48	0.17
	vibegron 50 mg	70	-1.77	1.78	0.21
	vibegron 100 mg	80	-2.02	1.96	0.22
	tolterodine ER 4 mg	60	-1.74	1.78	0.23
	vibegron 50 mg 併用	67	-1.71	2.29	0.28

OAB前治療歴(抗コリン薬)あり

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	44	-1.16	1.98	0.30
	vibegron 3 mg	50	-1.35	1.75	0.25
	vibegron 15 mg	41	-1.87	1.98	0.31
	vibegron 50 mg	60	-1.76	1.85	0.24
	vibegron 100 mg	51	-1.85	1.80	0.25
	tolterodine ER 4 mg	50	-1.55	1.97	0.28
	vibegron 50 mg 併用	49	-1.58	1.99	0.28
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	44	-1.65	3.71	0.56
	vibegron 3 mg	50	-1.77	2.66	0.38
	vibegron 15 mg	41	-2.74	2.14	0.33
	vibegron 50 mg	60	-2.17	2.58	0.33
	vibegron 100 mg	51	-2.81	2.72	0.38
	tolterodine ER 4 mg	50	-1.75	1.74	0.25
	vibegron 50 mg 併用	49	-2.64	3.31	0.47
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	42	-1.36	1.80	0.28
	vibegron 3 mg	44	-1.08	1.45	0.22
	vibegron 15 mg	37	-1.94	1.79	0.29
	vibegron 50 mg	56	-1.81	1.71	0.23
	vibegron 100 mg	49	-1.67	1.95	0.28
	tolterodine ER 4 mg	48	-1.15	1.06	0.15
	vibegron 50 mg 併用	46	-1.33	1.53	0.23

[5.3.5.3-3 表 3.4.3-14 及び表 3.4.3-16 を一部改変]

表 2.7.3.3-39 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(OAB 前治療薬の有無別) : FAS (2/2)
(b) T301 試験

OAB前治療歴なし

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	299	-2.10	1.85	0.11
	vibegron 100 mg	301	-2.08	1.93	0.11
	placebo	303	-1.35	2.07	0.12
	imidafenacin	92	-2.23	1.67	0.17
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	299	-2.28	1.91	0.11
	vibegron 100 mg	301	-2.50	2.14	0.12
	placebo	303	-1.76	1.97	0.11
	imidafenacin	92	-2.34	1.71	0.18
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	269	-1.35	1.30	0.08
	vibegron 100 mg	270	-1.38	1.25	0.08
	placebo	272	-1.04	1.19	0.07
	imidafenacin	82	-1.71	1.34	0.15

*0週が0でない被験者

OAB前治療歴あり

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	64	-1.97	1.83	0.23
	vibegron 100 mg	58	-1.61	1.86	0.24
	placebo	60	-0.61	1.80	0.23
	imidafenacin	21	-1.30	2.49	0.54
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	64	-2.18	2.44	0.30
	vibegron 100 mg	58	-2.30	2.23	0.29
	placebo	60	-1.86	2.29	0.30
	imidafenacin	21	-0.60	1.81	0.40
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	55	-1.48	2.21	0.30
	vibegron 100 mg	48	-1.68	1.64	0.24
	placebo	55	-1.16	1.58	0.21
	imidafenacin	16	-1.15	1.03	0.26

*0週が0でない被験者

[5.3.5.1-2 表 14.2-26.34 及び表 14.2-26.36 を一部改変]

表 2.7.3.3-40 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(OAB wet / dry) : FAS (1/2)

(a) 008 試験 Part 1 ベース試験

OAB wet					
項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	112	-1.23	2.20	0.21
	vibegron 3 mg	110	-1.65	1.96	0.19
	vibegron 15 mg	106	-1.82	2.21	0.21
	vibegron 50 mg	117	-1.92	1.78	0.16
	vibegron 100 mg	116	-2.18	1.85	0.17
	tolterodine ER 4 mg	93	-1.69	1.71	0.18
	vibegron 50 mg 併用	104	-2.01	2.76	0.27
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	112	-1.60	3.41	0.32
	vibegron 3 mg	110	-1.72	2.70	0.26
	vibegron 15 mg	106	-2.42	2.44	0.24
	vibegron 50 mg	117	-2.53	2.42	0.22
	vibegron 100 mg	116	-2.96	2.79	0.26
	tolterodine ER 4 mg	93	-2.56	2.84	0.29
	vibegron 50 mg 併用	104	-2.87	3.85	0.38
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	112	-1.34	1.77	0.17
	vibegron 3 mg	110	-1.38	1.38	0.13
	vibegron 15 mg	106	-1.81	1.60	0.16
	vibegron 50 mg	117	-1.90	1.75	0.16
	vibegron 100 mg	116	-2.05	1.99	0.19
	tolterodine ER 4 mg	93	-1.67	1.55	0.16
	vibegron 50 mg 併用	104	-1.66	2.07	0.20
OAB dry					
項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	19	-0.28	1.88	0.43
	vibegron 3 mg	29	-1.22	1.97	0.37
	vibegron 15 mg	18	-1.08	2.23	0.53
	vibegron 50 mg	24	-1.64	1.80	0.37
	vibegron 100 mg	24	-1.78	1.56	0.32
	tolterodine ER 4 mg	31	-1.85	2.78	0.50
	vibegron 50 mg 併用	20	-1.83	1.98	0.44
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	19	-1.35	2.47	0.57
	vibegron 3 mg	29	-1.58	2.48	0.46
	vibegron 15 mg	18	-1.93	2.88	0.68
	vibegron 50 mg	24	-1.52	1.81	0.37
	vibegron 100 mg	24	-3.08	3.10	0.63
	tolterodine ER 4 mg	31	-2.40	2.44	0.44
	vibegron 50 mg 併用	20	-2.67	2.92	0.65
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	12	-0.02	0.68	0.20
	vibegron 3 mg	12	-0.06	0.59	0.17
	vibegron 15 mg	9	-0.31	0.31	0.10
	vibegron 50 mg	9	-0.29	0.26	0.09
	vibegron 100 mg	13	-0.38	0.28	0.08
	tolterodine ER 4 mg	15	-0.27	0.49	0.13
	vibegron 50 mg 併用	9	-0.33	0.31	0.10

[5.3.5.3-3 表 3.4.3-18 及び表 3.4.3-20 を一部改変]

表 2.7.3.3-40 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(OAB wet / dry) : FAS (2/2)

(b) T301 試験

OAB wet

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	284	-2.05	1.86	0.11
	vibegron 100 mg	277	-2.08	1.94	0.12
	placebo	280	-1.29	2.03	0.12
	imidafenacin	89	-2.05	1.91	0.20
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	284	-2.37	2.11	0.13
	vibegron 100 mg	277	-2.62	2.04	0.12
	placebo	280	-1.96	2.12	0.13
	imidafenacin	89	-2.15	1.96	0.21
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	284	-1.50	1.54	0.09
	vibegron 100 mg	277	-1.61	1.23	0.07
	placebo	280	-1.21	1.27	0.08
	imidafenacin	89	-1.74	1.30	0.14

*0週が0でない被験者

OAB dry

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	79	-2.17	1.77	0.20
	vibegron 100 mg	82	-1.76	1.87	0.21
	placebo	83	-1.02	2.08	0.23
	imidafenacin	24	-2.10	1.76	0.36
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	79	-1.86	1.56	0.18
	vibegron 100 mg	82	-1.93	2.45	0.27
	placebo	83	-1.16	1.52	0.17
	imidafenacin	24	-1.54	1.28	0.26
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	40	-0.45	0.22	0.03
	vibegron 100 mg	41	-0.17	1.17	0.18
	placebo	47	-0.13	0.74	0.11
	imidafenacin	9	-0.37	0.20	0.07

*0週が0でない被験者

[5.3.5.1-2 表 14.2-26.30 及び表 14.2-26.32 を一部改変]

表 2.7.3.3-41 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(ベースラインの患者日誌に基づく平均排尿回数別) : FAS (1/4)

(a) 008 試験 Part 1 ベース試験(1/2)

0週の1日平均排尿回数10回未満

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	61	-0.42	1.53	0.20
	vibegron 3 mg	56	-0.75	1.35	0.18
	vibegron 15 mg	52	-0.87	1.52	0.21
	vibegron 50 mg	57	-1.27	1.36	0.18
	vibegron 100 mg	55	-1.39	1.62	0.22
	tolterodine ER 4 mg	52	-0.83	1.46	0.20
	vibegron 50 mg 併用	49	-1.29	1.73	0.25
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	61	-0.61	2.30	0.29
	vibegron 3 mg	56	-1.45	1.99	0.27
	vibegron 15 mg	52	-2.05	2.12	0.29
	vibegron 50 mg	57	-2.22	2.20	0.29
	vibegron 100 mg	55	-2.51	1.85	0.25
	tolterodine ER 4 mg	52	-1.80	2.28	0.32
	vibegron 50 mg 併用	49	-2.51	2.89	0.41
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	59	-0.74	1.20	0.16
	vibegron 3 mg	51	-1.11	1.10	0.15
	vibegron 15 mg	48	-1.18	1.06	0.15
	vibegron 50 mg	53	-1.47	1.36	0.19
	vibegron 100 mg	52	-1.58	1.27	0.18
	tolterodine ER 4 mg	43	-1.28	1.34	0.20
	vibegron 50 mg 併用	45	-1.36	1.25	0.19

0週の1日平均排尿回数10回以上12回未満

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	36	-1.33	1.90	0.32
	vibegron 3 mg	40	-1.76	1.80	0.29
	vibegron 15 mg	34	-1.88	1.33	0.23
	vibegron 50 mg	46	-1.88	1.58	0.23
	vibegron 100 mg	40	-2.55	1.94	0.31
	tolterodine ER 4 mg	33	-1.83	1.43	0.25
	vibegron 50 mg 併用	43	-2.12	1.73	0.26
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	36	-1.88	3.06	0.51
	vibegron 3 mg	40	-1.82	3.20	0.51
	vibegron 15 mg	34	-2.20	2.13	0.37
	vibegron 50 mg	46	-2.48	1.95	0.29
	vibegron 100 mg	40	-3.22	3.25	0.51
	tolterodine ER 4 mg	33	-2.60	1.95	0.34
	vibegron 50 mg 併用	43	-2.57	2.61	0.40
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	33	-1.28	1.77	0.31
	vibegron 3 mg	36	-1.50	1.78	0.30
	vibegron 15 mg	33	-2.12	1.61	0.28
	vibegron 50 mg	41	-1.94	1.42	0.22
	vibegron 100 mg	36	-2.08	2.10	0.35
	tolterodine ER 4 mg	29	-1.37	1.22	0.23
	vibegron 50 mg 併用	40	-1.42	1.27	0.20

表 2.7.3.3-41 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(ベースラインの患者日誌に基づく平均排尿回数別) : FAS (2/4)

(a) 008 試験 Part 1 ベース試験(2/2)

0週の1日平均排尿回数12回以上15回未満

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	27	-1.28	1.44	0.28
	vibegron 3 mg	36	-2.19	2.15	0.36
	vibegron 15 mg	26	-2.19	1.80	0.35
	vibegron 50 mg	27	-2.22	1.93	0.37
	vibegron 100 mg	38	-2.67	1.70	0.28
	tolterodine ER 4 mg	35	-2.54	2.14	0.36
	vibegron 50 mg 併用	24	-2.54	2.23	0.45
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	27	-2.00	3.16	0.61
	vibegron 3 mg	36	-1.71	2.99	0.50
	vibegron 15 mg	26	-2.63	2.17	0.43
	vibegron 50 mg	27	-2.03	2.35	0.45
	vibegron 100 mg	38	-3.46	3.39	0.55
	tolterodine ER 4 mg	35	-3.31	3.68	0.62
	vibegron 50 mg 併用	24	-3.79	3.83	0.78
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	26	-1.48	1.73	0.34
	vibegron 3 mg	31	-1.12	1.31	0.24
	vibegron 15 mg	23	-1.57	1.56	0.33
	vibegron 50 mg	24	-1.55	1.75	0.36
	vibegron 100 mg	34	-2.25	2.68	0.46
	tolterodine ER 4 mg	33	-1.84	1.95	0.34
	vibegron 50 mg 併用	22	-2.19	2.83	0.60

0週の1日平均排尿回数15回以上

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	placebo	7	-5.06	5.01	1.89
	vibegron 3 mg	7	-3.60	3.23	1.22
	vibegron 15 mg	12	-3.80	4.81	1.39
	vibegron 50 mg	11	-4.11	2.23	0.67
	vibegron 100 mg	7	-2.28	1.30	0.49
	tolterodine ER 4 mg	4	-5.53	4.02	2.01
	vibegron 50 mg 併用	8	-3.80	7.73	2.73
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	placebo	7	-6.62	6.50	2.46
	vibegron 3 mg	7	-2.77	2.14	0.81
	vibegron 15 mg	12	-3.44	4.78	1.38
	vibegron 50 mg	11	-3.35	4.17	1.26
	vibegron 100 mg	7	-2.79	3.48	1.31
	tolterodine ER 4 mg	4	-4.25	1.91	0.95
	vibegron 50 mg 併用	8	-3.49	9.48	3.35
1日平均 切迫性尿失禁 回数 (回) (0週が0でない 被験者)	placebo	6	-4.28	2.91	1.19
	vibegron 3 mg	4	-1.96	0.93	0.47
	vibegron 15 mg	11	-2.90	2.50	0.75
	vibegron 50 mg	8	-3.79	3.60	1.27
	vibegron 100 mg	7	-1.40	0.88	0.33
	tolterodine ER 4 mg	3	-1.38	1.58	0.91
	vibegron 50 mg 併用	6	-1.50	5.39	2.20

[5.3.5.3-3 表 3.4.3-22、表 3.4.3-24、表 3.4.3-26 及び表 3.4.3-28 を一部改変]

表 2.7.3.3-41 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(ベースラインの患者日誌に基づく平均排尿回数別) : FAS (3/4)

(b) T301 試験(1/2)

0週の1日平均排尿回数10回未満

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	121	-1.35	1.44	0.13
	vibegron 100 mg	126	-1.27	1.50	0.13
	placebo	119	-0.39	1.69	0.15
	imidafenacin	35	-1.08	1.64	0.28
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	121	-1.97	1.55	0.14
	vibegron 100 mg	126	-1.99	1.49	0.13
	placebo	119	-1.61	1.75	0.16
	imidafenacin	35	-1.63	2.13	0.36
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	109	-1.28	1.15	0.11
	vibegron 100 mg	106	-1.29	1.03	0.10
	placebo	103	-1.01	1.27	0.12
	imidafenacin	29	-1.59	1.67	0.31

*0週が0でない被験者

0週の1日平均排尿回数10回以上12回未満

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	117	-2.14	1.64	0.15
	vibegron 100 mg	111	-1.88	1.78	0.17
	placebo	118	-1.04	1.83	0.17
	imidafenacin	35	-1.72	1.66	0.28
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	117	-2.34	2.10	0.19
	vibegron 100 mg	111	-2.17	1.80	0.17
	placebo	118	-1.70	2.22	0.20
	imidafenacin	35	-1.91	1.56	0.26
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	103	-1.45	1.45	0.14
	vibegron 100 mg	100	-1.36	1.28	0.13
	placebo	107	-0.91	1.26	0.12
	imidafenacin	29	-1.56	1.05	0.20

*0週が0でない被験者

表 2.7.3.3-41 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(ベースラインの患者日誌に基づく平均排尿回数別) : FAS (4/4)

(b) T301 試験(2/2)

0週の1日平均排尿回数12回以上15回未満

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	100	-2.47	1.72	0.17
	vibegron 100 mg	101	-2.79	2.08	0.21
	placebo	97	-1.79	1.98	0.20
	imidafenacin	35	-2.79	1.50	0.25
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	100	-2.50	2.28	0.23
	vibegron 100 mg	101	-3.15	2.50	0.25
	placebo	97	-1.75	1.93	0.20
	imidafenacin	35	-2.20	1.80	0.30
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	91	-1.42	1.66	0.17
	vibegron 100 mg	92	-1.52	1.32	0.14
	placebo	92	-1.11	1.22	0.13
	imidafenacin	32	-1.65	1.24	0.22

*0週が0でない被験者

0週の1日平均排尿回数15回以上

項目	投与群	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	vibegron 50 mg	25	-3.73	3.05	0.61
	vibegron 100 mg	21	-3.33	2.14	0.47
	placebo	29	-3.49	2.25	0.42
	imidafenacin	8	-4.63	1.75	0.62
1日平均 尿意切迫感 回数 (回)	vibegron 50 mg	25	-2.29	2.40	0.48
	vibegron 100 mg	21	-3.65	3.80	0.83
	placebo	29	-2.87	2.31	0.43
	imidafenacin	8	-3.38	1.40	0.49
1日平均 切迫性尿失禁 回数* (回)	vibegron 50 mg	21	-1.24	2.32	0.51
	vibegron 100 mg	20	-2.05	2.35	0.52
	placebo	25	-1.69	1.25	0.25
	imidafenacin	8	-1.79	1.04	0.37

*0週が0でない被験者

[5.3.5.1-2 表 14.2-26.20、表 14.2-26.22、表 14.2-26.24 及び表 14.2-26.26 を一部改変]

表 2.7.3.3-42 最終評価時の主な排尿パラメータの変化量(OAB 治療薬(抗コリン薬)の併用なし/あり) : FAS(T302 試験)

OAB治療薬(抗コリン薬)の併用なし

項目	解析対象	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	解析対象集団全体	125	-3.15	2.69	0.24
	治験薬用量維持例	86	-2.99	2.44	0.26
	治験薬増量例	39	-3.52	3.19	0.51
1日平均 尿意切迫感 回数(回)	解析対象集団全体	125	-3.40	2.81	0.25
	治験薬用量維持例	86	-3.20	2.54	0.27
	治験薬増量例	39	-3.84	3.33	0.53
1日平均 切迫性尿失禁 回数*(回)	解析対象集団全体	109	-2.00	1.70	0.16
	治験薬用量維持例	73	-1.75	1.31	0.15
	治験薬増量例	36	-2.50	2.25	0.37

*0週が0でない被験者

OAB治療薬(抗コリン薬)の併用あり

項目	解析対象	n	Mean	SD	SE
1日平均 排尿回数 (回)	解析対象集団全体	31	-1.70	2.23	0.40
	治験薬用量維持例	22	-1.44	2.40	0.51
	治験薬増量例	9	-2.33	1.72	0.57
1日平均 尿意切迫感 回数(回)	解析対象集団全体	31	-2.02	2.53	0.46
	治験薬用量維持例	22	-2.03	2.72	0.58
	治験薬増量例	9	-2.00	2.17	0.72
1日平均 切迫性尿失禁 回数*(回)	解析対象集団全体	21	-0.71	0.63	0.14
	治験薬用量維持例	15	-0.64	0.67	0.17
	治験薬増量例	6	-0.89	0.50	0.20

*0週が0でない被験者

[5.3.5.2-1 表 14.2-16.50 及び表 14.2-16.52 を一部改変]

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 臨床的有効性に関する結果の要約

2.7.3.4.1.1 比較対照試験

008 試験の Part 1 ベース試験及び T301 試験の主要評価項目である平均排尿回数は 50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に改善した(表 2.7.3.3-13 及び表 2.7.3.3-15)。副次評価項目である平均尿意切迫感回数も同様に 50 及び 100 mg 群でプラセボ群と比べ統計学的に有意な改善が認められた(表 2.7.3.3-16 及び表 2.7.3.3-18)。平均切迫性尿失禁回数及び平均尿失禁回数も同様に 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(表 2.7.3.3-19、表 2.7.3.3-21、表 2.7.3.3-22 及び表 2.7.3.3-24)。

008 試験では、平均排尿回数、平均切迫性尿失禁回数及び平均尿失禁回数で 50 及び 100 mg 群ともにトルテロジン群を数値的に上回る改善が認められた(表 2.7.3.3-13、表 2.7.3.3-16、表 2.7.3.3-19 及び表 2.7.3.3-22)。T301 試験では、平均排尿回数が 50 mg 群でイミダフェナシン群と同程度の改善が認められ、平均尿意切迫感回数は 50 及び 100 mg 群でイミダフェナシン群に比べ数値的に上回る改善が認められた。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は、50 mg 群を数値的に上回る改善が認められた(表 2.7.3.3-15、表 2.7.3.3-18、表 2.7.3.3-21 及び表 2.7.3.3-24)。

キング健康調査票の QOL スコアは、008 試験の Part 1 ベース試験の 50 mg 群、Part 1 ベース試験の 100 mg 群及び Part 2 ベース試験の 100 mg 群において、9 項目のドメインのうちそれぞれ 5 項目、4 項目及び 6 項目でプラセボ群に比べ統計学的に有意に改善した (表 2.7.3.3-25 及び表 2.7.3.3-26)。T301 試験においては、50 mg 群で全 9 項目がプラセボ群と比べ統計学的に有意に改善した。100 mg 群では 9 項目のドメインのうち 7 項目でプラセボ群と比べ統計学的に有意に改善した(表 2.7.3.3-27)。

PGI について、有効改善(7 段階のうち「1：非常に良くなった」「2：良くなった」又は「3：少し良くなった」)の割合は 50 及び 100 mg 群で 90.8%及び 91.6%であり、100 mg 群で 50 mg 群より有効改善の割合が高かった。また、50 及び 100 mg 群はプラセボ群の 76.2%に比べ統計学的に有意な差が認められた。著効改善(「非常に良くなった」及び「良くなった」)の割合も、50、100 mg 及びイミダフェナシン群でそれぞれそれぞれ 59.5%、62.0%及び 57.3%であり、100 mg 群で 50 mg 群よりも著効改善の割合が高かった。また、50 及び 100 mg 群はプラセボ群の 37.1%に比べ統計学的に有意な差が認められた(表 2.7.3.3-28)。

2.7.3.4.1.2 長期投与試験

008 試験の延長長期試験で、50、100 mg、トルテロジン 4 mg 及び 100 mg とトルテロジン 4 mg 併用を投与した結果、いずれの群でも平均排尿回数、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数がベースラインより 4 週時から減少を示し、最終評価時の 52 週時まで改善効果は維持された(表 2.7.3.3-29、表 2.7.3.3-30、表 2.7.3.3-31 及び図 2.7.3.3-10)。100 mg 併用群では 100 mg 及びトルテロジン群と比べ統計学的に有意な改善効果が示され、抗コリン薬との併用による効果の増強が示唆された。

T302 試験で、50 mg の投与開始 8 週後に、効果不十分で安全性に問題なしと治験責任医師等より判断され、被験者が増量を希望した治験薬増量例の割合は約 30%であった。残り約 70%の被験者は、治験薬用量維持例として 50 mg の用量のまま継続して投与された(表 2.7.3.3-5)。治験薬用量維持例における主な排尿パラメータのベースラインからの減少は、8 週時から最終評価時期である 52 週時までほぼ一定に維持された。治験薬増量例の排尿パラメータ(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)の変化量は、増量後初回の有効性評価時期である 12 週

時に 8 週時と比較して改善が認められ(-1.32、-1.21 及び-0.54 回)、52 週時まで効果が維持された(表 2.7.3.3-32、表 2.7.3.3-33 及び図 2.7.3.3-11)。

2.7.3.4.1.3 本剤の有効性に関する結論

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 治療薬のトルテロジン及びイミダフェナシンと同程度以上の効果を示した。QOL 及び PGI に対しても同様にプラセボに対して統計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に対して統計学的に有意な改善を示した。さらに平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数、夜間平均排尿回数、平均尿失禁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 50 及び 100 mg は、治験薬の投与条件を食後投与と定めた試験(T301 試験)と定めなかった試験(008 試験の Part 1 ベース試験)で同様に有効性が認められた。
- 本剤 100 mg は、本剤 50 mg で効果不十分と判断された症例で 50 mg から 100 mg への増量により、増量前に比べ有効性評価項目の統計学的に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、本剤の有効性は、本剤 50 mg で効果不十分な場合に 100 mg へ増量された際の増量効果、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。

2.7.3.4.2 部分集団での有効性

OAB 症状に関する 40 歳以上を対象とした国内の疫学調査では、排尿回数が 1 日 8 回以上かつ尿意切迫感が週 1 回以上を有する割合は、男性が 14.3%、女性が 10.8%であり、更に切迫性尿失禁が週 1 回以上であった割合は男性が 5.9%、女性が 6.9%であった¹⁾。しかし、008 試験では女性の割合を 80%以上と規定していたこと、T301 試験では OAB wet の割合を 70%以上に設定していたこと及び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ていたことから、男女の割合は女性が約 9 割と疫学調査とは異なる傾向であった(2.7.3.3.1.2)。

T301 試験の結果より、主な排尿パラメータの変化量のプラセボに対する差に男女間で一定の傾向は認められず、有効性の明らかな性差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)、OAB 前治療歴及びベースラインの OAB 症状の有無に関しても同様に、プラセボに対する差に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の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追加投与した症例で、OAB 症状の改善が認められた(2.7.3.3.3)。

2.7.3.4.3 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(2.7.2.2.1)、本剤の用法は 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 群の排尿パラメータ(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、夜間平均排尿回数及び 1 回平均排尿量)の変化量で、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。キング健康調査票の QOL スコアの変化量でも、プラセボ群と比較して複数のドメインで統計学的に有意な改善が認められた。また、50 mg 群は主要評価項目の平均排尿回数の変化量で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効果が認められた。

以上より、臨床推奨用法用量は 50 mg の 1 日 1 回、食後経口投与であると考えられた。

2.7.3.5 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、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された。また、本剤 50 mg 投与 8 週後に効果不十分と判断され 100 mg 投与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、その効果は 52 週時(増量後 44 週時)まで認められた(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。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 1 週時、2 週時及び 4 週時の 1 日平均排尿回数の変化量：FAS(008 試験 Part 1) (1/2)

投与群	算出値						1 週における 0 週からの変化量				
	0 週			1 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	141	10.86	2.84	137	10.46	2.55	-0.21	-0.39	1.35	-0.41	(-0.68, -0.15)
vibegron 3 mg	144	10.93	2.35	140	10.27	2.33	-0.50	-0.65	1.37	-0.65	(-0.92, -0.39)
vibegron 15 mg	131	11.32	3.48	129	10.59	3.28	-0.63	-0.78	1.34	-0.72	(-0.99, -0.45)
vibegron 50 mg	148	11.21	3.16	144	10.48	3.60	-0.70	-0.65	2.55	-0.64	(-0.90, -0.39)
vibegron 100 mg	148	11.15	2.32	143	10.26	2.55	-0.83	-0.86	1.32	-0.84	(-1.10, -0.59)
tolterodine ER 4 mg	134	11.00	2.17	131	10.29	2.33	-0.78	-0.73	1.30	-0.72	(-0.99, -0.45)
vibegron 50 mg 併用	134	10.90	2.52	129	9.76	2.71	-0.83	-1.06	1.60	-1.07	(-1.34, -0.80)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI			p-value	
vibegron 3 mg	-0.24						(-0.61, 0.13)			0.1999	
vibegron 15 mg	-0.31						(-0.68, 0.07)			0.1103	
vibegron 50 mg	-0.23						(-0.60, 0.14)			0.2160	
vibegron 100 mg	-0.43						(-0.80, -0.06)			0.0215	
tolterodine ER 4 mg	-0.31						(-0.68, 0.07)			0.1074	

投与群	算出値						2 週における 0 週からの変化量				
	0 週			2 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	141	10.86	2.84	129	10.30	2.63	-0.64	-0.68	1.59	-0.67	(-0.96, -0.38)
vibegron 3 mg	144	10.93	2.35	139	9.88	2.41	-0.92	-1.02	1.63	-1.04	(-1.32, -0.75)
vibegron 15 mg	131	11.32	3.48	123	10.20	2.96	-1.00	-1.14	1.71	-1.07	(-1.36, -0.77)
vibegron 50 mg	148	11.21	3.16	142	9.78	2.99	-1.25	-1.36	1.76	-1.21	(-1.49, -0.93)
vibegron 100 mg	148	11.15	2.32		9.94	2.75	-1.27	-1.23	1.60	-1.19	(-1.48, -0.91)
tolterodine ER 4 mg	134	11.00	2.17	123	9.66	2.12	-1.13	-1.31	1.59	-1.29	(-1.59, -1.00)
vibegron 50 mg 併用	134	10.90	2.52	127	9.40	2.73	-1.19	-1.41	1.82	-1.48	(-1.77, -1.18)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI			p-value	
vibegron 3 mg	-0.37						(-0.77, 0.03)			0.0725	
vibegron 15 mg	-0.40						(-0.81, 0.01)			0.0575	
vibegron 50 mg	-0.54						(-0.94, -0.14)			0.0081	
vibegron 100 mg	-0.52						(-0.92, -0.12)			0.0102	
tolterodine ER 4 mg	-0.62						(-1.03, -0.21)			0.0030	

表 2.7.3.6-1 1 週時、2 週時及び 4 週時の 1 日平均排尿回数の変化量：FAS(008 試験 Part 1) (2/2)

投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	141	10.86	2.84	134	10.11	2.68	-0.74	-0.77	1.94	-0.83	(-1.12, -0.53)
vibegron 3 mg	144	10.93	2.35	138	9.55	2.55	-1.20	-1.35	1.75	-1.37	(-1.66, -1.08)
vibegron 15 mg	131	11.32	3.48	129	9.96	2.90	-1.27	-1.30	1.79	-1.26	(-1.56, -0.95)
vibegron 50 mg	148	11.21	3.16	145	9.39	3.20	-1.71	-1.74	1.69	-1.60	(-1.89, -1.31)
vibegron 100 mg	148	11.15	2.32	141	9.47	2.65	-1.52	-1.67	1.62	-1.67	(-1.96, -1.38)
tolterodine ER 4 mg	134	11.00	2.17	127	9.53	2.02	-1.26	-1.45	1.76	-1.44	(-1.75, -1.14)
vibegron 50 mg 併用	134	10.90	2.52	128	8.79	2.56	-2.00	-2.05	1.81	-2.06	(-2.36, -1.75)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg	-0.54						(-0.96, -0.13)			0.0101	
vibegron 15 mg	-0.43						(-0.85, -0.01)			0.0451	
vibegron 50 mg	-0.77						(-1.18, -0.36)			0.0002	
vibegron 100 mg	-0.85						(-1.26, -0.43)			0.0001	
tolterodine ER 4 mg	-0.62						(-1.04, -0.19)			0.0042	

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-1 を一部改変]

表 2.7.3.6-2 日本人集団における 8 週時の 1 日平均排尿回数の変化量：FAS(008 試験 Part 1)

投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<1日平均排尿回数(回)>											
placebo	24	10.35	1.85	24	9.38	2.15	-0.83	-0.97	1.40	-0.99	(-1.56, -0.43)
vibegron 3 mg	31	10.61	2.00	31	9.44	2.34	-1.09	-1.17	1.25	-1.14	(-1.64, -0.64)
vibegron 15 mg	26	10.32	1.59	25	9.02	1.82	-1.43	-1.32	1.16	-1.29	(-1.84, -0.74)
vibegron 50 mg	29	11.17	2.65	29	9.51	2.40	-1.26	-1.67	1.80	-1.53	(-2.05, -1.02)
vibegron 100 mg	31	10.30	1.62	31	8.59	1.72	-1.45	-1.71	1.30	-1.74	(-2.24, -1.24)
tolterodine ER 4 mg	31	10.43	2.06	29	8.85	2.12	-1.57	-1.51	1.14	-1.52	(-2.03, -1.01)
vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	30	10.01	1.88	30	8.64	2.32	-1.55	-1.37	1.85	-1.46	(-1.96, -0.95)
placebo群との差の推定値					Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 3 mg					-0.15		(-0.90, 0.60)				0.6970
vibegron 15 mg					-0.30		(-1.09, 0.49)				0.4575
vibegron 50 mg					-0.54		(-1.31, 0.22)				0.1649
vibegron 100 mg					-0.74		(-1.50, 0.01)				0.0527
tolterodine ER 4 mg					-0.53		(-1.29, 0.23)				0.1739

表 2.7.3.6-3 8 週時の 1 日平均排尿回数の変化量：PPS(008 試験 Part 1)

投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
placebo	134	10.93	2.84	123	9.68	2.44	-1.05	-1.21	2.24	-1.29	(-1.63, -0.94)
vibegron 3 mg	133	11.12	2.28	123	9.46	2.51	-1.50	-1.64	1.97	-1.67	(-2.01, -1.32)
vibegron 15 mg	124	11.47	3.49	117	9.61	2.90	-1.63	-1.82	2.20	-1.69	(-2.05, -1.34)
vibegron 50 mg	140	11.12	2.87	131	9.02	2.26	-1.79	-1.88	1.80	-1.89	(-2.23, -1.56)
vibegron 100 mg	145	11.13	2.33	133	8.97	2.54	-2.10	-2.14	1.83	-2.14	(-2.47, -1.80)
tolterodine ER 4 mg	131	10.97	2.17	117	9.20	2.11	-1.64	-1.79	2.05	-1.76	(-2.11, -1.41)
vibegron 50 mg 併用	131	10.90	2.52	118	8.81	3.09	-1.97	-2.00	2.68	-2.05	(-2.40, -1.70)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-0.38			(-0.86, 0.11)			0.1253	
vibegron 15 mg				-0.41			(-0.90, 0.09)			0.1054	
vibegron 50 mg				-0.60			(-1.08, -0.13)			0.0130	
vibegron 100 mg				-0.85			(-1.32, -0.37)			0.0005	
tolterodine ER 4 mg				-0.47			(-0.96, 0.02)			0.0591	

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-3 を一部改変]

表 2.7.3.6-4 4 週時の 1 日平均排尿回数の変化量 : PPS(008 試験 Part 2)

投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
placebo	59	11.98	3.09	50	10.75	2.75	-1.45	-1.45	1.90	-1.29	(-1.78, -0.80)
vibegron 100 mg	107	11.93	3.87	101	9.88	4.21	-2.00	-1.98	1.83	-1.95	(-2.30, -1.59)
tolterodine ER 4 mg	119	11.16	2.35	110	9.83	2.46	-1.11	-1.31	1.92	-1.34	(-1.68, -1.01)
vibegron 100 mg 併用	104	11.34	2.90	98	9.06	2.70	-2.26	-2.33	1.79	-2.31	(-2.67, -1.95)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg				-0.66			(-1.26, -0.05)			0.0328	
tolterodine ER 4 mg				-0.05			(-0.65, 0.54)			0.8612	
併用とそれぞれの成分との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 100 mg 併用 vs vibegron 100 mg				-0.36			(-0.86, 0.14)			0.1533	
vibegron 100 mg 併用 vs tolterodine ER 4 mg				-0.97			(-1.45, -0.48)			0.0001	

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-4 を一部改変]

表 2.7.3.6-5 4 週時及び 8 週時の 1 日平均排尿回数の変化量：FAS(T301 試験)

投与群	算出値						4 週における 0 週からの変化量				
	0 週			4 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	370	11.13	2.37	369	9.92	2.51	-1.00	-1.22	1.75	-1.22	(-1.40, -1.04)
vibegron 100 mg	368	11.08	2.25	365	9.85	2.46	-1.00	-1.23	1.77	-1.25	(-1.42, -1.07)
placebo	369	11.20	2.40	367	10.59	2.51	-0.67	-0.60	1.78	-0.59	(-0.77, -0.41)
imidafenacin	117	11.21	2.17	116	10.14	2.56	-1.00	-1.10	1.98	-1.08	(-1.39, -0.77)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI				p-value
vibegron 50 mg	-0.63						(-0.88, -0.38)				0.0000
vibegron 100 mg	-0.65						(-0.90, -0.40)				0.0000

投与群	算出値						8 週における 0 週からの変化量				
	0 週			8 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	370	11.13	2.37	361	9.35	2.33	-1.67	-1.80	1.71	-1.80	(-1.98, -1.61)
vibegron 100 mg	368	11.08	2.25	357	9.33	2.42	-1.67	-1.78	1.89	-1.78	(-1.97, -1.60)
placebo	369	11.20	2.40	359	10.18	2.44	-1.00	-1.03	1.95	-1.01	(-1.19, -0.83)
imidafenacin	117	11.21	2.17	115	9.48	2.20	-1.67	-1.77	2.10	-1.74	(-2.06, -1.42)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI				p-value
vibegron 50 mg	-0.79						(-1.04, -0.53)				0.0000
vibegron 100 mg	-0.77						(-1.03, -0.52)				0.0000

[5.3.5.1-2 表 14.2-2、表 14.2-3 を一部改変]

表 2.7.3.6-6 12 週時の 1 日平均排尿回数の変化量：PPS(T301 試験)

投与群	算出値						12週における0週からの変化量				
	0週			12週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<1日平均排尿回数(回)>											
vibegron 50 mg	354	11.13	2.38	350	9.07	2.39	-2.00	-2.06	1.84	-2.07	(-2.26, -1.88)
vibegron 100 mg	356	11.11	2.25	352	9.08	2.41	-2.00	-2.01	1.93	-2.04	(-2.23, -1.85)
placebo	356	11.21	2.42	350	9.99	2.43	-1.33	-1.24	2.06	-1.22	(-1.41, -1.03)
imidafenacin	113	11.27	2.17	111	9.13	2.00	-2.33	-2.10	1.86	-2.08	(-2.41, -1.74)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 50 mg				-0.85			(-1.12, -0.59)			0.0000	
vibegron 100 mg				-0.82			(-1.09, -0.56)			0.0000	
imidafenacin群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI				
vibegron 50 mg				0.01			(-0.37, 0.39)				
vibegron 100 mg				0.04			(-0.34, 0.41)				

[5.3.5.1-2 表 14.2-17 を一部改変]

表 2.7.3.6-7 1 週時、2 週時及び 4 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量：FAS(008 試験 Part 1) (1/2)

投与群	算出値						1 週における 0 週からの変化量				
	0 週			1 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	141	6.52	4.37	137	5.97	3.96	-0.50	-0.62	2.30	-0.64	(-1.00, -0.28)
vibegron 3 mg	144	6.49	3.66	140	5.57	3.74	-0.68	-0.82	1.66	-0.82	(-1.18, -0.47)
vibegron 15 mg	131	6.93	4.69	129	6.02	4.76	-0.83	-0.94	1.61	-0.91	(-1.28, -0.54)
vibegron 50 mg	148	6.43	4.22	144	5.22	4.90	-0.95	-1.12	3.05	-1.16	(-1.51, -0.81)
vibegron 100 mg	148	7.34	4.14	143	5.89	4.17	-1.17	-1.36	1.88	-1.28	(-1.62, -0.93)
tolterodine ER 4 mg	134	6.39	3.78	131	5.44	3.99	-0.83	-1.00	1.57	-0.99	(-1.36, -0.63)
vibegron 50 併用	134	6.84	3.96	129	5.01	3.98	-1.17	-1.75	2.57	-1.70	(-2.06, -1.33)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI			p-value	
vibegron 3 mg	-0.18						(-0.68, 0.32)			0.4701	
vibegron 15 mg	-0.27						(-0.78, 0.24)			0.2994	
vibegron 50 mg	-0.52						(-1.02, -0.02)			0.0399	
vibegron 100 mg	-0.64						(-1.13, -0.14)			0.0122	
tolterodine ER 4 mg	-0.35						(-0.86, 0.16)			0.1732	

投与群	算出値						2 週における 0 週からの変化量				
	0 週			2 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	141	6.52	4.37	129	5.73	4.09	-0.83	-1.01	2.66	-0.96	(-1.37, -0.55)
vibegron 3 mg	144	6.49	3.66	139	5.07	3.98	-1.14	-1.29	2.16	-1.34	(-1.74, -0.93)
vibegron 15 mg	131	6.93	4.69	123	5.35	4.45	-1.36	-1.48	1.99	-1.45	(-1.87, -1.03)
vibegron 50 mg	148	6.43	4.22	142	4.57	4.46	-1.50	-1.71	2.39	-1.60	(-2.00, -1.20)
vibegron 100 mg	148	7.34	4.14		5.48	4.34	-1.58	-1.81	2.31	-1.71	(-2.11, -1.31)
tolterodine ER 4 mg	134	6.39	3.78	123	4.69	3.84	-1.67	-1.83	1.96	-1.80	(-2.22, -1.38)
vibegron 50 併用	134	6.84	3.96	127	4.43	4.23	-1.79	-2.32	3.04	-2.35	(-2.77, -1.93)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI			p-value	
vibegron 3 mg	-0.38						(-0.95, 0.20)			0.1972	
vibegron 15 mg	-0.49						(-1.07, 0.10)			0.1027	
vibegron 50 mg	-0.64						(-1.21, -0.07)			0.0270	
vibegron 100 mg	-0.75						(-1.32, -0.18)			0.0103	
tolterodine ER 4 mg	-0.84						(-1.43, -0.26)			0.0048	

表 2.7.3.6-7 1 週時、2 週時及び 4 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量：FAS(008 試験 Part 1) (2/2)

投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	141	6.52	4.37	134	5.26	3.99	-0.93	-1.28	2.97	-1.33	(-1.76, -0.90)
vibegron 3 mg	144	6.49	3.66	138	4.77	4.03	-1.65	-1.61	2.27	-1.66	(-2.08, -1.24)
vibegron 15 mg	131	6.93	4.69	129	4.83	4.53	-1.95	-1.94	2.22	-1.95	(-2.39, -1.51)
vibegron 50 mg	148	6.43	4.22	145	4.24	4.53	-1.75	-2.07	2.24	-2.00	(-2.42, -1.59)
vibegron 100 mg	148	7.34	4.14	141	4.81	4.32	-1.90	-2.40	2.51	-2.33	(-2.75, -1.91)
tolterodine ER 4 mg	134	6.39	3.78	127	4.57	3.88	-1.74	-1.95	2.15	-1.98	(-2.41, -1.54)
vibegron 50 併用	134	6.84	3.96	128	3.83	3.98	-2.40	-2.92	3.23	-2.90	(-3.33, -2.46)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 3 mg	-0.33						(-0.93, 0.27)				0.2780
vibegron 15 mg	-0.62						(-1.23, -0.01)				0.0465
vibegron 50 mg	-0.67						(-1.27, -0.08)				0.0258
vibegron 100 mg	-1.00						(-1.59, -0.40)				0.0011
tolterodine ER 4 mg	-0.65						(-1.25, -0.04)				0.0374

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-5 を一部改変]

表 2.7.3.6-8 日本人集団における 8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量：FAS (008 試験 Part 1)

投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<1日平均尿意切迫感回数(回)>											
placebo	24	3.20	2.14	24	1.64	1.99	-1.30	-1.56	1.95	-1.69	(-2.32, -1.07)
vibegron 3 mg	31	4.57	2.99	31	2.49	2.75	-1.62	-2.07	2.09	-1.63	(-2.18, -1.07)
vibegron 15 mg	26	3.87	2.39	25	2.12	2.16	-1.33	-1.82	2.09	-1.64	(-2.25, -1.03)
vibegron 50 mg	29	3.11	2.26	29	1.31	1.86	-1.60	-1.80	1.99	-1.97	(-2.54, -1.40)
vibegron 100 mg	31	3.51	2.41	31	1.39	1.76	-1.83	-2.12	1.41	-2.12	(-2.67, -1.56)
tolterodine ER 4 mg	31	3.14	2.39	29	1.58	1.76	-1.33	-1.54	1.40	-1.70	(-2.27, -1.13)
vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	30	3.14	1.68	30	1.34	1.73	-1.83	-1.80	1.60	-1.96	(-2.52, -1.39)
placebo群との差の推定値					Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg					0.07		(-0.75, 0.88)			0.8743	
vibegron 15 mg					0.05		(-0.80, 0.90)			0.9063	
vibegron 50 mg					-0.28		(-1.10, 0.55)			0.5103	
vibegron 100 mg					-0.43		(-1.24, 0.39)			0.3014	
tolterodine ER 4 mg					-0.01		(-0.83, 0.81)			0.9838	

表 2.7.3.6-9 4 週時及び 8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の変化量：FAS(T301 試験)

投与群	算出値						4 週における 0 週からの変化量				
	0 週			4 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	370	3.70	2.08	369	2.40	2.23	-1.00	-1.31	1.97	-1.32	(-1.51, -1.13)
vibegron 100 mg	368	3.77	2.25	365	2.24	2.25	-1.33	-1.55	2.10	-1.52	(-1.71, -1.34)
placebo	369	3.77	2.23	367	2.90	2.20	-1.00	-0.87	1.79	-0.85	(-1.04, -0.67)
imidafenacin	117	3.54	1.91	116	2.45	2.33	-1.00	-1.10	1.74	-1.17	(-1.50, -0.85)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI				p-value
vibegron 50 mg	-0.47						(-0.72, -0.21)				0.0004
vibegron 100 mg	-0.67						(-0.93, -0.41)				0.0000

投与群	算出値						8 週における 0 週からの変化量				
	0 週			8 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	370	3.70	2.08	361	1.78	1.93	-1.67	-1.93	1.97	-1.94	(-2.13, -1.76)
vibegron 100 mg	368	3.77	2.25	357	1.66	2.03	-2.00	-2.13	2.17	-2.09	(-2.28, -1.91)
placebo	369	3.77	2.23	359	2.21	2.03	-1.67	-1.59	1.90	-1.55	(-1.73, -1.36)
imidafenacin	117	3.54	1.91	115	1.88	2.01	-1.67	-1.67	1.91	-1.78	(-2.09, -1.46)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI				p-value
vibegron 50 mg	-0.39						(-0.64, -0.15)				0.0017
vibegron 100 mg	-0.54						(-0.79, -0.30)				0.0000

[5.3.5.1-2 表 14.2-2、表 14.2-3 を一部改変]

表 2.7.3.6-10 1 週時、2 週時及び 4 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量：FAS(008 試験 Part 1) (1/2)

投与群	算出値						1 週における 0 週からの変化量				
	0 週			1 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	131	2.85	2.66	128	2.35	2.48	-0.33	-0.54	1.38	-0.48	(-0.71, -0.25)
vibegron 3 mg	125	2.48	1.96	122	1.70	1.72	-0.78	-0.74	1.13	-0.78	(-1.01, -0.54)
vibegron 15 mg	120	2.73	2.25	119	1.88	2.23	-0.71	-0.86	1.42	-0.83	(-1.07, -0.60)
vibegron 50 mg	132	2.62	2.07	128	1.44	1.65	-0.83	-1.14	1.51	-1.15	(-1.38, -0.92)
vibegron 100 mg	135	2.72	2.41	131	1.87	2.61	-0.83	-0.84	1.60	-0.82	(-1.05, -0.60)
tolterodine ER 4 mg	117	2.47	2.14	114	1.59	1.99	-0.75	-0.90	1.26	-0.92	(-1.17, -0.68)
vibegron 50 mg 併用	123	2.49	1.92	119	1.39	1.87	-0.93	-1.04	1.61	-1.10	(-1.34, -0.87)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg	-0.30						(-0.62, 0.03)			0.0734	
vibegron 15 mg	-0.35						(-0.68, -0.03)			0.0339	
vibegron 50 mg	-0.67						(-0.99, -0.35)			0.0000	
vibegron 100 mg	-0.34						(-0.66, -0.02)			0.0355	
tolterodine ER 4 mg	-0.44						(-0.77, -0.11)			0.0085	

投与群	算出値						2 週における 0 週からの変化量				
	0 週			2 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	131	2.85	2.66	120	1.92	2.28	-0.86	-0.95	1.47	-0.82	(-1.06, -0.58)
vibegron 3 mg	125	2.48	1.96	122	1.35	1.60	-0.92	-1.04	1.26	-1.15	(-1.39, -0.90)
vibegron 15 mg	120	2.73	2.25	114	1.40	2.13	-1.17	-1.34	1.64	-1.31	(-1.55, -1.06)
vibegron 50 mg	132	2.62	2.07	126	1.13	1.49	-1.17	-1.48	1.65	-1.47	(-1.70, -1.23)
vibegron 100 mg	135	2.72	2.41		1.39	2.32	-1.18	-1.29	1.61	-1.26	(-1.50, -1.03)
tolterodine ER 4 mg	117	2.47	2.14	108	1.25	2.02	-1.08	-1.26	1.41	-1.28	(-1.53, -1.03)
vibegron 50 mg 併用	123	2.49	1.92	116	1.01	1.65	-1.12	-1.32	1.49	-1.44	(-1.69, -1.20)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg	-0.32						(-0.66, 0.01)			0.0556	
vibegron 15 mg	-0.49						(-0.82, -0.15)			0.0045	
vibegron 50 mg	-0.64						(-0.97, -0.32)			0.0001	
vibegron 100 mg	-0.44						(-0.77, -0.11)			0.0083	
tolterodine ER 4 mg	-0.45						(-0.79, -0.12)			0.0086	

表 2.7.3.6-10 1 週時、2 週時及び 4 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量：FAS(008 試験 Part 1) (2/2)

投与群	算出値						4 週における 0 週からの変化量				
	0 週			4 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	131	2.85	2.66	125	1.82	2.63	-0.86	-1.08	1.66	-0.97	(-1.23, -0.72)
vibegron 3 mg	125	2.48	1.96	121	1.08	1.44	-1.16	-1.32	1.25	-1.43	(-1.69, -1.17)
vibegron 15 mg	120	2.73	2.25	117	1.20	2.12	-1.31	-1.54	1.79	-1.49	(-1.76, -1.23)
vibegron 50 mg	132	2.62	2.07	129	0.97	1.40	-1.29	-1.64	1.79	-1.65	(-1.90, -1.40)
vibegron 100 mg	135	2.72	2.41	130	1.09	2.22	-1.26	-1.57	1.96	-1.55	(-1.80, -1.30)
tolterodine ER 4 mg	117	2.47	2.14	111	1.16	1.98	-1.20	-1.35	1.48	-1.40	(-1.67, -1.13)
vibegron 50 mg 併用	123	2.49	1.92	118	0.83	1.58	-1.29	-1.61	1.62	-1.66	(-1.92, -1.39)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 3 mg	-0.46						(-0.82, -0.11)				0.0107
vibegron 15 mg	-0.52						(-0.88, -0.17)				0.0041
vibegron 50 mg	-0.68						(-1.03, -0.33)				0.0001
vibegron 100 mg	-0.58						(-0.92, -0.23)				0.0012
tolterodine ER 4 mg	-0.43						(-0.79, -0.07)				0.0191

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-7 を一部改変]

表 2.7.3.6-11 日本人集団における 8 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量：FAS(008 試験 Part 1)

投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<1日平均切迫性尿失禁回数(回)> (0週が0でない被験者)											
placebo	24	1.80	1.17	24	0.60	0.86	-1.00	-1.21	1.11	-1.20	(-1.49, -0.91)
vibegron 3 mg	28	1.67	0.82	28	0.48	0.68	-1.08	-1.19	0.82	-1.28	(-1.55, -1.00)
vibegron 15 mg	25	2.16	1.53	24	0.51	0.81	-1.31	-1.66	1.35	-1.41	(-1.70, -1.13)
vibegron 50 mg	27	1.90	1.45	27	0.49	0.65	-1.17	-1.40	1.11	-1.33	(-1.61, -1.06)
vibegron 100 mg	29	1.59	0.65	29	0.38	0.65	-1.17	-1.21	0.84	-1.35	(-1.62, -1.08)
tolterodine ER 4 mg	27	1.64	1.13	25	0.36	0.75	-1.00	-1.19	0.70	-1.37	(-1.65, -1.08)
vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	28	1.84	1.15	28	0.41	0.90	-1.19	-1.43	1.06	-1.39	(-1.67, -1.12)
placebo群との差の推定値				Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg				-0.08			(-0.44, 0.29)			0.6858	
vibegron 15 mg				-0.21			(-0.59, 0.17)			0.2689	
vibegron 50 mg				-0.13			(-0.50, 0.24)			0.4852	
vibegron 100 mg				-0.15			(-0.51, 0.21)			0.4125	
tolterodine ER 4 mg				-0.17			(-0.54, 0.21)			0.3831	

表 2.7.3.6-12 4 週時及び 8 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数の変化量：FAS(T301 試験)

投与群	算出値						4 週における 0 週からの変化量				
	0 週			4 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	329	1.97	1.48	329	0.99	1.38	-1.00	-0.99	1.40	-0.97	(-1.09, -0.84)
vibegron 100 mg	327	1.86	1.31	324	0.85	1.15	-1.00	-1.02	1.24	-1.05	(-1.17, -0.92)
placebo	333	1.88	1.33	331	1.32	1.41	-0.33	-0.56	1.17	-0.58	(-0.70, -0.45)
imidafenacin	102	2.15	1.44	101	1.13	1.36	-1.00	-1.02	1.36	-0.93	(-1.15, -0.71)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI				p-value
vibegron 50 mg	-0.39						(-0.56, -0.22)				0.0000
vibegron 100 mg	-0.47						(-0.64, -0.30)				0.0000

投与群	算出値						8 週における 0 週からの変化量				
	0 週			8 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	329	1.97	1.48	322	0.73	1.26	-1.00	-1.23	1.38	-1.21	(-1.33, -1.09)
vibegron 100 mg	327	1.86	1.31	316	0.61	0.99	-1.00	-1.24	1.36	-1.28	(-1.40, -1.16)
placebo	333	1.88	1.33	324	0.93	1.23	-1.00	-0.97	1.13	-0.98	(-1.10, -0.86)
imidafenacin	102	2.15	1.44	100	0.75	1.20	-1.17	-1.38	1.26	-1.27	(-1.48, -1.07)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI				p-value
vibegron 50 mg	-0.23						(-0.39, -0.08)				0.0036
vibegron 100 mg	-0.30						(-0.46, -0.15)				0.0002

[5.3.5.1-2 表 14.2-2 及び表 14.2-3 を一部改変]

表 2.7.3.6-13 1 週時、2 週時及び 4 週時のその他の排尿パラメータの変化量：FAS(008 試験 Part 1) (1/2)

1日平均尿失禁回数(回) (0週が0でない被験者)											
投与群	算出値						1週における0週からの変化量				
	0週			1週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	133	3.28	3.21	130	2.69	2.90	-0.41	-0.63	1.44	-0.57	(-0.80, -0.33)
vibegron 3 mg	126	2.82	2.12	123	1.98	1.86	-0.83	-0.81	1.13	-0.85	(-1.09, -0.61)
vibegron 15 mg	121	3.06	2.47	120	2.13	2.36	-0.80	-0.94	1.44	-0.93	(-1.17, -0.68)
vibegron 50 mg	135	3.09	3.58	131	1.85	3.10	-0.89	-1.19	1.56	-1.19	(-1.42, -0.95)
vibegron 100 mg	139	3.11	2.80	135	2.14	2.79	-1.00	-0.96	1.67	-0.95	(-1.17, -0.72)
tolterodine ER 4 mg	120	2.71	2.37	117	1.81	2.31	-0.75	-0.92	1.27	-0.98	(-1.22, -0.73)
vibegron 50 mg 併用	123	2.88	2.43	119	1.63	2.13	-1.00	-1.20	1.68	-1.25	(-1.49, -1.01)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 3 mg	-0.28						(-0.61, 0.05)				0.0926
vibegron 15 mg	-0.36						(-0.69, -0.03)				0.0327
vibegron 50 mg	-0.62						(-0.94, -0.30)				0.0002
vibegron 100 mg	-0.38						(-0.70, -0.06)				0.0204
tolterodine ER 4 mg	-0.41						(-0.74, -0.08)				0.0157

投与群	算出値						2週における0週からの変化量				
	0週			2週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
placebo	133	3.28	3.21	122	2.22	2.59	-0.92	-1.09	1.58	-0.96	(-1.22, -0.71)
vibegron 3 mg	126	2.82	2.12	123	1.60	1.76	-0.96	-1.13	1.41	-1.22	(-1.48, -0.96)
vibegron 15 mg	121	3.06	2.47	115	1.64	2.33	-1.17	-1.43	1.78	-1.41	(-1.68, -1.15)
vibegron 50 mg	135	3.09	3.58	129	1.53	3.32	-1.21	-1.55	1.77	-1.51	(-1.76, -1.25)
vibegron 100 mg	139	3.11	2.80		1.62	2.48	-1.27	-1.46	1.86	-1.42	(-1.68, -1.17)
tolterodine ER 4 mg	120	2.71	2.37	110	1.45	2.21	-1.16	-1.31	1.44	-1.36	(-1.63, -1.09)
vibegron 50 mg 併用	123	2.88	2.43	116	1.18	1.89	-1.18	-1.48	1.47	-1.64	(-1.90, -1.37)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 3 mg	-0.26						(-0.62, 0.10)				0.1632
vibegron 15 mg	-0.45						(-0.81, -0.08)				0.0159
vibegron 50 mg	-0.54						(-0.90, -0.19)				0.0028
vibegron 100 mg	-0.46						(-0.81, -0.11)				0.0108
tolterodine ER 4 mg	-0.40						(-0.76, -0.03)				0.0345

表 2.7.3.6-13 1 週時、2 週時及び 4 週時のその他の排尿パラメータの変化量：FAS(008 試験 Part 1) (2/2)

1 日平均尿失禁回数(回) (0 週が 0 でない被験者)											
投与群	算出値						4 週における 0 週からの変化量				
	0 週			4 週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
placebo	133	3.28	3.21	127	1.98	2.73	-0.86	-1.36	1.93	-1.24	(-1.52, -0.96)
vibegron 3 mg	126	2.82	2.12	122	1.27	1.58	-1.26	-1.47	1.45	-1.57	(-1.86, -1.29)
vibegron 15 mg	121	3.06	2.47	118	1.36	2.29	-1.51	-1.72	1.90	-1.69	(-1.98, -1.40)
vibegron 50 mg	135	3.09	3.58	132	1.39	3.42	-1.29	-1.70	1.85	-1.68	(-1.95, -1.40)
vibegron 100 mg	139	3.11	2.80	134	1.28	2.37	-1.49	-1.77	2.25	-1.74	(-2.02, -1.47)
tolterodine ER 4 mg	120	2.71	2.37	114	1.34	2.15	-1.33	-1.42	1.48	-1.51	(-1.81, -1.22)
vibegron 50 mg 併用	123	2.88	2.43	118	0.96	1.82	-1.47	-1.86	1.90	-1.89	(-2.18, -1.60)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI			p-value	
vibegron 3 mg	-0.33						(-0.72, 0.06)			0.0971	
vibegron 15 mg	-0.45						(-0.85, -0.06)			0.0252	
vibegron 50 mg	-0.43						(-0.82, -0.05)			0.0272	
vibegron 100 mg	-0.50						(-0.89, -0.12)			0.0101	
tolterodine ER 4 mg	-0.27						(-0.67, 0.13)			0.1835	

平均 1 回排尿量 (mL)											
投与群	算出値						4 週における 0 週からの変化量				
	0 週			4 週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
placebo	140	185.43	83.82	130	186.38	80.19	5.97	1.92	55.61	2.61	(-7.83, 13.05)
vibegron 3 mg	143	177.64	65.39	135	194.35	72.90	18.17	17.99	59.47	16.60	(6.37, 26.83)
vibegron 15 mg	130	182.52	66.04	123	208.37	91.90	18.89	25.08	56.98	25.97	(15.21, 36.73)
vibegron 50 mg	145	179.31	72.75	138	210.07	97.87	30.83	30.99	64.20	30.86	(20.71, 41.01)
vibegron 100 mg	146	180.03	68.33	135	205.95	98.31	19.29	26.77	65.17	26.13	(15.88, 36.38)
tolterodine ER 4 mg	130	178.16	63.38	125	210.91	85.80	25.85	31.14	58.37	31.35	(20.62, 42.08)
vibegron 50 mg 併用	132	176.10	65.17	127	222.43	89.42	34.29	45.43	66.51	45.64	(35.03, 56.25)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI			p-value	
vibegron 3 mg	14.00						(-0.61, 28.60)			0.0604	
vibegron 15 mg	23.36						(8.38, 38.35)			0.0023	
vibegron 50 mg	28.25						(13.70, 42.81)			0.0001	
vibegron 100 mg	23.53						(8.90, 38.15)			0.0016	
tolterodine ER 4 mg	28.74						(13.78, 43.71)			0.0002	

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-9a 及び表 3.1.1-9b を一部改変]

表 2.7.3.6-14 日本人集団における 8 週時の 1 日平均尿失禁回数の変化量 : FAS(008 試験 Part 1)

投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
<1日平均尿失禁回数(回)> (0週が0でない被験者)											
placebo	24	1.98	1.27	24	0.67	0.87	-1.01	-1.31	1.18	-1.27	(-1.56, -0.97)
vibegron 3 mg	28	1.85	0.90	28	0.53	0.69	-1.20	-1.32	0.92	-1.36	(-1.64, -1.09)
vibegron 15 mg	25	2.20	1.55	24	0.52	0.81	-1.33	-1.69	1.35	-1.50	(-1.79, -1.21)
vibegron 50 mg	27	1.96	1.48	27	0.53	0.65	-1.17	-1.44	1.14	-1.40	(-1.68, -1.12)
vibegron 100 mg	29	1.67	0.75	29	0.41	0.66	-1.19	-1.26	0.91	-1.43	(-1.70, -1.16)
tolterodine ER 4 mg	27	1.72	1.10	25	0.36	0.75	-1.02	-1.26	0.72	-1.47	(-1.76, -1.18)
vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	28	2.06	1.35	28	0.47	0.94	-1.27	-1.59	1.11	-1.49	(-1.77, -1.22)
placebo群との差の推定値					Lsmeanの差		Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 3 mg					-0.10		(-0.46, 0.27)			0.6068	
vibegron 15 mg					-0.23		(-0.61, 0.15)			0.2257	
vibegron 50 mg					-0.14		(-0.51, 0.24)			0.4718	
vibegron 100 mg					-0.16		(-0.53, 0.20)			0.3815	
tolterodine ER 4 mg					-0.20		(-0.58, 0.17)			0.2839	

表 2.7.3.6-15 4 週時及び 8 週時のその他の排尿パラメータの変化量：FAS(T301 試験) (1/3)

<1日平均尿失禁回数(回)>(0週が0でない被験者)											
投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	329	2.14	1.63	329	1.20	1.61	-0.67	-0.94	1.46	-0.93	(-1.07, -0.79)
vibegron 100 mg	327	2.04	1.54	324	1.01	1.35	-1.00	-1.03	1.36	-1.06	(-1.20, -0.92)
placebo	333	2.07	1.54	331	1.58	1.60	-0.33	-0.48	1.13	-0.50	(-0.64, -0.36)
imidafenacin	102	2.43	1.79	101	1.62	1.71	-0.67	-0.81	1.69	-0.69	(-0.93, -0.45)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg	-0.43						(-0.62, -0.25)				0.0000
vibegron 100 mg	-0.56						(-0.75, -0.38)				0.0000

投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	329	2.14	1.63	322	0.91	1.50	-1.00	-1.22	1.42	-1.22	(-1.35, -1.09)
vibegron 100 mg	327	2.04	1.54	316	0.74	1.17	-1.00	-1.27	1.42	-1.31	(-1.45, -1.18)
placebo	333	2.07	1.54	324	1.13	1.41	-1.00	-0.95	1.22	-0.96	(-1.10, -0.83)
imidafenacin	102	2.43	1.79	100	1.01	1.50	-1.00	-1.40	1.72	-1.26	(-1.49, -1.03)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI				p-value
vibegron 50 mg	-0.26						(-0.43, -0.08)				0.0043
vibegron 100 mg	-0.35						(-0.53, -0.17)				0.0001

表 2.7.3.6-15 4 週時及び 8 週時のその他の排尿パラメータの変化量：FAS(T301 試験) (2/3)

<夜間平均排尿回数(回)>(0週が0でない被験者)											
投与群	算出値						4週における0週からの変化量				
	0週			4週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	312	1.37	0.85	311	0.98	0.80	-0.33	-0.39	0.65	-0.40	(-0.47, -0.33)
vibegron 100 mg	304	1.36	0.85	303	0.97	0.76	-0.33	-0.39	0.65	-0.40	(-0.47, -0.33)
placebo	313	1.41	0.87	311	1.18	0.92	-0.33	-0.23	0.69	-0.22	(-0.29, -0.15)
imidafenacin	103	1.40	0.84	103	1.17	0.87	-0.33	-0.22	0.65	-0.22	(-0.34, -0.10)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 50 mg	-0.18						(-0.27, -0.08)			0.0002	
vibegron 100 mg	-0.18						(-0.28, -0.09)			0.0002	

投与群	算出値						8週における0週からの変化量				
	0週			8週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	312	1.37	0.85	306	0.89	0.79	-0.33	-0.48	0.63	-0.49	(-0.56, -0.42)
vibegron 100 mg	304	1.36	0.85	295	0.85	0.81	-0.33	-0.50	0.73	-0.51	(-0.58, -0.44)
placebo	313	1.41	0.87	303	0.99	0.85	-0.33	-0.41	0.68	-0.41	(-0.48, -0.33)
imidafenacin	103	1.40	0.84	102	0.98	0.83	-0.33	-0.43	0.75	-0.42	(-0.54, -0.30)
placebo群との差の推定値	Lsmeanの差						Lsmeanの差の95%CI			p-value	
vibegron 50 mg	-0.08						(-0.18, 0.02)			0.0996	
vibegron 100 mg	-0.10						(-0.20, -0.01)			0.0360	

表 2.7.3.6-15 4 週時及び 8 週時のその他の排尿パラメータの変化量：FAS(T301 試験) (3/3)

< 平均1回排尿量(mL) >											
投与群	算出値						4 週における 0 週からの変化量				
	0 週			4 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	370	154.75	45.10	369	177.86	61.33	20.67	23.08	34.34	23.06	(19.83, 26.29)
vibegron 100 mg	368	157.08	45.74	365	178.05	54.30	17.86	21.06	32.24	21.06	(17.81, 24.31)
placebo	369	157.70	45.16	367	162.31	46.81	2.71	4.19	26.11	4.20	(0.96, 7.44)
imidakfenacin	117	158.86	53.07	116	174.28	62.85	10.76	15.37	36.10	15.39	(9.63, 21.15)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI			p-value	
vibegron 50 mg	18.86						(14.28, 23.43)			0.0000	
vibegron 100 mg	16.86						(12.27, 21.44)			0.0000	

投与群	算出値						8 週における 0 週からの変化量				
	0 週			8 週			Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
	n	Mean	SD	n	Mean	SD					
vibegron 50 mg	370	154.75	45.10	361	180.73	61.16	23.02	26.47	37.97	26.38	(22.74, 30.01)
vibegron 100 mg	368	157.08	45.74	357	184.17	58.04	24.51	27.34	37.83	27.65	(23.99, 31.30)
placebo	369	157.70	45.16	359	165.35	48.88	4.86	7.70	29.66	7.33	(3.68, 10.97)
imidakfenacin	117	158.86	53.07	115	177.48	62.17	11.90	18.17	35.06	18.07	(11.60, 24.53)
placebo 群との差の推定値	Lsmean の差						Lsmean の差の 95%CI			p-value	
vibegron 50 mg	19.05						(13.90, 24.20)			0.0000	
vibegron 100 mg	20.32						(15.16, 25.49)			0.0000	

[5.3.5.1-2 表 14.2-2 及び表 14.2-3 を一部改変]

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部 CTD の概要(サマリー)

2.7.4 臨床的安全性

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表	6
2.7.4.1 医薬品への曝露	9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	9
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験	9
2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の解析対象集団	14
2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の評価方法	14
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況	17
2.7.4.1.2.1 OAB 患者を対象とした後期第 II 相国際共同試験(008 試験)の曝露状況	17
2.7.4.1.2.2 OAB 患者を対象とした国内第 III 相比較試験(T301 試験)及び国内長期投与試験 (T302 試験)の曝露状況	22
2.7.4.1.2.3 第 I 相試験の曝露状況	24
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	24
2.7.4.1.3.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)	24
2.7.4.1.3.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)	28
2.7.4.1.3.3 国内長期投与試験(T302 試験)	30
2.7.4.2 有害事象	32
2.7.4.2.1 有害事象の解析	32
2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象	32
2.7.4.2.1.2 死亡	70
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象	70
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象	78
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析	80
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明	107
2.7.4.3 臨床検査値の評価	107
2.7.4.3.1 臨床検査値の推移	107
2.7.4.3.1.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)	107
2.7.4.3.1.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)	107
2.7.4.3.1.3 国内長期投与試験(T302 試験)	107
2.7.4.3.2 重要な臨床検査値異常	108
2.7.4.3.2.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)	108
2.7.4.3.2.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)	112
2.7.4.3.2.3 国内長期投与試験(T302 試験)	113
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	114
2.7.4.4.1 バイタルサイン	114
2.7.4.4.1.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)	114
2.7.4.4.1.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)	114
2.7.4.4.1.3 国内長期投与試験(T302 試験)	115
2.7.4.4.2 心電図	115
2.7.4.4.2.1 QT/QTc の評価	115
2.7.4.4.2.2 心電図パラメータ	115
2.7.4.4.2.3 心電図所見	120
2.7.4.4.3 残尿量	120

2.7.4.4.3.1	国内第 III 相比較試験(T301 試験)	120
2.7.4.4.3.2	国内長期投与試験(T302 試験)	120
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	120
2.7.4.5.1	内因性要因	120
2.7.4.5.1.1	年齢	120
2.7.4.5.1.2	性別	121
2.7.4.5.1.3	体重	122
2.7.4.5.1.4	腎機能	123
2.7.4.5.1.5	肝機能	125
2.7.4.5.1.6	前立腺肥大症患者	127
2.7.4.5.2	外因性要因	128
2.7.4.5.2.1	食事の影響	128
2.7.4.5.2.2	抗コリン薬との併用	128
2.7.4.5.2.3	α_1 受容体遮断薬との併用	129
2.7.4.5.3	薬物相互作用	130
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	130
2.7.4.5.5	過量投与	130
2.7.4.5.6	薬物乱用	130
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	130
2.7.4.5.8	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	131
2.7.4.6	市販後データ	131

表一覧

表 2.7.4.1-1	安全性評価を行った国内臨床試験一覧	9
表 2.7.4.1-2	安全性評価を行った海外臨床試験一覧 (1/4)	10
表 2.7.4.1-3	有害事象と治験薬との因果関係判定基準	15
表 2.7.4.1-4	本剤の 1 日投与量及び投与期間別曝露：008 試験ベース[全体集団]	19
表 2.7.4.1-5	本剤の 1 日投与量及び投与期間別曝露：008 試験ベース[日本人集団]	20
表 2.7.4.1-6	本剤の 1 日投与量及び投与期間別曝露：008 試験延長長期[全体集団]	21
表 2.7.4.1-7	本剤の 1 日投与量及び投与期間別曝露：008 試験延長長期[日本人集団]	22
表 2.7.4.1-8	本剤の 1 日投与量及び投与期間別曝露：T301 試験	23
表 2.7.4.1-9	本剤の 1 日投与量及び投与期間別曝露：T302 試験	23
表 2.7.4.1-10	各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：008 試験ベース[全体集団]	25
表 2.7.4.1-11	各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：008 試験ベース[日本人集団]	26
表 2.7.4.1-12	各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：008 試験延長長期[全体集団]	27
表 2.7.4.1-13	各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：008 試験延長長期[日本人集団]	28
表 2.7.4.1-14	各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：T301 試験	29
表 2.7.4.1-15	各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：T302 試験	31
表 2.7.4.2-1	有害事象の集計(SOC)：008 試験ベース[全体集団] (1/2)	33
表 2.7.4.2-2	有害事象の集計(SOC)：008 試験ベース[日本人集団] (1/2)	35
表 2.7.4.2-3	有害事象の集計(PT、2%以上)：008 試験ベース[全体集団] (1/2)	38
表 2.7.4.2-4	有害事象の集計(PT、2%以上)：008 試験ベース[日本人集団] (1/6)	40
表 2.7.4.2-5	有害事象の集計(SOC)：008 試験延長長期[被験者全体集団] (1/2)	47

表 2.7.4.2-6	有害事象の集計(SOC) : 008 試験延長長期[日本人集団].....	49
表 2.7.4.2-7	有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験延長長期[全体集団] (1/2).....	51
表 2.7.4.2-8	有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験延長長期[日本人集団] (1/4).....	53
表 2.7.4.2-9	発現時期別の有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験ベース[全体集団] (1/4).....	57
表 2.7.4.2-10	有害事象の集計(SOC) : T301 試験.....	61
表 2.7.4.2-11	有害事象の集計(PT、2%以上) : T301 試験.....	62
表 2.7.4.2-12	有害事象の集計(SOC、全体/維持例/増量例) : T302 試験.....	64
表 2.7.4.2-13	有害事象の集計(PT、2%以上、全体/維持例/増量例) : T302 試験.....	65
表 2.7.4.2-14	有害事象の集計(SOC、発現時期別) : T302 試験 (1/3).....	66
表 2.7.4.2-15	死亡症例一覧 : T302 試験.....	70
表 2.7.4.2-16	重篤な有害事象を発現した症例一覧 : 008 試験ベース[全体集団].....	71
表 2.7.4.2-17	重篤な有害事象を発現した症例一覧 : 008 試験延長長期[全体集団] (1/4).....	73
表 2.7.4.2-18	重篤な有害事象を発現した症例一覧 : T301 試験.....	77
表 2.7.4.2-19	重篤な有害事象を発現した症例一覧(全例/維持例/増量例) : T302 試験.....	77
表 2.7.4.2-20	心血管系に関する有害事象の集計 : 008 試験ベース[被験者全体集団] (1/2).....	82
表 2.7.4.2-21	心血管系に関する有害事象の集計 : 008 試験延長長期[被験者全体集団] (1/2).....	84
表 2.7.4.2-22	心血管系に関する有害事象の集計 : T301 試験.....	86
表 2.7.4.2-23	心血管系に関する有害事象の集計 : T302 試験.....	87
表 2.7.4.2-24	抗コリン作用に関する有害事象の集計 : 008 試験ベース[被験者全体集団] (1/2).....	89
表 2.7.4.2-25	抗コリン作用に関する有害事象の集計 : 008 試験延長長期[被験者全体集団] (1/2).....	91
表 2.7.4.2-26	抗コリン作用に関する有害事象の集計 : T301 試験.....	93
表 2.7.4.2-27	抗コリン作用に関する有害事象の集計 : T302 試験.....	94
表 2.7.4.2-28	腎及び尿路障害に関する有害事象の集計 : 008 試験ベース[全体集団] (1/2).....	96
表 2.7.4.2-29	腎及び尿路障害に関する有害事象の集計 : 008 試験延長長期[全体集団] (1/2).....	98
表 2.7.4.2-30	腎及び尿路障害に関する有害事象の集計 : T301 試験.....	100
表 2.7.4.2-31	糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の集計 : 008 試験ベース[全体集団] (1/2).....	102
表 2.7.4.2-32	糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の集計 : 008 試験延長長期[全体集団] (1/2).....	104
表 2.7.4.2-33	糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の集計 : T301 試験.....	106
表 2.7.4.2-34	糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の集計 : T302 試験.....	107
表 2.7.4.3-1	グレード3の臨床検査値異常 : 008 試験ベース[被験者全体集団].....	109
表 2.7.4.3-2	グレード3の臨床検査値異常 : 008 試験延長長期[被験者全体集団].....	110
表 2.7.4.3-3	グレード3の臨床検査値異常 : 008 試験ベース[日本人集団].....	111
表 2.7.4.3-4	グレード3の臨床検査値異常 : 008 試験延長長期[日本人集団].....	112
表 2.7.4.3-5	グレード3の臨床検査値異常 : T301 試験.....	113
表 2.7.4.3-6	グレード3の臨床検査値異常 : T302 試験.....	114
表 2.7.4.4-1	QT/QTc 間隔の要約統計量の推移 : 008 試験ベース[被験者全体集団].....	116
表 2.7.4.4-2	QT/QTc 間隔の要約統計量の推移 : 008 試験延長長期[被験者全体集団].....	117
表 2.7.4.4-3	QT/QTc 間隔の要約統計量の推移 : 008 試験ベース[日本人集団].....	118
表 2.7.4.4-4	QT/QTc 間隔の要約統計量の推移 : 008 試験延長長期[日本人集団].....	119
表 2.7.4.5-1	腎機能が低下した患者の定義.....	124

表 2.7.4.5-2 肝機能が低下した患者の定義.....	126
--------------------------------	-----

図一覧

図 2.7.4.2-1 有害事象の累積曲線(全体/維持例/増量例) : T302 試験.....	69
--	----

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
Al-P	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
ASIAN	アジア人
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	黒人もしくはアフリカ系アメリカ人
BUN	Blood urea nitrogen : 血中尿素窒素
Ca	カルシウム
DOSE NOT CHANGED	治験薬投与継続
DRUG INTERRUPTED	休薬
DRUG WITHDRAWN	治験薬投与中止
Events	有害事象の発現件数
Glu	Glucose : グルコース
HbA1c	Hemoglobin A1c : 糖化ヘモグロビン
HDL	High density lipoprotein : 高比重リポ蛋白
JPN	Japanese : 日本人
K	カリウム
LDL	Low density lipoprotein : 低比重リポ蛋白
Max	Maximum : 最大値
Mean	平均値
Median	中央値
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version : ICH国際医薬用語集日本語版
MILD	軽度
Min	Minimum : 最小値
MODERATE	中等度
MULTI RACIAL	多民族
N	Number : 被験者数
n	number : 該当被験者数
Na	ナトリウム
NOT APPLICABLE	該当なし
NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	未回復
NOT RELATED	因果関係なし
OAB	Overactive bladder : 過活動膀胱
PT	Preferred term : 基本語
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、心室の電氣的脱分極/再分極時間を示す。
QTc	Corrected QT : 補正された QT

略語及び専門用語	用語の説明
QTcF	QT corrected (Fridericia's correction factor) : 補正された QT(Fridericia 補正)
RECOVERED/RESOLVED	転帰 : 回復
RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	転帰 : 回復したが後遺症あり
RELATED	因果関係あり
SD	Standard deviation : 標準偏差
SEVERE	重症度 : 重度
SMQ	Standardized MedDRA queries : MeDRA 検索式
SOC	System organ class : 器官別大分類
T-Chol	Total cholesterol : 総コレステロール
TG	Triglyceride : 中性脂肪
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)
WHITE	人種 : 白人
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
承認申請医薬品及び関連化合物	
ビベグロン (vibegron)	化学名 : (6 <i>S</i>)- <i>N</i> -[4-({(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-[(<i>R</i>)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2- <i>a</i>]pyrimidine-6-carboxamide
KRP-114V	ビベグロンの治験成分記号
KRP-114V XXXXXXXXXX	ビベグロン 50 mg 錠 暫定市販製剤(XXXXXXXXXX)
KRP-114V XXXXXXXXXX	ビベグロン 50 mg 錠 暫定市販製剤(XXXXXX)
MK-4618	ビベグロンの旧治験成分記号
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)	ethinylestradiol/levonorgestrel : エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル
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

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

ビベグロン(以下、本剤)の安全性評価の対象とした国内臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。
各試験の方法・結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性評価を行った国内臨床試験一覧

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	安全性評価項目
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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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	・ 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) 反復経口投与、12 週間* *観察期のプラセボ投与期間(2 週間)を除く	日本人 OAB 患者 1232 例	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査 残尿量測定
T302 5.3.5.2-1 評価	第 III 相 安全性 有効性	非盲検 非対照	・ vibegron 50 mg(通常用量)、 100 mg(増量時用量) 反復経口投与、1 日 1 回 増量しない場合:通常用量 52 週間 増量する場合:通常用量 8 週間、 増量時用量 44 週間、計 52 週間	日本人 OAB 患者 169 例	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査 残尿量測定

a: 1 日投与量を示した。

本剤の安全性評価の対象とした海外臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-2 に示す。後期第 II 相国際共同
試験の 008 試験、QT/QTc 評価試験の 012 試験、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験の 003
及び 009 試験を評価資料、その他の試験を参考資料とした。各試験の方法・結果は、「2.7.6 個々
の試験のまとめ」に示す。

表 2.7.4.1-2 安全性評価を行った海外臨床試験一覧 (1/4)

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	安全性評価項目
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 カプセル剤及び錠剤) 単回経口投与	外国人 健康成人 22 例	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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 連続単一投与期 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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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 ・ プラセボ 空腹時、反復経口投与、1 日 1 回、7 日間	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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査

a: 1 日投与量を示した。

表 2.7.4.1-2 安全性評価を行った海外臨床試験一覧(2/4)

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	安全性評価項目
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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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 4 mg ・ vibegron 100 mg + tolterodine プラセボ ・ tolterodine 4 mg + プラセボ [パネル 2] ・ vibegron 150 mg + tolterodine 4 mg ・ vibegron 150 mg + tolterodine プラセボ ・ tolterodine 4 mg + 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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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 + プラセボ [パネル B] ・ vibegron 100 mg + amlodipine ・ amlodipine + 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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査

a: 1 日投与量を示した。

表 2.7.4.1-2 安全性評価を行った海外臨床試験一覧(3/4)

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	安全性評価項目
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、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)	外国人 健康成人 22 例	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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	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)	外国人 健康成人 18 例	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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	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)	外国人 健康成人 18 例	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査
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	・ 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	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査 ^b

a: 1 日投与量を示した。

b: 心電図パラメータ(QT/QTc 間隔)についても評価した。

表 2.7.4.1-2 安全性評価を行った海外臨床試験一覧(4/4)

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	安全性評価項目
008 5.3.5.1-1 評価	第 IIb 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： ・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 ・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： ・vibegron 100 mg ・tolterodine ER 4 mg ・vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg ・プラセボ 反復経口投与、1 日 1 回、4 週間 延長長期試験： ・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	外国人、日本人 OAB 患者 ベース試験： 1395 例 延長長期試験： 845 例	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 心電図検査 ^b 眼科検査

a: 1 日投与量を示した。

b: 心電図パラメータ(QT/QTc 間隔)についても評価した。

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の解析対象集団

本剤の臨床的安全性の評価は、健康成人を対象とした第 I 相試験、OAB 患者を対象とした 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。第 I 相試験は、治験薬投与を受けた被験者を対象に、死亡及びその他の重篤な有害事象、内因性要因及び外因性要因のみを解析した。

008、T301 及び T302 試験は、それぞれ試験デザインが異なるため、複数の試験を用いる併合解析は実施しなかった。

また、008 試験は 2 つのベース試験(Part 1 及び Part 2)、及びそれぞれのベース試験を完了後に引き続き実施された延長長期試験から構成されている。008 試験の統計解析は Part 1 ベース試験と Part 2 ベース試験を併合したベース試験及び延長長期試験で行った。日本国内では Part 1 はベース試験のみ、Part 2 はベース試験及び延長長期試験が実施され、Part 1 延長試験は実施されなかった。なお、本項以降は本剤 3、15、50、100 mg 群をそれぞれ 3 mg 群、15 mg 群、50 mg 群、100 mg 群と略記し、トルテロジン 4 mg 群、イミダフェナシン 0.2 mg 群、本剤 50 mg とトルテロジン 4 mg 併用群及び本剤 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 併用群と略記した。

T302 試験は、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、かつ被験者も増量を希望する場合に限り、本剤を 1 日 1 回 100 mg の用量に増量し、44 週間経口投与した症例を治験薬増量例、増量せず継続して 1 日 1 回 50 mg の用量で更に 44 週間経口投与した症例を治験薬用量維持例とした。

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の評価方法

008 試験の安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査に基づき評価した。また、本剤による心臓への影響を検討するため、心電図パラメータ(QT 又は QTc)を評価した。

T301 及び T302 試験の安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査及び残尿量に基づき評価した。

2.7.4.1.1.3.1 有害事象

(1) 有害事象の定義

有害事象は、治験薬投与後に生じた、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)、症状又は病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

(2) 有害事象の収集

自覚症状及び他覚所見は、被験者の自発報告又は治験責任医師等の診察により治験薬投与後に新たに認められたものを有害事象とした。T301 及び T302 試験では、バイタルサイン、心電図所見、臨床検査値及び残尿量は、治験責任医師等がベースラインから異常変動(臨床問題となる変動)の有無を判定し、異常変動と認めたものを有害事象とした。

008 試験は無作為割り付け後に発現した有害事象を、T301 試験は治療期治験薬の投与開始後に発現した有害事象を「治療期有害事象」とした。また、008 試験は無作為割り付け前に発現した有害事象を、T301 試験は観察期治験薬の投与開始後から治療期治験薬の投与

開始前に発現した有害事象を「観察期有害事象」として別途収集した。

(3) 有害事象の重症度

重症度は、「軽度(徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの)」、「中等度(通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの)」及び「重度(仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたものの)」の3段階で判定した。

(4) 治験薬との因果関係

治験責任医師等が治験薬概要書及び被験者の体質等を総合的に勘案し、表 2.7.4.1-3 に示す判定基準を参考として治験薬との因果関係を5段階で判定した。有害事象のうち、因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」と判定された有害事象を、治験薬による因果関係を否定できない事象として取り扱った。

表 2.7.4.1-3 有害事象と治験薬との因果関係判定基準

関連あり：治験薬との因果関係に合理的な可能性がある	治験薬に曝露した事実がある。治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的である。有害事象は、他の要因(他剤や原疾患等)より治験薬が原因であるという説明の方がふさわしい。有害事象収集方法によっては、更に以下の基準に区分される。
確実にあり (Definitely related)	治験薬に曝露した事実がある。治験薬の投与と有害事象との時間的関連性が合理的である。 有害事象は、他の要因(他剤や原疾患等)より治験薬が原因であるという説明のほがふさわしい。 Dechallenge 陽性。Rechallenge 陽性(実施可能な場合)。 治験薬、又はその同種薬に既に知られている有害事象発現パターンと一致する。
たぶんあり (Probably related)	治験薬に曝露した事実がある。治験薬の投与と有害事象との時間的関連性が合理的である。 有害事象は、他の要因(他剤や原疾患等)より治験薬が原因であるという説明のほがふさわしい。 Dechallenge 陽性 (実施された場合)。
どちらともいえない (Possibly related)	治験薬に曝露した事実がある。治験薬の投与と有害事象との時間的関連性が合理的である。 有害事象は、他の要因(他剤や原疾患等)と治験薬の双方が、同程度に原因となりうる。 Dechallenge 陽性(実施された場合)。
関連なし：治験薬との因果関係に合理的な可能性がない	治験薬の投与を受けた事実がない。又は、治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が認められない。又は、他に有害事象発現の原因となる明確な要因がある (有害事象を伴わない過量投与も“関連なし”とする)。有害事象収集方法によっては、更に以下の基準に区分される。
考えにくい (Probably not related)	治験薬に曝露した事実がある。 他に有害事象発現の原因となる可能性がある要因がある。 Dechallenge 陰性又は不明(実施された場合)。Rechallenge 陰性又は不明(実施可能な場合)。
確実になし (Definitely not related)	治験薬の投与を受けた事実がない。又は、治験薬の投与と有害事象の発現との時間的関連性が認められない。 又は、他に有害事象発現の原因となる明確な要因がある。

(5) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、治験薬投与後に認められた有害事象のうち、各試験での重篤な有害事象の基準に該当するものとした。

第 I 相試験(T101 試験以外)及び 008 試験での重篤な有害事象の基準

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの(被験者にその事象が発現することにより即座に死に至る危険があると責任医師が判断するもの)
- 3) 永続的又は顕著な障害又は機能不全に陥るもの(正常な生活機能の能力に重大な障害が起きた場合)
- 4) 入院又は入院期間の延長が必要なもの(入院期間にかかわらず、経過観察のための予防的措置も含む)
- 5) 先天異常又は出生異常
- 6) 癌
- 7) 過量投与(過失又は故意の別は問わない)
- 8) その他、医学的に重要な事象(被験者を危険にさらす恐れがあり、上記 1)～7)に至らないよう治療を必要とすると思われる事象)

T301、T302 及び T101 試験での重篤な有害事象の基準

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある症例
- 3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
- 4) 障害(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの)
- 5) 障害につながるおそれのある症例
- 6) 1)～5)までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- 7) 後世代における先天性の疾病又は異常

(6) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象と定義した。

(7) 有害事象辞書

有害事象は、MedDRA/J ver 19.0 を用いてコーディングを行った。

(8) 有害事象の集計

特に断りのない限り、治験薬投与後に発現した有害事象の集計結果を示す。MedDRA/J の基本語の集計で、同一被験者が同一の基本語に属する有害事象を複数回発現した場合、該当する基本語名で 1 例として集計した。同様に有害事象の器官別集計では、同一被験者が同一の器官別大分類に属する有害事象を複数回発現した場合、該当する器官別大分類名で 1 例として集計した。

008 試験は治験薬の最終投与後 14 日までに発現した有害事象を集計した。その他の試験は治験薬投与後に発現又は悪化したすべての有害事象を集計した。

2.7.4.1.1.3.2 臨床検査

臨床検査は、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を評価し、評価項目毎にベースラインから最終評価時(最終規定検査時又は中止時)までの要約統計量を算出した。

008 試験では、ベース試験のベースラインは初回の治験薬投与前の最終測定値とし、延長長期試験のベースラインは、先行したベース試験の初回の治験薬投与前の最終測定値とした。T301 試験のベースラインは、無作為割り付け前の最終測定値とした。T302 試験のベースラインは、初回の治験薬投与前の最終測定値とした。

なお、008 試験では、血液学検査及び血液生化学検査を臨床検査測定機関で集中測定し、尿検査は各実施医療機関にて尿検査用ディップスティックを実施し血球、亜硝酸塩、又は白血球エステラーゼが認められた場合のみ、尿検体を採取し臨床検査測定機関で測定した。T301 試験では、すべての検査を臨床検査測定機関で集中測定した。T302 試験では、血液学的検査及び血液生化学的検査を臨床検査測定機関で集中測定し、尿検査は各実施医療機関又は臨床検査測定機関で測定した。

2.7.4.1.1.3.3 バイタルサイン

バイタルサインは、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数を評価し、評価項目毎にベースラインから最終評価時(最終規定検査時又は中止時)までの要約統計量を算出した。008 試験では、ベース試験のベースラインは初回の治療期治験薬投与前の最終測定値とし、延長長期試験のベースラインは、先行したベース試験の初回の治療期治験薬投与前の最終測定値とした。T301 試験のベースラインは、無作為割り付け前の最終測定値とした。T302 試験のベースラインは、初回の治験薬投与前の最終測定値とした。

2.7.4.1.1.3.4 心電図検査

心電図検査は、12 誘導心電計を用いて測定された心電図に基づき所見を評価した。さらに、008 試験では、規定した来院時又は中止時に心電図パラメータ(QT 又は QTc 間隔)も評価し、評価時点毎にベースラインから最終評価時(最終規定検査時又は中止時)までの平均値の要約統計量を算出した。

008 試験の心電図パラメータのベースラインは、ベース試験では初回の治験薬投与前の最終測定値とし、延長長期試験は、先行したベース試験の初回の治験薬投与前の最終測定値とした。

2.7.4.1.1.3.5 残尿量

残尿量は、経腹的エコーを用いて排尿直後に測定された残尿量を評価し、評価時点毎にベースラインから最終評価時までの変化量の要約統計量を算出した。

T301 試験のベースラインは、無作為割り付け前の最終測定値とした。T302 試験のベースラインは、初回の治験薬投与前の最終測定値とした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 OAB 患者を対象とした後期第 II 相国際共同試験(008 試験)の曝露状況

008 試験の Part 1 ベース試験、Part 2 ベース試験及びそれぞれの延長長期試験の安全性評価対象被験者全体集団及び日本人集団の治験薬への投与期間別曝露状況の集計結果を表 2.7.4.1-4～表 2.7.4.1-7 に示す。

008 試験のベース試験の全体集団での投与症例数は、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 144、134、148、261、257、134、110 及び 205 例であった。平均投与日数は、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 54.8、55.2、55.5、43.3、42.0、55.4、28.9 及び 46.1 日であった。

008 試験のベース試験の日本人集団での投与症例数は、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 31、26、29、51、57、30、27 及び 37 例であった。平均投与日数は、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 55.7、55.3、56.0、45.0、41.0、56.0、28.6 及び 46.4 日であった。

008 試験の延長長期試験の全体集団での投与症例数は、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。平均投与日数は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 308.4、305.3、309.0 及び 320.1 日であった。

008 試験の延長長期試験の日本人集団での投与症例数は、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 17、23 及び 31 例であった。平均投与日数は、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 343.1、318.5 及び 343.2 日であった。

表 2.7.4.1-4 本剤の1日投与量及び投与期間別曝露：008 試験ベース[全体集団]

治験薬 投与期間(日)	placebo		vibegron 3 mg		vibegron 15 mg		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		tolterodine ER 4 mg		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	
	(N= 205)		(N= 144)		(N= 134)		(N= 148)		(N= 261)		(N= 257)		(N= 110)		(N= 134)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1-28	43	(21.0)	4	(2.8)	4	(3.0)	3	(2.0)	81	(31.0)	92	(35.8)	69	(62.7)	5	(3.7)
29-56	111	(54.1)	94	(65.3)	81	(60.4)	101	(68.2)	134	(51.3)	125	(48.6)	41	(37.3)	81	(60.4)
57-	51	(24.9)	46	(31.9)	49	(36.6)	44	(29.7)	46	(17.6)	40	(15.6)	0	(0.0)	48	(35.8)
全期間	205	(100.0)	144	(100.0)	134	(100.0)	148	(100.0)	261	(100.0)	257	(100.0)	110	(100.0)	134	(100.0)

治験薬 投与期間(日)の 要約統計量	placebo	vibegron 3 mg	vibegron 15 mg	vibegron 50 mg	vibegron 100 mg	tolterodine ER 4 mg	vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg
n	205	144	134	148	261	257	110	134
Mean	46.1	54.8	55.2	55.5	43.3	42.0	28.9	55.4
SD	15.6	9.1	8.6	8.8	15.9	15.4	2.7	9.2
Min	1	5	3	1	1	4	18	3
Median	55.0	56.0	56.0	56.0	54.0	39.0	28.0	56.0
Max	70	70	79	87	75	91	40	84

(%) = $(n \div N) \times 100$

治験薬投与期間(日) = (ベースの治験薬投与終了日 + 1) - ベースの治験薬投与開始日

[5.3.5.3-3 表 3.5.1-1 から引用]

表 2.7.4.1-5 本剤の1日投与量及び投与期間別曝露：008試験ベース[日本人集団]

治験薬 投与期間(日)	placebo		vibegron 3 mg		vibegron 15 mg		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		tolterodine ER 4 mg		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	
	(N= 37)		(N= 31)		(N= 26)		(N= 29)		(N= 51)		(N= 57)		(N= 27)		(N= 30)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1-28	8	(21.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(33.3)	23	(40.4)	20	(74.1)	0	(0.0)
29-56	23	(62.2)	27	(87.1)	18	(69.2)	23	(79.3)	27	(52.9)	26	(45.6)	7	(25.9)	25	(83.3)
57-	6	(16.2)	4	(12.9)	8	(30.8)	6	(20.7)	7	(13.7)	8	(14.0)	0	(0.0)	5	(16.7)
全期間	37	(100.0)	31	(100.0)	26	(100.0)	29	(100.0)	51	(100.0)	57	(100.0)	27	(100.0)	30	(100.0)

治験薬 投与期間(日)の 要約統計量	placebo	vibegron 3 mg	vibegron 15 mg	vibegron 50 mg	vibegron 100 mg	tolterodine ER 4 mg	vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg
n	37	31	26	29	51	57	27	30
Mean	46.4	55.7	55.3	56.0	45.0	41.0	28.6	56.0
SD	14.6	1.2	5.2	0.9	13.9	16.1	2.6	0.9
Min	6	53	31	53	25	4	25	53
Median	56.0	56.0	56.0	56.0	55.0	50.0	28.0	56.0
Max	63	58	59	58	59	59	40	58

(%) = $(n \div N) \times 100$

治験薬投与期間(日) = (ベースの治験薬投与終了日 + 1) - ベースの治験薬投与開始日

[5.3.5.3-3 表 3.5.1-2 から引用]

表 2.7.4.1-6 本剤の1日投与量及び投与期間別曝露：008 試験延長長期[全体集団]

治験薬 投与期間(日)	vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		tolterodine ER 4 mg		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	
	(N= 223)		(N= 248)		(N= 240)		(N= 134)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1 – 28	14	(6.3)	9	(3.6)	14	(5.8)	6	(4.5)
29 – 56	8	(3.6)	8	(3.2)	2	(0.8)	1	(0.7)
57 – 84	1	(0.4)	3	(1.2)	2	(0.8)	1	(0.7)
85 – 168	8	(3.6)	21	(8.5)	17	(7.1)	7	(5.2)
169 – 252	15	(6.7)	15	(6.0)	14	(5.8)	9	(6.7)
253 – 336	4	(1.8)	5	(2.0)	6	(2.5)	0	(0.0)
337 – 364	65	(29.1)	85	(34.3)	92	(38.3)	58	(43.3)
365 –	108	(48.4)	102	(41.1)	93	(38.8)	52	(38.8)
全期間	223	(100.0)	248	(100.0)	240	(100.0)	134	(100.0)

治験薬 投与期間(日)の 要約統計量	vibegron 50 mg	vibegron 100 mg	tolterodine ER 4 mg	vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg
n	223	248	240	134
Mean	308.4	305.3	309.0	320.1
SD	115.4	113.5	112.6	102.2
Min	1	1	1	5
Median	364.0	364.0	364.0	364.0
Max	378	386	415	389

(%) = $(n \div N) \times 100$

治験薬投与期間(日) = (延長長期の治験薬投与終了日 + 1) – 延長長期の治験薬投与開始日

[5.3.5.3-3 表 3.5.1-3 から引用]

表 2.7.4.1-7 本剤の1日投与量及び投与期間別曝露：008 試験延長長期[日本人集団]

治験薬 投与期間(日)	vibegron 100 mg (N= 17)		tolterodine ER 4 mg (N= 23)		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg (N= 31)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1 – 28	0	(0.0)	2	(8.7)	0	(0.0)
29 – 56	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
57 – 84	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(3.2)
85 – 168	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)
169 – 252	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.5)
253 – 336	1	(5.9)	1	(4.3)	0	(0.0)
337 – 364	6	(35.3)	8	(34.8)	14	(45.2)
365 –	9	(52.9)	11	(47.8)	14	(45.2)
全期間	17	(100.0)	23	(100.0)	31	(100.0)

治験薬 投与期間(日)の 要約統計量	vibegron 100 mg	tolterodine ER 4 mg	vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg
n	17	23	31
Mean	343.1	318.5	343.2
SD	73.9	111.8	69.0
Min	64	12	58
Median	365.0	364.0	364.0
Max	379	372	372

(%) = $(n \div N) \times 100$

治験薬投与期間(日) = (延長長期の治験薬投与終了日 + 1) – 延長長期の治験薬投与開始日

[5.3.5.3-3 表 3.5.1-4 から引用]

2.7.4.1.2.2 OAB 患者を対象とした国内第 III 相比較試験(T301 試験)及び国内長期投与試験(T302 試験)の曝露状況

T301 及び T302 試験での安全性評価対象被験者全体集団の治験薬の投与期間別曝露状況の集計結果を表 2.7.4.1-8 及び表 2.7.4.1-9 に示す。T301 試験の投与症例数は、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 試験で本剤が投与された 167 例のうち、治験薬用量維持例は 116 例、治験薬増量例は 51 例であった。

表 2.7.4.1-8 本剤の1日投与量及び投与期間別曝露：T301 試験

治療期治験薬 投与期間(日)	vibegron 50 mg (N=370)		vibegron 100 mg (N=369)		placebo (N=369)		imidafenacin (N=117)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1-28	2	(0.5)	6	(1.6)	6	(1.6)	2	(1.7)
29-56	7	(1.9)	5	(1.4)	4	(1.1)	1	(0.9)
57-84	293	(79.2)	258	(69.9)	284	(77.0)	93	(79.5)
85-	68	(18.4)	100	(27.1)	75	(20.3)	21	(17.9)
治療期全期間	370	(100.0)	369	(100.0)	369	(100.0)	117	(100.0)

治療期治験薬 投与期間(日)の 要約統計量	vibegron 50 mg (N=370)		vibegron 100 mg (N=369)		placebo (N=369)		imidafenacin (N=117)	
	Mean	SD	Min	Median	Max	Mean	SD	Min
	81.5	9.3	2	84.0	91	81.0	10.6	7

(%) = (n ÷ N) × 100

治療期治験薬投与期間(日) = (治療期治験薬投与終了日 + 1) - 治療期治験薬投与開始日

[5.3.5.1-2 表 12.1-1 を一部改変]

表 2.7.4.1-9 本剤の1日投与量及び投与期間別曝露：T302 試験

治験薬投与期間(日)*1	解析対象集団 全体 (N=167)		治験薬 用量維持例 (N=116)		治験薬増量例 (N=51)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1-28	2	(1.2)	2	(1.7)	0	(0.0)
29-56	4	(2.4)	4	(3.4)	0	(0.0)
57-84	4	(2.4)	4	(3.4)	0	(0.0)
85-168	2	(1.2)	1	(0.9)	1	(2.0)
169-252	2	(1.2)	1	(0.9)	1	(2.0)
253-336	4	(2.4)	3	(2.6)	1	(2.0)
337-364	122	(73.1)	80	(69.0)	42	(82.4)
365-	27	(16.2)	21	(18.1)	6	(11.8)
全期間	167	(100.0)	116	(100.0)	51	(100.0)

治験薬投与期間(日)*1の 要約統計量	解析対象集団 全体 (N=167)		治験薬 用量維持例 (N=116)		治験薬増量例 (N=51)	
	Mean	SD	Min	Median	Max	Mean
	336.7	79.4	25	361.0	371	329.9

(%) = (n ÷ N) × 100

*1：治験薬投与期間(日) = (治験薬投与終了日 + 1) - 治験薬投与開始日

[5.3.5.2-1 表 12.1-1 を一部改変]

2.7.4.1.2.3 第Ⅰ相試験の曝露状況

第Ⅰ相試験の各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 後期第Ⅱ相国際共同試験(008 試験)

008 試験の被験者全体集団及び日本人集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-10～表 2.7.4.1-13 に示す。

008 試験の被験者全体集団のベース試験及び延長長期試験では、いずれの投与群でも女性の割合が高く、ベース試験で 85.8%～93.3%、延長長期試験で 86.6%～91.9%であった。65 歳以上の高齢者の割合はベース試験で 22.7%～36.5%、延長長期試験で 24.6%～30.9%であった。その他の背景因子も、ベース試験と延長長期試験で大きな差異がなかった。

008 試験の日本人集団のベース試験及び延長長期試験では、いずれの投与群でも女性の割合が高く、ベース試験で 79.3%～97.3%、延長長期試験で 91.3%～94.1%であった。65 歳以上の高齢者の割合はベース試験で 11.1%～37.9%、延長長期試験で 5.9%～26.1%であった。その他の背景因子も、ベース試験と延長長期試験で大きな差異がなかった。

ベース試験及び延長長期試験で、被験者全体集団と日本人集団で背景因子に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-10 各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：008 試験ベース[全体集団]

投与群		placebo		vibegron 3 mg		vibegron 15 mg		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		tolterodine ER 4 mg		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	
被験者数		205		144		134		148		261		257		110		134	
年齢 (歳) ^{*1}	< 65	143	(69.8)	101	(70.1)	98	(73.1)	94	(63.5)	184	(70.5)	180	(70.0)	85	(77.3)	95	(70.9)
	65 ≤	62	(30.2)	43	(29.9)	36	(26.9)	54	(36.5)	77	(29.5)	77	(30.0)	25	(22.7)	39	(29.1)
	n	205		144		134		148		261		257		110		134	
	Mean	57.8		59.4		58.6		60.4		59.0		58.5		55.5		59.4	
	SD	9.5		8.7		8.1		8.7		9.2		9.6		11.7		8.5	
	Min	30		40		40		41		31		24		25		41	
	Median	58.0		60.0		59.0		61.0		60.0		58.0		58.0		60.0	
	Max	75		76		75		75		75		75		75		75	
性別	男	20	(9.8)	13	(9.0)	9	(6.7)	21	(14.2)	25	(9.6)	26	(10.1)	15	(13.6)	15	(11.2)
	女	185	(90.2)	131	(91.0)	125	(93.3)	127	(85.8)	236	(90.4)	231	(89.9)	95	(86.4)	119	(88.8)
体重 (kg) ^{*2}	< 55	26	(12.7)	27	(18.8)	22	(16.4)	21	(14.2)	36	(13.8)	51	(19.8)	19	(17.3)	16	(11.9)
	55 ≤	178	(87.3)	117	(81.3)	112	(83.6)	127	(85.8)	225	(86.2)	206	(80.2)	91	(82.7)	118	(88.1)
	n	204		144		134		148		261		257		110		134	
	Mean	75.64		73.75		75.94		74.96		75.08		74.34		73.55		75.89	
	SD	20.12		20.22		21.05		18.42		19.80		20.86		19.59		18.63	
	Min	42.0		40.0		40.6		41.5		39.1		36.8		43.2		40.9	
	Median	72.73		70.00		73.34		73.50		72.30		72.00		72.17		71.93	
	Max	147.0		134.7		158.8		128.2		158.0		148.0		157.9		135.6	
民族	日本人	37	(18.0)	31	(21.5)	26	(19.4)	29	(19.6)	51	(19.5)	57	(22.2)	27	(24.5)	30	(22.4)
	非日本人	168	(82.0)	113	(78.5)	108	(80.6)	119	(80.4)	210	(80.5)	200	(77.8)	83	(75.5)	104	(77.6)

(%)=(該当被験者数÷被験者数)×100

*1：治験開始時 *2：0週

[5.3.5.3-3 表 3.5.2-1 から引用]

表 2.7.4.1-11 各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：008 試験ベース[日本人集団]

投与群		placebo		vibegron 3 mg		vibegron 15 mg		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		tolterodine ER 4 mg		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	
被験者数		37		31		26		29		51		57		27		30	
年齢 (歳) ^{*1}	< 65	27	(73.0)	26	(83.9)	21	(80.8)	18	(62.1)	39	(76.5)	41	(71.9)	24	(88.9)	21	(70.0)
	65 ≤	10	(27.0)	5	(16.1)	5	(19.2)	11	(37.9)	12	(23.5)	16	(28.1)	3	(11.1)	9	(30.0)
	n	37		31		26		29		51		57		27		30	
	Mean	57.8		58.2		57.7		62.4		57.1		58.0		48.0		58.1	
	SD	9.4		6.7		7.9		7.5		9.5		10.3		12.1		9.5	
	Min	42		47		44		44		35		40		25		44	
	Median	57.0		57.0		58.5		63.0		57.0		58.0		48.0		58.0	
	Max	75		73		73		74		74		73		71		75	
性別	男	1	(2.7)	3	(9.7)	1	(3.8)	6	(20.7)	5	(9.8)	4	(7.0)	2	(7.4)	3	(10.0)
	女	36	(97.3)	28	(90.3)	25	(96.2)	23	(79.3)	46	(90.2)	53	(93.0)	25	(92.6)	27	(90.0)
体重 (kg) ^{*2}	< 55	16	(43.2)	20	(64.5)	17	(65.4)	13	(44.8)	26	(51.0)	33	(57.9)	15	(55.6)	15	(50.0)
	55 ≤	21	(56.8)	11	(35.5)	9	(34.6)	16	(55.2)	25	(49.0)	24	(42.1)	12	(44.4)	15	(50.0)
	n	37		31		26		29		51		57		27		30	
	Mean	55.59		52.69		54.23		57.19		55.66		55.69		57.13		58.84	
	SD	5.51		8.17		9.44		10.42		8.78		10.01		9.82		10.76	
	Min	42.0		40.0		40.6		41.5		41.8		36.8		43.2		40.9	
	Median	55.50		51.50		51.00		55.50		54.00		52.40		54.60		54.70	
	Max	65.0		73.8		77.8		83.0		82.8		79.5		81.0		88.8	
民族	日本人	37	(100.0)	31	(100.0)	26	(100.0)	29	(100.0)	51	(100.0)	57	(100.0)	27	(100.0)	30	(100.0)
	非日本人	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

(%)=(該当被験者数÷被験者数)×100

*1：治験開始時 *2：0週

[5.3.5.3-3 表 3.5.2-2 から引用]

表 2.7.4.1-12 各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：008 試験延長長期[全体集団]

投与群		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		tolterodine ER 4 mg		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	
被験者数		223		248		240		134	
年齢 (歳) ^{*1}	< 65	154	(69.1)	178	(71.8)	167	(69.6)	101	(75.4)
	65 ≤	69	(30.9)	70	(28.2)	73	(30.4)	33	(24.6)
	n	223		248		240		134	
	Mean	59.4		58.5		58.1		55.4	
	SD	9.0		9.1		9.6		11.1	
	Min	40		31		29		30	
	Median	60.0		59.0		58.0		56.5	
	Max	76		75		75		75	
性別	男	25	(11.2)	20	(8.1)	24	(10.0)	18	(13.4)
	女	198	(88.8)	228	(91.9)	216	(90.0)	116	(86.6)
体重 (kg) ^{*2}	< 55	8	(3.6)	21	(8.5)	31	(13.0)	19	(14.2)
	55 ≤	215	(96.4)	227	(91.5)	208	(87.0)	115	(85.8)
	n	223		248		239		134	
	Mean	80.15		79.50		76.91		76.25	
	SD	17.53		20.43		20.57		22.63	
	Min	45.4		41.8		36.8		42.0	
	Median	78.00		76.58		73.03		72.67	
	Max	135.6		158.8		148.0		157.9	
民族	日本人	0	(0.0)	17	(6.9)	23	(9.6)	31	(23.1)
	非日本人	223	(100.0)	231	(93.1)	217	(90.4)	103	(76.9)

(%)=(該当被験者数÷被験者数)×100

*1：治験開始時 *2：0週

[5.3.5.3-3 表 3.5.2-3 から引用]

表 2.7.4.1-13 各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：008 試験延長長期[日本人集団]

投与群		vibegron 100 mg		tolterodine ER 4 mg		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	
被験者数		17		23		31	
年齢 (歳) ^{*1}	< 65	16	(94.1)	17	(73.9)	25	(80.6)
	65 ≤	1	(5.9)	6	(26.1)	6	(19.4)
n		17		23		31	
Mean		49.6		55.1		50.2	
SD		8.3		12.2		12.0	
Min		35		40		30	
Median		50.0		50.0		50.0	
Max		69		73		73	
性別	男	1	(5.9)	2	(8.7)	2	(6.5)
	女	16	(94.1)	21	(91.3)	29	(93.5)
体重 (kg) ^{*2}	< 55	12	(70.6)	13	(56.5)	15	(48.4)
	55 ≤	5	(29.4)	10	(43.5)	16	(51.6)
n		17		23		31	
Mean		53.62		55.86		56.41	
SD		8.15		9.92		8.86	
Min		41.8		36.8		42.0	
Median		51.00		53.00		55.00	
Max		75.6		79.5		81.0	
民族	日本人	17	(100.0)	23	(100.0)	31	(100.0)
	非日本人	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

(%)=(該当被験者数÷被験者数)×100

*1：治験開始時 *2：0週

[5.3.5.3-3 表 3.5.2-4 から引用]

2.7.4.1.3.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

T301 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-14 に示す。

いずれの投与群でも女性の割合が高く、89.7%～90.3%であった。65 歳以上の高齢者の割合は 35.3%～41.9%であった。その他の背景因子も群間で大きな差異はなかった。

表 2.7.4.1-14 各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：T301 試験

投与群		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		placebo		imidafenacin	
被験者数		370		369		369		117	
年齢 (歳) ^{*1}	< 65	239	(64.6)	239	(64.8)	238	(64.5)	68	(58.1)
	65 ≤	131	(35.4)	130	(35.2)	131	(35.5)	49	(41.9)
	n	370		369		369		117	
	Mean	58.0		58.7		58.9		59.7	
	SD	11.8		11.1		11.8		12.4	
	Min	24		30		21		26	
	Median	57.0		58.0		58.0		60.0	
	Max	83		87		84		81	
性別	男	36	(9.7)	38	(10.3)	36	(9.8)	12	(10.3)
	女	334	(90.3)	331	(89.7)	333	(90.2)	105	(89.7)
身長 (cm) ^{*2}	n	370		369		369		117	
	Mean	156.91		157.17		156.71		157.01	
	SD	7.16		7.10		7.04		7.66	
	Min	139.2		139.0		139.8		138.5	
	Median	156.15		156.60		156.00		156.40	
	Max	181.5		178.7		182.5		176.3	
体重 (kg) ^{*2}	< 55	186	(50.3)	176	(47.7)	176	(47.7)	54	(46.2)
	55 ≤	184	(49.7)	193	(52.3)	193	(52.3)	63	(53.8)
	n	370		369		369		117	
	Mean	56.71		57.30		57.08		57.83	
	SD	11.04		11.46		10.75		11.65	
	Min	36.6		33.0		35.0		36.5	
	Median	54.85		55.20		55.20		56.00	
	Max	112.5		105.9		99.0		105.4	
BMI (kg/m ²) ^{*2}	< 18.5	26	(7.0)	36	(9.8)	25	(6.8)	10	(8.5)
	18.5 ≤ < 25.0	252	(68.1)	243	(65.9)	245	(66.4)	70	(59.8)
	25.0 ≤	92	(24.9)	90	(24.4)	99	(26.8)	37	(31.6)
	n	370		369		369		117	
	Mean	23.00		23.16		23.22		23.45	
	SD	4.00		4.16		3.96		4.32	
	Min	15.1		13.7		15.6		15.2	
	Median	22.38		22.60		22.43		22.74	
OAB罹病期間 (月)	Max	40.3		43.9		40.1		40.9	
	6 ≤ ≤ 12	32	(8.6)	23	(6.2)	28	(7.6)	5	(4.3)
	13 ≤ ≤ 36	151	(40.8)	139	(37.7)	138	(37.4)	51	(43.6)
	37 ≤ ≤ 60	63	(17.0)	62	(16.8)	72	(19.5)	25	(21.4)
	61 ≤ ≤ 120	85	(23.0)	82	(22.2)	93	(25.2)	21	(17.9)
	121 ≤	39	(10.5)	63	(17.1)	38	(10.3)	15	(12.8)
	n	370		369		369		117	
	Mean	58.3		69.8		58.2		56.4	
	SD	63.2		75.1		59.3		58.7	
	Min	7		7		7		8	
	Median	37.0		40.0		38.0		37.0	
	Max	554		505		443		423	

(%)=(該当被験者数÷被験者数)×100

*1：同意取得時 *2：0週

[5.3.5.1-2 表 14.1-19 を一部改変]

2.7.4.1.3.3 国内長期投与試験(T302 試験)

T302 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-15 に示す。

いずれの解析対象集団でも女性の割合が高く、全体集団で 88.0%、治験薬用量維持例で 87.9%、治験薬増量例で 88.2%であった。65 歳以上の高齢者の割合は全体集団で 44.3%、治験薬用量維持例で 46.6%、治験薬増量例で 39.2%であり、治験薬用量維持例及び治験薬増量例で背景因子に大きな差異はなかった。

表 2.7.4.1-15 各群の人口統計学的及び他の基準値の特性：T302 試験

解析対象		解析対象集団全体		治験薬用量維持例		治験薬増量例	
被験者数		167		116		51	
年齢 (歳) ^{*1}	< 65	93	(55.7)	62	(53.4)	31	(60.8)
	65 ≤	74	(44.3)	54	(46.6)	20	(39.2)
	n	167		116		51	
	Mean	60.7		61.6		58.7	
	SD	11.8		11.6		12.1	
	Min	32		35		32	
	Median	61.0		62.0		57.0	
	Max	86		86		79	
性別	男	20	(12.0)	14	(12.1)	6	(11.8)
	女	147	(88.0)	102	(87.9)	45	(88.2)
身長 (cm) ^{*2}	n	167		116		51	
	Mean	156.52		156.31		157.02	
	SD	6.97		7.27		6.28	
	Min	140.0		140.0		140.2	
	Median	157.10		157.30		156.80	
	Max	183.1		183.1		170.0	
体重 (kg) ^{*2}	< 55	86	(51.5)	63	(54.3)	23	(45.1)
	55 ≤	81	(48.5)	53	(45.7)	28	(54.9)
	n	167		116		51	
	Mean	55.58		54.89		57.16	
	SD	10.51		9.69		12.14	
	Min	34.2		34.2		38.4	
	Median	54.60		54.00		56.20	
	Max	102.5		85.0		102.5	
BMI (kg/m ²) ^{*2}	< 18.5	20	(12.0)	13	(11.2)	7	(13.7)
	18.5 ≤ < 25.0	101	(60.5)	74	(63.8)	27	(52.9)
	25.0 ≤	46	(27.5)	29	(25.0)	17	(33.3)
	n	167		116		51	
	Mean	22.66		22.43		23.16	
	SD	3.84		3.48		4.56	
	Min	15.3		15.3		16.4	
	Median	22.32		22.32		22.35	
	Max	40.5		35.2		40.5	
	n	167		116		51	
OAB罹病期間 (月)	6 ≤ ≤ 12	9	(5.4)	5	(4.3)	4	(7.8)
	13 ≤ ≤ 36	55	(32.9)	43	(37.1)	12	(23.5)
	37 ≤ ≤ 60	25	(15.0)	20	(17.2)	5	(9.8)
	61 ≤ ≤ 120	52	(31.1)	34	(29.3)	18	(35.3)
	121 ≤	26	(15.6)	14	(12.1)	12	(23.5)
	n	167		116		51	
	Mean	69.3		64.1		81.1	
	SD	62.7		63.6		59.6	
	Min	7		8		7	
	Median	54.0		52.0		78.0	
	Max	437		437		304	

(%) = (該当被験者数 ÷ 被験者数) × 100

*1 : 同意取得時 *2 : 0週

[5.3.5.2-1 表 14.1-5 から引用]

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

海外臨床試験及び国内臨床試験で報告された有害事象を以下に記載する。有害事象の定義、収集方法、使用した有害事象辞書及び集計方法は、[2.7.4.1.1.3.1](#) 項に示す。

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

(1) ベース試験

008 試験のベース試験の有害事象の器官別集計を[表 2.7.4.2-1](#) 及び[表 2.7.4.2-2](#) に示す。

ベース試験の被験者全体集団での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 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。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有害事象は、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 14.6%(21/144 例)、17.2%(23/134 例)、15.5%(23/148 例)、11.9%(31/261 例)、16.3%(42/257 例)、22.4%(30/134 例)、19.1%(21/110 例)及び 14.6%(30/205 例)であった。被験者全体集団で発現割合が最も高かった有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「胃腸障害」であった。

ベース試験の日本人集団での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 35.5%(11/31 例)、38.5%(10/26 例)、27.6%(8/29 例)、21.6%(11/51 例)、36.8%(21/57 例)、36.7%(11/30 例)、33.3%(9/27 例)及び 40.5%(15/37 例)であった。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有害事象は、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 9.7%(3/31 例)、3.8%(1/26 例)、13.8%(4/29 例)、2.0%(1/51 例)、14.0%(8/57 例)、16.7%(5/30 例)、22.2%(6/27 例)及び 18.9%(7/37 例)であった。

日本人集団で発現割合が最も高かった有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「胃腸障害」であった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の集計(SOC) : 008 試験ベース[全体集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	88	167	42.9	55	105	38.2	70	150	52.2	62	135	41.9	107	185	41.0	116	226	45.1	40	82	36.4	69	136	51.5
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	2	2	0.8	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.7
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	3.0	2	2	1.4	3	3	1.1	2	2	0.8	3	3	2.7	3	4	2.2
耳および迷路障害	1	1	0.5	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	3	4	1.1	6	6	2.3	0	0	0.0	0	0	0.0
内分泌障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	9	12	4.4	2	2	1.4	4	4	3.0	2	2	1.4	4	4	1.5	10	11	3.9	3	5	2.7	2	2	1.5
胃腸障害	23	31	11.2	18	27	12.5	21	29	15.7	17	25	11.5	24	28	9.2	40	60	15.6	18	21	16.4	27	33	20.1
一般・全身障害および投与部位の状態	9	10	4.4	6	8	4.2	9	13	6.7	8	9	5.4	6	6	2.3	11	11	4.3	6	6	5.5	4	4	3.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	0.5	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	39	45	19.0	19	22	13.2	25	29	18.7	23	26	15.5	33	36	12.6	29	35	11.3	8	9	7.3	21	26	15.7
傷害、中毒および処置合併症	5	6	2.4	5	5	3.5	10	10	7.5	7	12	4.7	16	16	6.1	14	15	5.4	2	2	1.8	8	9	6.0
臨床検査	7	10	3.4	2	2	1.4	7	9	5.2	4	4	2.7	6	6	2.3	6	8	2.3	0	0	0.0	8	14	6.0
代謝および栄養障害	2	2	1.0	2	2	1.4	2	2	1.5	3	4	2.0	2	2	0.8	5	5	1.9	1	1	0.9	1	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	10	10	4.9	7	8	4.9	11	12	8.2	14	17	9.5	16	17	6.1	11	15	4.3	7	8	6.4	6	6	4.5
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0.5	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	19	25	9.3	7	10	4.9	16	22	11.9	11	15	7.4	25	31	9.6	20	26	7.8	10	12	9.1	13	16	9.7
精神障害	0	0	0.0	2	2	1.4	0	0	0.0	2	2	1.4	1	1	0.4	2	2	0.8	2	2	1.8	0	0	0.0
腎および尿路障害	2	2	1.0	3	3	2.1	1	1	0.7	4	4	2.7	4	4	1.5	8	10	3.1	5	6	4.5	4	5	3.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.7	3	3	2.0	6	6	2.3	5	5	1.9	1	1	0.9	1	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1.0	4	4	2.8	5	6	3.7	1	2	0.7	5	6	1.9	6	7	2.3	1	1	0.9	5	6	3.7
皮膚および皮下組織障害	5	5	2.4	2	4	1.4	4	4	3.0	3	3	2.0	5	5	1.9	5	5	1.9	3	3	2.7	5	6	3.7
血管障害	3	3	1.5	2	2	1.4	3	3	2.2	2	2	1.4	5	6	1.9	1	1	0.4	2	2	1.8	2	2	1.5

MedDRA/J ver 19.0

%= (n ÷ N) × 100

表 2.7.4.2-1 有害事象の集計(SOC) : 008 試験ベース[全体集団] (2/2)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	30	45	14.6	21	33	14.6	23	45	17.2	23	43	15.5	31	46	11.9	42	66	16.3	21	34	19.1	30	49	22.4
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.5	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.8	1	1	0.7
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
内分泌障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	7	9	3.4	2	2	1.4	2	2	1.5	1	1	0.7	2	2	0.8	6	6	2.3	1	3	0.9	2	2	1.5
胃腸障害	12	13	5.9	11	14	7.6	13	15	9.7	13	15	8.8	11	12	4.2	29	38	11.3	11	12	10.0	19	22	14.2
一般・全身障害および投与部位の状態	4	5	2.0	4	6	2.8	3	5	2.2	3	3	2.0	4	4	1.5	3	3	1.2	2	2	1.8	3	3	2.2
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.5	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	2	2	1.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	0.8	2	3	0.8	0	0	0.0	2	2	1.5
代謝および栄養障害	0	0	0.0	2	2	1.4	2	2	1.5	2	3	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.5	0	0	0.0	2	2	1.5	1	2	0.7	3	3	1.1	1	2	0.4	0	0	0.0	1	1	0.7
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	8	10	3.9	3	3	2.1	8	11	6.0	7	8	4.7	9	11	3.4	4	5	1.6	3	4	2.7	6	6	4.5
精神障害	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	1.4	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.9	0	0	0.0
腎および尿路障害	1	1	0.5	3	3	2.1	0	0	0.0	3	3	2.0	2	2	0.8	3	4	1.2	5	5	4.5	3	3	2.2
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.9	1	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7
皮膚および皮下組織障害	3	3	1.5	1	1	0.7	1	1	0.7	2	2	1.4	3	3	1.1	2	2	0.8	2	2	1.8	1	2	0.7
血管障害	1	1	0.5	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	1.4	3	4	1.1	1	1	0.4	1	1	0.9	2	2	1.5

MedDRA/J ver 19.0

%(n ÷ N) × 100

^{*1} : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-1 から引用]

表 2.7.4.2-2 有害事象の集計(SOC) : 008 試験ベース[日本人集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 37)			(N= 31)			(N= 26)			(N= 29)			(N= 51)			(N= 57)			(N= 27)			(N= 30)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	15	23	40.5	11	15	35.5	10	16	38.5	8	10	27.6	11	12	21.6	21	28	36.8	9	16	33.3	11	20	36.7
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	3.7	0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	3.8	1	1	3.4	2	2	3.9	4	5	7.0	1	1	3.7	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	5.4	3	3	9.7	4	4	15.4	3	3	10.3	0	0	0.0	7	9	12.3	3	4	11.1	6	7	20.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	2	2	7.4	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	8	8	21.6	4	5	12.9	3	3	11.5	3	4	10.3	5	5	9.8	5	5	8.8	2	2	7.4	2	2	6.7
傷害、中毒および処置合併症	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	1	1	2.0	3	4	5.3	0	0	0.0	1	1	3.3
臨床検査	2	4	5.4	0	0	0.0	1	1	3.8	1	1	3.4	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	3	7	10.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	2.7	3	4	9.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
神経系障害	1	1	2.7	1	1	3.2	2	4	7.7	1	1	3.4	2	2	3.9	1	1	1.8	1	1	3.7	1	1	3.3
腎および尿路障害	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	3.7	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	0	0	0.0	1	1	3.3
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3

MedDRA/J ver 19.0

% = (n ÷ N) × 100

表 2.7.4.2-2 有害事象の集計(SOC) : 008 試験ベース[日本人集団] (2/2)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 37)			(N= 31)			(N= 26)			(N= 29)			(N= 51)			(N= 57)			(N= 27)			(N= 30)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	7	7	18.9	3	3	9.7	1	2	3.8	4	4	13.8	1	1	2.0	8	9	14.0	6	7	22.2	5	6	16.7
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	2	2	3.5	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	5.4	2	2	6.5	0	0	0.0	3	3	10.3	0	0	0.0	6	7	10.5	3	4	11.1	4	4	13.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3

MedDRA/J ver 19.0

%(n ÷ N) × 100

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-2 から引用]

008 試験のベース試験で、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.2-4 に示す。

ベース試験の被験者全体集団で、本剤を単独投与された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%)であった。なお、口内乾燥の発現割合は 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 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)であり、本剤単独投与群ではいずれもプラセボ群と大きな違いはなかったが、トルテロジン群及び併用群ではプラセボ群と比較して高かった。ベース試験の被験者日本人集団で、本剤を単独投与された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(10.3%)、次いで 3 mg 群の便秘、膀胱炎及び鼻咽頭炎(いずれも 6.5%)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。

各群の重症度別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-1～付録表 2.7.4.7-2 に示す。有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、3 mg 群で 2 例 2 件(肺腺癌第 4 期及び片頭痛)、15 mg 群で 4 例 4 件(歯痛、疲労、気管支炎及び発疹)、50 mg 群で 3 例 3 件(背部痛、慢性閉塞性肺疾患及び潮紅)、100 mg 群で 4 例 5 件(回転性めまい、サルモネラ症、ボレリア感染、斜頸及び紅斑)、トルテロジン群で 5 例 5 件(心房細動、回転性めまい、足骨折、滑液包炎及び頭痛)、50 mg 併用群で 2 例 3 件(頭痛、片頭痛及び坐骨神経痛)、100 mg 併用群で 0 例 0 件及びプラセボ群で 3 例 4 件(発熱、アナフィラキシー反応、関節痛及び頭痛)に認められた。重症度が重度で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有害事象は、3 mg、トルテロジン、50 mg 併用及び 100 mg 併用群でいずれも 0 例 0 件、15 mg 群で 1 例 1 件(疲労)、50 mg 群で 1 例 1 件(潮紅)、100 mg 群で 2 例 3 件(回転性めまい、斜頸及び紅斑)及びプラセボ群で 1 例 1 件(頭痛)であった。

表 2.7.4.2-3 有害事象の集計(PT、2%以上)：008 試験ベース[全体集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	51	76	24.9	33	43	22.9	44	63	32.8	38	70	25.7	46	67	17.6	72	98	28.0	30	49	27.3	42	62	31.3
眼障害	6	6	2.9	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	3	3	1.2	3	3	2.7	2	2	1.5
眼乾燥	6	6	2.9	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	3	3	1.2	3	3	2.7	2	2	1.5
胃腸障害	19	21	9.3	13	16	9.0	15	16	11.2	14	18	9.5	11	12	4.2	34	41	13.2	16	19	14.5	22	24	16.4
便秘	5	6	2.4	5	5	3.5	6	6	4.5	6	6	4.1	2	2	0.8	5	5	1.9	4	4	3.6	6	6	4.5
下痢	5	6	2.4	4	4	2.8	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.1	7	7	2.7	1	1	0.9	5	5	3.7
口内乾燥	6	6	2.9	5	5	3.5	6	6	4.5	7	8	4.7	4	4	1.5	22	22	8.6	13	14	11.8	11	11	8.2
悪心	3	3	1.5	2	2	1.4	2	2	1.5	3	4	2.0	3	3	1.1	6	7	2.3	0	0	0.0	2	2	1.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.5	4	5	2.8	6	7	4.5	5	5	3.4	2	2	0.8	6	6	2.3	2	2	1.8	2	2	1.5
疲労	1	1	0.5	4	5	2.8	6	7	4.5	5	5	3.4	2	2	0.8	6	6	2.3	2	2	1.8	2	2	1.5
感染症および寄生虫症	22	24	10.7	8	8	5.6	14	15	10.4	16	18	10.8	17	18	6.5	16	18	6.2	7	7	6.4	14	16	10.4
鼻咽頭炎	14	15	6.8	3	3	2.1	7	8	5.2	8	9	5.4	10	10	3.8	4	4	1.6	2	2	1.8	3	4	2.2
副鼻腔炎	2	2	1.0	0	0	0.0	2	2	1.5	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	4	4	3.0
尿路感染	7	7	3.4	5	5	3.5	5	5	3.7	8	8	5.4	8	8	3.1	12	13	4.7	5	5	4.5	7	8	5.2
傷害、中毒および処置合併症	2	2	1.0	3	3	2.1	6	6	4.5	4	5	2.7	11	11	4.2	6	6	2.3	1	1	0.9	2	2	1.5
偶発的過量投与	2	2	1.0	3	3	2.1	6	6	4.5	4	5	2.7	11	11	4.2	6	6	2.3	1	1	0.9	2	2	1.5
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	3	6	2.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	3	3	2.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.2
筋骨格系および結合組織障害	3	3	1.5	4	4	2.8	3	3	2.2	8	10	5.4	2	2	0.8	4	4	1.6	4	4	3.6	2	2	1.5
関節痛	2	2	1.0	0	0	0.0	2	2	1.5	3	3	2.0	0	0	0.0	3	3	1.2	1	1	0.9	0	0	0.0
変形性関節症	1	1	0.5	2	2	1.4	1	1	0.7	4	4	2.7	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	2	2	1.4	0	0	0.0	2	3	1.4	1	1	0.4	1	1	0.4	3	3	2.7	2	2	1.5
神経系障害	14	18	6.8	4	5	2.8	12	14	9.0	8	12	5.4	18	22	6.9	13	16	5.1	8	10	7.3	7	8	5.2
浮動性めまい	5	6	2.4	1	2	0.7	6	8	4.5	3	4	2.0	7	7	2.7	5	6	1.9	3	3	2.7	1	1	0.7
頭痛	9	12	4.4	3	3	2.1	6	6	4.5	6	8	4.1	12	15	4.6	9	10	3.5	7	7	6.4	6	7	4.5
腎および尿路障害	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	3	3	1.2	3	3	2.7	0	0	0.0
排尿困難	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	3	3	1.2	3	3	2.7	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

%= (n ÷ N) × 100

表 2.7.4.2-3 有害事象の集計(PT、2%以上)：008 試験ベース[全体集団] (2/2)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない*1																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	15	21	7.3	11	16	7.6	18	26	13.4	15	25	10.1	14	18	5.4	32	38	12.5	13	19	11.8	20	25	14.9
眼障害	4	4	2.0	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	0.8	1	1	0.9	2	2	1.5
眼乾燥	4	4	2.0	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	0.8	1	1	0.9	2	2	1.5
胃腸障害	9	9	4.4	9	11	6.3	11	12	8.2	12	13	8.1	8	8	3.1	26	28	10.1	10	11	9.1	17	17	12.7
便秘	3	3	1.5	4	4	2.8	5	5	3.7	5	5	3.4	2	2	0.8	5	5	1.9	2	2	1.8	5	5	3.7
下痢	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.7
口内乾燥	5	5	2.4	5	5	3.5	6	6	4.5	7	8	4.7	4	4	1.5	19	19	7.4	9	9	8.2	11	11	8.2
悪心	1	1	0.5	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	0.8	2	2	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.5	2	3	1.4	3	4	2.2	3	3	2.0	1	1	0.4	3	3	1.2	1	1	0.9	1	1	0.7
疲労	1	1	0.5	2	3	1.4	3	4	2.2	3	3	2.0	1	1	0.4	3	3	1.2	1	1	0.9	1	1	0.7
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
偶発的過量投与	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
関節痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性関節症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	5	7	2.4	0	0	0.0	6	8	4.5	5	6	3.4	8	9	3.1	4	4	1.6	3	4	2.7	4	4	3.0
浮動性めまい	1	1	0.5	0	0	0.0	2	4	1.5	3	4	2.0	3	3	1.1	1	1	0.4	1	1	0.9	1	1	0.7
頭痛	4	6	2.0	0	0	0.0	4	4	3.0	2	2	1.4	6	6	2.3	3	3	1.2	3	3	2.7	3	3	2.2
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.8	0	0	0.0
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.8	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

%=(n÷N)×100

*1：Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-5 から引用]

表 2.7.4.2-4 有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験ベース[日本人集団] (1/6)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 37)			(N= 31)			(N= 26)			(N= 29)			(N= 51)			(N= 57)			(N= 27)			(N= 30)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	15	23	40.5	11	15	35.5	10	16	38.5	8	10	27.6	8	8	15.7	16	17	28.1	9	16	33.3	11	20	36.7
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	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	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乗物酔い	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	3.8	1	1	3.4	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	3.7	0	0	0.0
眼乾燥	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
眼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
網膜出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	5.4	3	3	9.7	4	4	15.4	3	3	10.3	0	0	0.0	5	6	8.8	3	4	11.1	6	7	20.0
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部膨満	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	2	2	6.5	1	1	3.8	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	6.7
口内乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	5	5	8.8	3	3	11.1	4	4	13.3
胃炎	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
軟便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	2	2	7.4	0	0	0.0
疲労	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
口渇	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	3.7	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

%(n ÷ N) × 100

表 2.7.4.2-4 有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験ベース[日本人集団] (2/6)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 37)			(N= 31)			(N= 26)			(N= 29)			(N= 51)			(N= 57)			(N= 27)			(N= 30)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	8	8	21.6	4	5	12.9	3	3	11.5	3	4	10.3	4	4	7.8	4	4	7.0	2	2	7.4	2	2	6.7
膀胱炎	3	3	8.1	2	3	6.5	1	1	3.8	0	0	0.0	2	2	3.9	1	1	1.8	1	1	3.7	1	1	3.3
鼻咽頭炎	4	4	10.8	2	2	6.5	1	1	3.8	3	4	10.3	1	1	2.0	3	3	5.3	1	1	3.7	0	0	0.0
百日咳	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	1	1	2.0	3	3	5.3	0	0	0.0	1	1	3.3
偶発的過量投与	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
靱帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
挫傷	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.5	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	2	4	5.4	0	0	0.0	1	1	3.8	1	1	3.4	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	3	7	10.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	1	1	3.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
血中ブドウ糖減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧上昇	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中結晶陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
心電図QT延長	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
眼圧上昇	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
尿中白血球陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
尿中赤血球	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
細菌検査陽性	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3

MedDRA/J ver 19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

表 2.7.4.2-4 有害事象の集計(PT、2%以上)：008 試験ベース[日本人集団] (3/6)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 37)			(N= 31)			(N= 26)			(N= 29)			(N= 51)			(N= 57)			(N= 27)			(N= 30)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
乏渴感症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	2.7	3	4	9.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
変形性関節症	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
多発性関節炎	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性脊椎症	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	2.7	1	1	3.2	2	4	7.7	1	1	3.4	2	2	3.9	1	1	1.8	1	1	3.7	1	1	3.3
浮動性めまい	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	3.8	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	1	1	3.4	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	3.7	1	1	3.3
感覚鈍麻	0	0	0.0	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	3.7	0	0	0.0
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
血尿	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
喘息	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.7	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
ざ瘡	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
爪変色	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
ほてり	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3

MedDRA/J ver 19.0

%= (n ÷ N) × 100

表 2.7.4.2-4 有害事象の集計(PT、2%以上)：008 試験ベース[日本人集団] (4/6)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 37)			(N= 31)			(N= 26)			(N= 29)			(N= 51)			(N= 57)			(N= 27)			(N= 30)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	7	7	18.9	3	3	9.7	1	2	3.8	4	4	13.8	0	0	0.0	5	6	8.8	6	7	22.2	5	6	16.7
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	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	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乗物酔い	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼乾燥	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
網膜出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	5.4	2	2	6.5	0	0	0.0	3	3	10.3	0	0	0.0	5	6	8.8	3	4	11.1	4	4	13.3
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部膨満	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	2	2	6.5	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	5	5	8.8	3	3	11.1	4	4	13.3
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
軟便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
疲労	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

% = (n ÷ N) × 100

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

表 2.7.4.2-4 有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験ベース[日本人集団] (5/6)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 37)			(N= 31)			(N= 26)			(N= 29)			(N= 51)			(N= 57)			(N= 27)			(N= 30)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	0	0	00	0	0	00	1	1	38	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
膀胱炎	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
鼻咽頭炎	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
百日咳	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
咽頭炎	0	0	00	0	0	00	1	1	38	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
上気道感染	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
傷害、中毒および処置合併症	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
偶発的過量投与	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
靱帯捻挫	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
挫傷	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
臨床検査	1	1	27	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	33
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
血中ブドウ糖減少	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
血圧上昇	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
尿中結晶陽性	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
心電図Q-T延長	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
眼圧上昇	1	1	27	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
白血球数減少	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	33
尿中白血球陽性	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
尿中赤血球	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
細菌検査陽性	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00

MedDRA/J ver 19.0

% = (n ÷ N) × 100

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

表 2.7.4.2-4 有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験ベース[日本人集団] (6/6)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない*1																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 37)			(N= 31)			(N= 26)			(N= 29)			(N= 51)			(N= 57)			(N= 27)			(N= 30)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
乏渴感症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性関節症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
多発性関節炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性脊椎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	1	1	2.7	1	1	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喘息	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ざ瘡	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
爪変色	1	1	2.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3
ほてり	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.3

MedDRA/J ver 19.0

%(n ÷ N) × 100

*1 : Relationship to Study Medication が² Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-6 を一部改変]

(2) 延長長期試験

延長長期試験の有害事象の器官別集計を表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示す。

延長長期試験の被験者全体集団で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)であり、各投与群間で大きな違いは認められなかった。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有害事象は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 12.1%(27/223 例)、14.9%(37/248 例)、20.0%(48/240 例)及び 20.1%(27/134 例)であった。

被験者全体集団で発現割合が最も高かった有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「胃腸障害」であった。

延長長期試験の日本人集団の有害事象の発現割合は、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群で、それぞれ 52.9%(9/17 例)、65.2%(15/23 例)及び 48.4%(15/31 例)であった。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有害事象は、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群で、それぞれ 23.5%(4/17 例)、17.4%(4/23 例)及び 12.9%(4/31 例)であった。

日本人集団で発現割合が最も高かった有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」であり、次いで「眼障害」であった。

表 2.7.4.2-5 有害事象の集計(SOC) : 008 試験延長長期[被験者全体集団] (1/2)
(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	134	356	60.1	157	396	63.3	158	521	65.8	82	200	61.2
血液およびリンパ系障害	1	1	0.4	0	0	0.0	4	4	1.7	0	0	0.0
心臓障害	0	0	0.0	8	9	3.2	6	8	2.5	0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1	0.4	2	2	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	4	4	1.8	1	1	0.4	7	8	2.9	4	4	3.0
内分泌障害	2	2	0.9	3	3	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	9	11	4.0	11	12	4.4	15	22	6.3	5	5	3.7
胃腸障害	33	40	14.8	48	64	19.4	62	91	25.8	25	39	18.7
一般・全身障害および投与部位の状態	13	14	5.8	11	12	4.4	17	20	7.1	6	7	4.5
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	0.4	2	4	0.8	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	0.4	3	3	1.2	1	1	0.4	2	2	1.5
感染症および寄生虫症	66	113	29.6	87	142	35.1	74	134	30.8	46	72	34.3
傷害、中毒および処置合併症	25	32	11.2	20	28	8.1	27	36	11.3	6	6	4.5
臨床検査	14	20	6.3	7	10	2.8	20	23	8.3	4	4	3.0
代謝および栄養障害	9	9	4.0	6	7	2.4	8	11	3.3	2	2	1.5
筋骨格系および結合組織障害	25	31	11.2	31	34	12.5	44	57	18.3	9	15	6.7
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2	2	0.9	3	3	1.2	6	7	2.5	0	0	0.0
神経系障害	28	30	12.6	9	10	3.6	19	25	7.9	13	14	9.7
精神障害	8	8	3.6	7	9	2.8	6	7	2.5	1	1	0.7
腎および尿路障害	6	8	2.7	8	9	3.2	9	14	3.8	10	12	7.5
生殖系および乳房障害	6	7	2.7	2	2	0.8	9	11	3.8	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7	3.1	11	11	4.4	13	16	5.4	3	3	2.2
皮膚および皮下組織障害	6	7	2.7	10	13	4.0	13	15	5.4	8	8	6.0
血管障害	7	7	3.1	11	11	4.4	5	7	2.1	6	6	4.5
製品の問題	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

表 2.7.4.2-5 有害事象の集計(SOC) : 008 試験延長長期[被験者全体集団] (2/2)
(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない*1											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	27	44	12.1	37	51	14.9	48	89	20.0	27	41	20.1
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
心臓障害	0	0	0.0	2	3	0.8	1	1	0.4	0	0	0.0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.7
内分泌障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	6	7	2.7	3	3	1.2	6	7	2.5	2	2	1.5
胃腸障害	12	14	5.4	18	20	7.3	30	40	12.5	14	21	10.4
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0.9	3	4	1.2	7	8	2.9	2	2	1.5
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	3	6	1.3	4	5	1.6	1	1	0.4	1	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	4	4	1.8	0	0	0.0	3	4	1.3	0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	0.4	1	1	0.4	2	3	0.8	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	2	2	0.8	3	3	1.3	0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	6	6	2.7	1	1	0.4	8	8	3.3	5	6	3.7
精神障害	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	5	6	2.0	2	2	0.8	3	4	2.2
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.8	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.4	2	2	0.8	3	4	1.3	3	3	2.2
血管障害	1	1	0.4	3	3	1.2	1	3	0.4	1	1	0.7
製品の問題	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

 $\% = (n \div N) \times 100$

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-3 から引用]

表 2.7.4.2-6 有害事象の集計(SOC) : 008 試験延長長期[日本人集団]

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない								
	vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 17)			(N= 23)			(N= 31)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	9	15	52.9	15	34	65.2	15	31	48.4
眼障害	2	2	11.8	4	4	17.4	4	4	12.9
胃腸障害	1	1	5.9	2	2	8.7	5	7	16.1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	3.2
免疫系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2
感染症および寄生虫症	4	7	23.5	8	12	34.8	9	15	29.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	4	4	17.4	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	2	3	8.7	1	1	3.2
筋骨格系および結合組織障害	1	1	5.9	3	3	13.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	5.9	1	1	4.3	2	2	6.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	2	3	8.7	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	2	5.9	1	1	4.3	0	0	0.0
血管障害	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}								
	vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 17)			(N= 23)			(N= 31)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	4	4	23.5	4	6	17.4	4	4	12.9
眼障害	1	1	5.9	0	0	0.0	1	1	3.2
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	4.3	2	2	6.5
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	3.2
免疫系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	2	3	8.7	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	5.9	1	1	4.3	0	0	0.0
血管障害	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-4 から引用]

008 試験の延長長期試験で、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に示す。本剤を単独投与された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。本剤とトルテロジン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。なお、口内乾燥の発現割合は、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)、3.2%(8/248 例)、7.5%(18/240 例)及び 4.5%(6/134 例)であり、トルテロジン群では本剤単独投与群と比較して高かった。延長長期試験の被験者日本人集団の 100 mg 群で最も発現割合の高かった有害事象は、鼻咽頭炎(23.5%)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。

各群の重症度別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-3～付録表 2.7.4.7-4 に示す。有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、50 mg 群で 12 例 15 件(回転性めまい、胃潰瘍、イレウス、疲労、蜂巣炎、鼻咽頭炎、腭径部膿瘍、裂傷、関節痛、変形性関節症、及び意識消失が各 1 件、背部痛及び脳血管発作が各 2 件)、100 mg 群で 14 例 17 件(心筋梗塞、心筋虚血、動悸、腹痛、便秘、下痢、末梢腫脹、带状疱疹、肺炎、上腕骨骨折、処置による疼痛、椎間板変性症及び腔出血が各 1 件、胃腸炎及び鼻咽頭炎が各 2 件)、トルテロジン群で 19 例 26 件(免疫性血小板減少性紫斑病、回転性めまい、白内障、消化不良、麻痺性イレウス、悪心、歯痛、胸部不快感、薬剤離脱症候群、疲労、虫垂炎、蜂巣炎、歯膿瘍、上気道感染、足関節部骨折、大腿骨骨折、半月板損傷、関節痛、関節炎、変形性関節症、関節周囲炎、卵巣癌、坐骨神経痛及び胸水が各 1 件、上腹部痛が 2 件)及び 100 mg 併用群で 4 例 4 件(眼乾燥、咽頭炎、四肢痛及び尿閉)に認められた。

重症度が重度で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有害事象は、50 mg 群で 1 例 1 件(疲労)、100 mg 群で 1 例 1 件(便秘)、トルテロジン群で 4 例 7 件(回転性めまい、上腹部痛、消化不良、麻痺性イレウス、悪心、胸部不快感及び疲労)及び 100 mg 併用群で 2 例 2 件(眼乾燥及び尿閉)であった。

表 2.7.4.2-7 有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験延長長期[全体集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	101	176	45.3	111	176	44.8	114	234	47.5	66	122	49.3
耳および迷路障害	3	3	1.3	1	1	0.4	2	3	0.8	3	3	2.2
回転性めまい	3	3	1.3	1	1	0.4	2	3	0.8	3	3	2.2
眼障害	6	6	2.7	2	2	0.8	9	9	3.8	3	3	2.2
眼乾燥	6	6	2.7	2	2	0.8	9	9	3.8	3	3	2.2
胃腸障害	26	29	11.7	32	37	12.9	45	56	18.8	20	29	14.9
腹部膨満	0	0	0.0	1	1	0.4	2	2	0.8	4	4	3.0
上腹部痛	1	1	0.4	4	4	1.6	4	4	1.7	3	4	2.2
便秘	2	2	0.9	7	7	2.8	9	9	3.8	9	9	6.7
下痢	9	9	4.0	7	8	2.8	10	10	4.2	2	4	1.5
口内乾燥	8	8	3.6	8	8	3.2	18	18	7.5	6	6	4.5
胃炎	5	5	2.2	2	2	0.8	2	2	0.8	0	0	0.0
悪心	3	4	1.3	7	7	2.8	11	11	4.6	2	2	1.5
感染症および寄生虫症	54	86	24.2	76	107	30.6	64	103	26.7	42	59	31.3
気管支炎	8	9	3.6	8	9	3.2	5	7	2.1	0	0	0.0
膀胱炎	1	1	0.4	5	6	2.0	1	1	0.4	4	5	3.0
胃腸炎	1	1	0.4	5	6	2.0	3	3	1.3	4	5	3.0
インフルエンザ	2	2	0.9	5	5	2.0	5	5	2.1	5	5	3.7
鼻咽頭炎	12	18	5.4	24	30	9.7	20	25	8.3	15	19	11.2
副鼻腔炎	3	3	1.3	4	4	1.6	5	8	2.1	4	4	3.0
上気道感染	9	9	4.0	14	14	5.6	10	10	4.2	9	9	6.7
尿路感染	27	42	12.1	22	33	8.9	27	44	11.3	8	8	6.0
気道感染	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	4	2.2
傷害、中毒および処置合併症	7	8	3.1	4	4	1.6	1	2	0.4	1	1	0.7
偶発的過量投与	7	8	3.1	4	4	1.6	1	2	0.4	1	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	18	19	8.1	13	13	5.2	26	33	10.8	6	10	4.5
関節痛	4	4	1.8	5	5	2.0	10	11	4.2	1	1	0.7
背部痛	3	3	1.3	4	4	1.6	9	9	3.8	2	2	1.5
筋痙縮	2	2	0.9	0	0	0.0	5	5	2.1	1	1	0.7
変形性関節症	4	4	1.8	1	1	0.4	6	6	2.5	0	0	0.0
四肢痛	6	6	2.7	3	3	1.2	2	2	0.8	3	6	2.2
神経系障害	20	20	9.0	4	4	1.6	14	17	5.8	6	7	4.5
浮動性めまい	7	7	3.1	0	0	0.0	8	10	3.3	2	2	1.5
頭痛	13	13	5.8	4	4	1.6	6	7	2.5	5	5	3.7
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.8	3	4	2.2
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.8	3	4	2.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0.9	3	3	1.2	6	6	2.5	0	0	0.0
咳嗽	2	2	0.9	3	3	1.2	6	6	2.5	0	0	0.0
血管障害	3	3	1.3	5	5	2.0	3	3	1.3	6	6	4.5
高血圧	3	3	1.3	5	5	2.0	3	3	1.3	6	6	4.5

MedDRA/J ver.19.0

%(n ÷ N) × 100

表 2.7.4.2-7 有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験延長長期[全体集団] (2/2)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	21	29	9.4	21	25	8.5	33	46	13.8	20	25	14.9
耳および迷路障害	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.7
回転性めまい	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.7
眼障害	5	5	2.2	1	1	0.4	5	5	2.1	1	1	0.7
眼乾燥	5	5	2.2	1	1	0.4	5	5	2.1	1	1	0.7
胃腸障害	12	13	5.4	16	18	6.5	25	31	10.4	13	17	9.7
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	3	3	2.2
上腹部痛	0	0	0.0	3	3	1.2	2	2	0.8	1	1	0.7
便秘	0	0	0.0	5	5	2.0	4	4	1.7	7	7	5.2
下痢	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内乾燥	8	8	3.6	6	6	2.4	17	17	7.1	6	6	4.5
胃炎	2	2	0.9	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	1	2	0.4	3	3	1.2	7	7	2.9	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	5	0.9	3	4	1.2	1	1	0.4	0	0	0.0
気管支炎	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
膀胱炎	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路感染	1	4	0.4	2	3	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
偶発的過量投与	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
関節痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙縮	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
変形性関節症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	5	5	2.2	1	1	0.4	6	6	2.5	3	4	2.2
浮動性めまい	2	2	0.9	0	0	0.0	3	3	1.3	2	2	1.5
頭痛	3	3	1.3	1	1	0.4	3	3	1.3	2	2	1.5
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.7
高血圧	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.7

MedDRA/J ver.19.0

%(n ÷ N) × 100

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-7 から引用]

表 2.7.4.2-8 有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験延長長期[日本人集団] (1/4)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない								
	vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 17)			(N= 23)			(N= 31)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	9	15	52.9	15	34	65.2	15	31	48.4
眼障害	2	2	11.8	4	4	17.4	4	4	12.9
白内障	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	3.2
アレルギー性結膜炎	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
眼乾燥	0	0	0.0	1	1	4.3	2	2	6.5
老視	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
点状角膜炎	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
網膜出血	1	1	5.9	0	0	0.0	1	1	3.2
胃腸障害	1	1	5.9	2	2	8.7	5	7	16.1
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	3.2
便秘	1	1	5.9	0	0	0.0	3	3	9.7
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2
口内乾燥	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
大腸ポリープ	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	3.2
末梢性浮腫	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	3.2
免疫系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2
季節性アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2
感染症および寄生虫症	4	7	23.5	8	12	34.8	9	15	29.0
気管支炎	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	3.2
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2
インフルエンザ	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
鼻咽頭炎	4	6	23.5	6	10	26.1	8	11	25.8
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	3.2

MedDRA/J ver.19.0

 $\% = (n \div N) \times 100$

表 2.7.4.2-8 有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験延長長期[日本人集団] (2/4)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない								
	vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 17)			(N= 23)			(N= 31)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	4	4	17.4	0	0	0.0
角膜擦過傷	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
靱帯捻挫	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
橈骨骨折	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
歯牙損傷	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	2	3	8.7	1	1	3.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
白血球百分率数異常	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
白血球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2
筋骨格系および結合組織障害	1	1	5.9	3	3	13.0	0	0	0.0
関節痛	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙縮	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
足底筋膜炎	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
神経系障害	1	1	5.9	1	1	4.3	2	2	6.5
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
頭痛	1	1	5.9	0	0	0.0	1	1	3.2
片頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	2	3	8.7	0	0	0.0
咳嗽	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
痰貯留	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	2	5.9	1	1	4.3	0	0	0.0
接触性皮膚炎	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
光線過敏性反応	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
中毒性皮疹	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
血管障害	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
ほてり	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

 $\% = (n \div N) \times 100$

表 2.7.4.2-8 有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験延長長期[日本人集団] (3/4)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}								
	vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 17)			(N= 23)			(N= 31)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	4	4	23.5	4	6	17.4	4	4	12.9
眼障害	1	1	5.9	0	0	0.0	1	1	3.2
白内障	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
老視	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
点状角膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
網膜出血	1	1	5.9	0	0	0.0	1	1	3.2
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	4.3	2	2	6.5
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.2
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内乾燥	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
大腸ポリープ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	3.2
末梢性浮腫	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	3.2
免疫系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
季節性アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

%(n ÷ N) × 100

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

表 2.7.4.2-8 有害事象の集計(PT、2%以上) : 008 試験延長長期[日本人集団] (4/4)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}								
	vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 17)			(N= 23)			(N= 31)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
角膜擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
靱帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
橈骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯牙損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	2	3	8.7	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
白血球百分率数異常	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
白血球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足底筋膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
片頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
痰貯留	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	5.9	1	1	4.3	0	0	0.0
接触性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
光線過敏性反応	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
中毒性皮疹	0	0	0.0	1	1	4.3	0	0	0.0
血管障害	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0
ほてり	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

%(n ÷ N) × 100

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-8 を一部改変]

008 試験の延長長期試験の被験者全体集団で、発現時期別の発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-9 に示す。発現時期別の有害事象の発現割合は、延長 1-4 週(1-28 日)では 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 20.6%(46/223 例)、13.3%(33/248 例)、20.8%(50/240 例)及び 23.1%(31/134 例)であった。同様に、延長 1-12 週(1-84 日)ではそれぞれ 26.5%(59/223 例)、24.6%(61/248 例)、30.8%(74/240 例)及び 29.9%(40/134 例)、延長 13-24 週(85-168 日)ではそれぞれ 14.0%(28/200 例)、11.7%(27/230 例)、14.4%(32/222 例)及び 16.7%(21/126 例)、延長 25-36 週(169-252 日)ではそれぞれ 10.9%(21/192 例)、13.9%(29/209

例)、17.0%(35/206 例)及び 18.5%(22/119 例)、延長 37-48 週(253-336 日)ではそれぞれ 11.2%(20/179 例)、12.0%(23/192 例)、9.4%(18/191 例)及び 6.4%(7/110 例)、延長 49 週以降(337 日以降)ではそれぞれ 5.7%(10/174 例)、4.3%(8/187 例)、9.2%(17/185 例)及び 5.5%(6/110 例)であった。いずれの投与群も、長期投与により発現割合が高くなる傾向は認められず、事象別にみても長期投与によって新たな有害事象が発現する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-9 発現時期別の有害事象の集計(PT、2%以上)：008 試験ベース[全体集団] (1/4)

事象名	vibegron 50 mg																				
	発現時期 ^{*1}																				
	全期間 (N= 223)			延長1-4週 (N= 223)			延長1-12週 (N= 223)			延長13-24週 (N= 200)			延長25-36週 (N= 192)			延長37-48週 (N= 179)			延長49週- (N= 174)		
	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%
合計	101	176	45.3	46	57	20.6	59	80	26.5	28	35	14.0	21	26	10.9	20	25	11.2	10	10	5.7
耳および迷路障害	3	3	1.3	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
回転性めまい	3	3	1.3	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
眼障害	6	6	2.7	3	3	1.3	3	3	1.3	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.6	0	0	0.0
眼乾燥	6	6	2.7	3	3	1.3	3	3	1.3	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.6	0	0	0.0
胃腸障害	26	29	11.7	13	15	5.8	17	19	7.6	4	4	2.0	5	5	2.6	1	1	0.6	0	0	0.0
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	2	2	0.9	1	1	0.4	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	9	9	4.0	2	2	0.9	4	4	1.8	3	3	1.5	1	1	0.5	1	1	0.6	0	0	0.0
口内乾燥	8	8	3.6	8	8	3.6	8	8	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	5	5	2.2	2	2	0.9	2	2	0.9	1	1	0.5	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	3	4	1.3	1	2	0.4	2	3	0.9	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	54	86	24.2	16	17	7.2	22	27	9.9	17	18	8.5	13	15	6.8	16	18	8.9	8	8	4.6
気管支炎	8	9	3.6	0	0	0.0	2	2	0.9	2	2	1.0	1	1	0.5	3	3	1.7	1	1	0.6
膀胱炎	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
胃腸炎	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	12	18	5.4	5	6	2.2	6	8	2.7	5	5	2.5	1	1	0.5	3	3	1.7	1	1	0.6
副鼻腔炎	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6
上気道感染	9	9	4.0	2	2	0.9	3	3	1.3	2	2	1.0	2	2	1.0	1	1	0.6	1	1	0.6
尿路感染	27	42	12.1	9	9	4.0	12	14	5.4	5	6	2.5	6	8	3.1	9	10	5.0	4	4	2.3
気道感染	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	7	8	3.1	2	2	0.9	2	2	0.9	3	4	1.5	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
偶発的過量投与	7	8	3.1	2	2	0.9	2	2	0.9	3	4	1.5	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	18	19	8.1	5	5	2.2	9	9	4.0	5	5	2.5	2	2	1.0	2	2	1.1	1	1	0.6
関節痛	4	4	1.8	2	2	0.9	2	2	0.9	0	0	0.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	3	3	1.3	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.6
筋痙攣	2	2	0.9	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
変形性関節症	4	4	1.8	1	1	0.4	2	2	0.9	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	6	6	2.7	1	1	0.4	3	3	1.3	3	3	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	20	20	9.0	11	11	4.9	16	16	7.2	2	2	1.0	1	1	0.5	1	1	0.6	0	0	0.0
浮動性めまい	7	7	3.1	3	3	1.3	6	6	2.7	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	13	13	5.8	8	8	3.6	10	10	4.5	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.6	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
咳嗽	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0
血管障害	3	3	1.3	3	3	1.3	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧	3	3	1.3	3	3	1.3	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

% = (n ÷ N) × 100

括弧内は全期間及び各時期における対象被験者数を示す

*1：発現日までの日数 = (発現日 + 1) - 延長長期の投与開始日

延長1-4週：1-28日、延長1-12週：1-84日、延長13-24週：85-168日、延長25-36週：169-252日、延長37-48週：253-336日、延長49週-：337日以降

表 2.7.4.2-9 発現時期別の有害事象の集計(PT、2%以上)：008 試験ベース[全体集団] (2/4)

事象名	vibegron 100 mg																				
	発現時期 ^{*1}																				
	全期間 (N= 248)			延長1-4週 (N= 248)			延長1-12週 (N= 248)			延長13-24週 (N= 230)			延長25-36週 (N= 209)			延長37-48週 (N= 192)			延長49週- (N= 187)		
n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	
合計	111	176	44.8	33	36	13.3	61	76	24.6	27	34	11.7	29	32	13.9	23	26	12.0	8	8	4.3
耳および迷路障害	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼乾燥	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	32	37	12.9	20	21	8.1	25	27	10.1	0	0	0.0	5	6	2.4	4	4	2.1	0	0	0.0
腹部膨満	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
上腹部痛	4	4	1.6	3	3	1.2	4	4	1.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	7	7	2.8	5	5	2.0	6	6	2.4	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	7	8	2.8	3	3	1.2	4	4	1.6	0	0	0.0	2	3	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0
口内乾燥	8	8	3.2	6	6	2.4	7	7	2.8	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0
悪心	7	7	2.8	4	4	1.6	5	5	2.0	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	76	107	30.6	10	11	4.0	33	38	13.3	22	27	9.6	16	17	7.7	16	18	8.3	7	7	3.7
気管支炎	8	9	3.2	1	1	0.4	4	4	1.6	2	2	0.9	1	1	0.5	2	2	1.0	0	0	0.0
膀胱炎	5	6	2.0	0	0	0.0	3	3	1.2	2	3	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	5	6	2.0	1	1	0.4	1	1	0.4	2	2	0.9	0	0	0.0	3	3	1.6	0	0	0.0
インフルエンザ	5	5	2.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	2	2	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0
鼻咽頭炎	24	30	9.7	3	3	1.2	8	8	3.2	6	8	2.6	5	6	2.4	3	4	1.6	4	4	2.1
副鼻腔炎	4	4	1.6	0	0	0.0	2	2	0.8	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	14	14	5.6	0	0	0.0	4	4	1.6	4	4	1.7	2	2	1.0	3	3	1.6	1	1	0.5
尿路感染	22	33	8.9	6	6	2.4	14	15	5.6	5	5	2.2	6	6	2.9	5	5	2.6	2	2	1.1
気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1.6	1	1	0.4	1	1	0.4	2	2	0.9	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
偶発的過量投与	4	4	1.6	1	1	0.4	1	1	0.4	2	2	0.9	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	13	13	5.2	1	1	0.4	3	3	1.2	2	2	0.9	5	5	2.4	3	3	1.6	0	0	0.0
関節痛	5	5	2.0	1	1	0.4	2	2	0.8	1	1	0.4	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
背部痛	4	4	1.6	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
筋痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性関節症	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	3	3	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0
神経系障害	4	4	1.6	1	1	0.4	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	4	4	1.6	1	1	0.4	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	1.2	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	3	3	1.2	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	5	5	2.0	0	0	0.0	2	2	0.8	1	1	0.4	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.5
高血圧	5	5	2.0	0	0	0.0	2	2	0.8	1	1	0.4	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.5

MedDRA/J ver 19.0

% = (n ÷ N) × 100

括弧内は全期間及び各時期における対象被験者数を示す

*1：発現日までの日数 = (発現日 + 1) - 延長長期の投与開始日

延長1-4週：1-28日、延長1-12週：1-84日、延長13-24週：85-168日、延長25-36週：169-252日、延長37-48週：253-336日、延長49週-：337日以降

表 2.7.4.2-9 発現時期別の有害事象の集計(PT、2%以上)：008 試験ベース[全体集団] (3/4)

事象名	tolterodine ER 4 mg																				
	発現時期 ^{*1}																				
	全期間 (N= 240)			延長1～4週 (N= 240)			延長1～12週 (N= 240)			延長13～24週 (N= 222)			延長25～36週 (N= 206)			延長37～48週 (N= 191)			延長49週～ (N= 185)		
n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	
合計	114	234	47.5	50	71	20.8	74	110	30.8	32	44	14.4	35	37	17.0	18	22	9.4	17	21	9.2
耳および迷路障害	2	3	0.8	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5
回転性めまい	2	3	0.8	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5
眼障害	9	9	3.8	1	1	0.4	3	3	1.3	1	1	0.5	3	3	1.5	1	1	0.5	1	1	0.5
眼乾燥	9	9	3.8	1	1	0.4	3	3	1.3	1	1	0.5	3	3	1.5	1	1	0.5	1	1	0.5
胃腸障害	45	56	18.8	28	31	11.7	36	41	15.0	4	6	1.8	4	4	1.9	2	2	1.0	2	3	1.1
腹部膨満	2	2	0.8	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	4	4	1.7	2	2	0.8	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5
便秘	9	9	3.8	3	3	1.3	6	6	2.5	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.5
下痢	10	10	4.2	7	7	2.9	9	9	3.8	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
口内乾燥	18	18	7.5	13	13	5.4	15	15	6.3	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
胃炎	2	2	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	11	11	4.6	5	5	2.1	7	7	2.9	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	0.5
感染症および寄生虫症	64	103	26.7	18	18	7.5	33	34	13.8	20	23	9.0	21	21	10.2	13	15	6.8	9	10	4.9
気管支炎	5	7	2.1	2	2	0.8	3	3	1.3	2	2	0.9	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
膀胱炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	3	3	1.3	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	5	5	2.1	0	0	0.0	1	1	0.4	2	2	0.9	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
鼻咽頭炎	20	25	8.3	5	5	2.1	10	10	4.2	4	4	1.8	6	6	2.9	3	4	1.6	1	1	0.5
副鼻腔炎	5	8	2.1	1	1	0.4	2	3	0.8	2	3	0.9	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0
上気道感染	10	10	4.2	2	2	0.8	5	5	2.1	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	0.5	3	3	1.6
尿路感染	27	44	11.3	8	8	3.3	10	10	4.2	9	10	4.1	11	11	5.3	6	7	3.1	6	6	3.2
気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	2	0.4	1	2	0.4	1	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
偶発的過量投与	1	2	0.4	1	2	0.4	1	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	26	33	10.8	6	7	2.5	11	14	4.6	8	9	3.6	5	5	2.4	3	3	1.6	2	2	1.1
関節痛	10	11	4.2	1	1	0.4	3	3	1.3	4	5	1.8	1	1	0.5	2	2	1.0	0	0	0.0
背部痛	9	9	3.8	4	4	1.7	5	5	2.1	1	1	0.5	2	2	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0
筋痙攣	5	5	2.1	1	1	0.4	2	2	0.8	1	1	0.5	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性関節症	6	6	2.5	1	1	0.4	3	3	1.3	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5
四肢痛	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5
神経系障害	14	17	5.8	8	10	3.3	9	11	3.8	2	2	0.9	1	1	0.5	0	0	0.0	3	3	1.6
浮動性めまい	8	10	3.3	6	8	2.5	6	8	2.5	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.5
頭痛	6	7	2.5	2	2	0.8	3	3	1.3	1	1	0.5	1	1	0.5	0	0	0.0	2	2	1.1
腎および尿路障害	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿困難	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	6	2.5	0	0	0.0	2	2	0.8	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5
咳嗽	6	6	2.5	0	0	0.0	2	2	0.8	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5
血管障害	3	3	1.3	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧	3	3	1.3	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

% = (n ÷ N) × 100

括弧内は全期間及び各時期における対象被験者数を示す

*1：発現日までの日数 = (発現日 + 1) - 延長長期の投与開始日

延長1-4週：1-28日、延長1-12週：1-84日、延長13-24週：85-168日、延長25-36週：169-252日、延長37-48週：253-336日、延長49週-：337日以降

表 2.7.4.2-9 発現時期別の有害事象の集計(PT、2%以上)：008 試験ベース[全体集団] (4/4)

事象名	vibegron 100 mg + tolteterodine ER 4 mg																				
	発現時期 ^{*1}																				
	全期間 (N= 134)			延長1－4週 (N= 134)			延長1－12週 (N= 134)			延長13－24週 (N= 126)			延長25－36週 (N= 119)			延長37－48週 (N= 110)			延長49週－ (N= 110)		
n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	n	Event	%	
合計	66	122	49.3	31	39	23.1	40	60	29.9	21	23	16.7	22	26	18.5	7	7	6.4	6	6	5.5
耳および迷路障害	3	3	2.2	2	2	1.5	2	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
回転性めまい	3	3	2.2	2	2	1.5	2	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
眼障害	3	3	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0
眼乾燥	3	3	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	20	29	14.9	14	16	10.4	16	19	11.9	4	5	3.2	4	5	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部膨満	4	4	3.0	3	3	2.2	3	3	2.2	1	1	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	3	4	2.2	2	2	1.5	2	2	1.5	0	0	0.0	1	2	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	9	9	6.7	3	3	2.2	5	5	3.7	2	2	1.6	2	2	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	2	4	1.5	1	1	0.7	1	2	0.7	1	1	0.8	1	1	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
口内乾燥	6	6	4.5	5	5	3.7	5	5	3.7	1	1	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	2	2	1.5	2	2	1.5	2	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	42	59	31.3	12	12	9.0	19	21	14.2	15	15	11.9	15	16	12.6	2	2	1.8	5	5	4.5
気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	4	5	3.0	2	2	1.5	2	2	1.5	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	1.8
胃腸炎	4	5	3.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.8	3	3	2.5	1	1	0.9	0	0	0.0
インフルエンザ	5	5	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.6	3	3	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	15	19	11.2	4	4	3.0	7	8	5.2	4	4	3.2	5	5	4.2	0	0	0.0	2	2	1.8
副鼻腔炎	4	4	3.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.4	1	1	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	9	9	6.7	1	1	0.7	5	5	3.7	2	2	1.6	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.9
尿路感染	8	8	6.0	3	3	2.2	4	4	3.0	2	2	1.6	1	1	0.8	1	1	0.9	0	0	0.0
気道感染	3	4	2.2	2	2	1.5	2	2	1.5	1	1	0.8	1	1	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
偶発的過量投与	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	6	10	4.5	2	2	1.5	5	8	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	0.9
関節痛	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
背部痛	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙攣	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性関節症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	3	6	2.2	2	2	1.5	2	5	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
神経系障害	6	7	4.5	4	5	3.0	4	5	3.0	1	1	0.8	1	1	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	2	2	1.5	2	2	1.5	2	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	5	5	3.7	3	3	2.2	3	3	2.2	1	1	0.8	1	1	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	3	4	2.2	1	1	0.7	2	2	1.5	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
排尿困難	3	4	2.2	1	1	0.7	2	2	1.5	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	6	6	4.5	0	0	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	1	1	0.8	2	2	1.8	0	0	0.0
高血圧	6	6	4.5	0	0	0.0	2	2	1.5	1	1	0.8	1	1	0.8	2	2	1.8	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

% = (n ÷ N) × 100

括弧内は全期間及び各時期における対象被験者数を示す

*1：発現日までの日数 = (発現日 + 1) - 延長長期の投与開始日

延長1-4週：1-28日、延長1-12週：1-84日、延長13-24週：85-168日、延長25-36週：169-252日、延長37-48週：253-336日、延長49週-：337日以降

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-13 から引用]

2.7.4.2.1.1.1.2 国内第Ⅲ 相比較試験(T301 試験)

T301 試験の有害事象の器官別集計を表 2.7.4.2-10 に示す。

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、各投与群間で大きな違いは認められなかった。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 7.6%(28/370 例)、5.4%(20/369 例)、10.3%(12/117 例)及び 5.1%(19/369 例)であり、各投与群間で大きな違いは認められなかった。

被験者全体集団で発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は「感染症及び寄生虫症」、「胃腸障害」及び「臨床検査」であった。

表 2.7.4.2-10 有害事象の集計(SOC) : T301 試験

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			placebo			imidafenacin		
	(N= 370)			(N= 369)			(N= 369)			(N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	104	150	28.1	112	152	30.4	101	135	27.4	39	58	33.3
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
心臓障害	2	2	0.5	8	8	2.2	1	1	0.3	1	1	0.9
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0
内分泌障害	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	3	3	0.8	1	1	0.3	2	2	0.5	1	2	0.9
胃腸障害	18	23	4.9	14	15	3.8	18	23	4.9	16	20	13.7
一般・全身障害および投与部位の状態	5	6	1.4	4	4	1.1	1	1	0.3	1	1	0.9
肝胆道系障害	1	1	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	53	57	14.3	59	71	16.0	48	54	13.0	10	15	8.5
傷害、中毒および処置合併症	8	8	2.2	5	5	1.4	5	5	1.4	0	0	0.0
臨床検査	9	11	2.4	17	18	4.6	14	16	3.8	5	6	4.3
筋骨格系および結合組織障害	9	11	2.4	8	9	2.2	10	11	2.7	1	1	0.9
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.5	1	1	0.9
神経系障害	5	5	1.4	6	6	1.6	3	3	0.8	2	2	1.7
精神障害	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
腎および尿路障害	3	3	0.8	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.9
生殖系および乳房障害	1	2	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7	1.9	6	6	1.6	5	6	1.4	1	1	0.9
皮膚および皮下組織障害	7	8	1.9	2	2	0.5	6	6	1.6	4	4	3.4
血管障害	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	2	2	1.7

MedDRA/J ver 19.0

%(n ÷ N) × 100

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			placebo			imidafenacin		
	(N= 370)			(N= 369)			(N= 369)			(N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	28	37	7.6	20	22	5.4	19	21	5.1	12	13	10.3
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
心臓障害	2	2	0.5	2	2	0.5	1	1	0.3	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
内分泌障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	13	16	3.5	4	4	1.1	7	7	1.9	6	6	5.1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	0.8	2	2	0.5	0	0	0.0	1	1	0.9
肝胆道系障害	1	1	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	2	0.5	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	5	7	1.4	7	7	1.9	9	11	2.4	3	3	2.6
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞)	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	1	1	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.9
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.7

MedDRA/J ver 19.0

%(n ÷ N) × 100

*1: 因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-1 から引用]

発現割合が2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-11 に示す。発現割合が最も高かった有害事象は、50、100 mg 及びプラセボ群はいずれも鼻咽頭炎であり、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 群で膀胱炎が 2.4%(9/370 例)、100 mg 群で膀胱炎が 2.2%(8/369 例)、プラセボ群で下痢が 1.1%(4/369 例)であった。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)であった。なお、50、100 mg 及びプラセボ群の口内乾燥の発現割合は、それぞれ 1.4%(5/370 例)、0.5%(2/369 例)及び 0.5%(2/369 例)であった。口内乾燥を除き、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。

また、重症度別集計を付録表 2.7.4.7-5 に示す。有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象はイミダフェナシン群で 1 例 1 件(乳癌)及びプラセボ群で 2 例 2 件(急性骨髄性白血病及び結腸癌)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 2.7.4.2-11 有害事象の集計(PT、2%以上) : T301 試験

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg (N= 370)			vibegron 100 mg (N= 369)			placebo (N= 369)			imidafeenacin (N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	48	51	13.0	47	51	12.7	34	40	9.2	19	20	16.2
胃腸障害	8	9	2.2	4	4	1.1	6	8	1.6	11	12	9.4
下痢	4	4	1.1	2	2	0.5	4	6	1.1	3	3	2.6
口内乾燥	5	5	1.4	2	2	0.5	2	2	0.5	9	9	7.7
感染症および寄生虫症	41	42	11.1	43	46	11.7	28	31	7.6	5	5	4.3
膀胱炎	9	9	2.4	8	8	2.2	3	3	0.8	1	1	0.9
鼻咽頭炎	32	33	8.6	35	38	9.5	27	28	7.3	4	4	3.4
臨床検査	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	3	3	2.6
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	3	3	2.6

MedDRA/J ver 19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg (N= 370)			vibegron 100 mg (N= 369)			placebo (N= 369)			imidafeenacin (N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	8	8	2.2	3	3	0.8	3	3	0.8	7	7	6.0
胃腸障害	6	6	1.6	1	1	0.3	2	2	0.5	5	5	4.3
下痢	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内乾燥	5	5	1.4	1	1	0.3	2	2	0.5	5	5	4.3
感染症および寄生虫症	2	2	0.5	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	2	2	0.5	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	2	2	1.7
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	2	2	1.7

MedDRA/J ver 19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

*1 : 因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-3 から引用]

2.7.4.2.1.1.1.3 国内長期投与試験(T302 試験)

T302 試験は、全体症例及び増量の有無別に集計を行った。

有害事象の器官別集計を表 2.7.4.2-12 に示す。

有害事象の発現割合は全体で 55.1%(92/167 例)であり、そのうち、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有害事象の発現割合は 16.2%(27/167 例)であった。発現割合が最も高かった有害事象の器官別大分類は「感染症及び寄生虫症」であり、次いで「胃腸障害」及び「臨床検査」であった。

増量の有無別の有害事象の発現割合は、治験薬用量維持例で 57.8%(67/116 例)、治験薬増量例で 49.0%(25/51 例)であり、そのうち、治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は治験薬用量維持例で 18.1%(21/116 例)、治験薬増量例で 11.8%(6/51 例)であった。治験薬を増量することによる有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-13 に示す。また、初回の有害事象の累積発現割合曲線を図 2.7.4.2-1、発現時期別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-14、重症度別集計を付録表 2.7.4.7-6 にそれぞれ示す。

発現割合が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、次いで膀胱炎、口内乾燥であった。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有害事象として、口内乾燥及び残尿量増加が各 5 例、便秘が 4 例、膀胱炎が 3 例及び関節痛が 1 例に発現したが、いずれも重症度は軽度又は中等度であった。投与期間別の有害事象の発現割合は、1-12 週(1-84 日)、13-24 週(85-168 日)、25-36 週(169-252 日)、37-48 週(253-336 日)及び 49 週以降(337 日以降)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、事象別にみても長期投与によって新たな有害事象が発現する傾向は認められなかった。また、初回発現は治療期開始初期に多く認められた。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。治験薬増量例で、治験薬用量維持例と比べて、治験期間を通して有害事象の累積発現率が顕著に増加する傾向は認められなかった。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有害事象についても同様の傾向であった。有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象は 4 例 4 件(転倒、プリンツメタル狭心症、狭心症及び脳梗塞)で、いずれも用量維持例であった。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有害事象は、脳梗塞の 1 例であった。

表 2.7.4.2-12 有害事象の集計(SOC、全体/維持例/増量例)：T302 試験

事象名	因果関係を問わない									因果関係が否定できない ^{*1}								
	解析対象集団 全体 (N= 167)			治験薬 用量維持例 (N= 116)			治験薬増量例 (N= 51)			解析対象集団 全体 (N= 167)			治験薬 用量維持例 (N= 116)			治験薬増量例 (N= 51)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	92	172	55.1	67	130	57.8	25	42	49.0	27	32	16.2	21	26	18.1	6	6	11.8
血液およびリンパ系障害	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	5	5	3.0	5	5	4.3	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
耳および迷路障害	2	2	1.2	2	2	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	20	22	12.0	10	12	8.6	10	10	19.6	8	9	4.8	4	5	3.4	4	4	7.8
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.2	2	2	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	53	76	31.7	43	59	37.1	10	17	19.6	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	11	11	6.6	6	6	5.2	5	5	9.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	18	19	10.8	17	18	14.7	1	1	2.0	10	11	6.0	10	11	8.6	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	11	11	6.6	9	9	7.8	2	2	3.9	2	2	1.2	1	1	0.9	1	1	2.0
神経系障害	6	6	3.6	4	4	3.4	2	2	3.9	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0
精神障害	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	7	3.6	4	5	3.4	2	2	3.9	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	6	6	3.6	3	3	2.6	3	3	5.9	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0
血管障害	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

% = (n ÷ N) × 100

*1：因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-2 から引用]

表 2.7.4.2-13 有害事象の集計(PT、2%以上、全体/維持例/増量例) : T302 試験

事象名	因果関係を問わない									因果関係が否定できない ^{*1}								
	解析対象集団 全体			治験薬 用量維持例			治験薬増量例			解析対象集団 全体			治験薬 用量維持例			治験薬増量例		
	(N= 167)			(N= 116)			(N= 51)			(N= 167)			(N= 116)			(N= 51)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	69	102	41.3	52	76	44.8	17	26	33.3	16	18	9.6	12	14	10.3	4	4	7.8
胃腸障害	16	17	9.6	7	8	6.0	9	9	17.6	8	9	4.8	4	5	3.4	4	4	7.8
便秘	5	5	3.0	2	2	1.7	3	3	5.9	4	4	2.4	2	2	1.7	2	2	3.9
下痢	4	4	2.4	2	2	1.7	2	2	3.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内乾燥	8	8	4.8	4	4	3.4	4	4	7.8	5	5	3.0	3	3	2.6	2	2	3.9
感染症および寄生虫症	46	62	27.5	38	48	32.8	8	14	15.7	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0
膀胱炎	11	16	6.6	10	15	8.6	1	1	2.0	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0
胃腸炎	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	27	37	16.2	20	24	17.2	7	13	13.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	9	9	5.4	9	9	7.8	0	0	0.0	5	5	3.0	5	5	4.3	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	4	4	2.4	4	4	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
残尿量増加	5	5	3.0	5	5	4.3	0	0	0.0	5	5	3.0	5	5	4.3	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
関節痛	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	2.4	3	3	2.6	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	4	4	2.4	3	3	2.6	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	4	4	2.4	2	2	1.7	2	2	3.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	4	4	2.4	2	2	1.7	2	2	3.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

%(n ÷ N) × 100

*1 : 因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-4 から引用]

表 2.7.4.2-14 有害事象の集計(SOC、発現時期別) : T302 試験 (1/3)

事象名	解析対象集団全体																				
	発現時期 ^{*1}																				
	全期間			1-4週			1-12週			13-24週			25-36週			37-48週			49週 -		
	(N= 167)			(N= 167)			(N= 167)			(N= 158)			(N= 156)			(N= 153)			(N= 150)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	92	172	55.1	26	31	15.6	55	81	32.9	33	38	20.9	22	24	14.1	15	17	9.8	12	12	8.0
血液およびリンパ系障害	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	5	5	3.0	1	1	0.6	2	2	1.2	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.7	0	0	0.0
耳および迷路障害	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	20	22	12.0	8	8	4.8	13	13	7.8	5	5	3.2	2	2	1.3	1	1	0.7	1	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
肝胆道系障害	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	53	76	31.7	10	11	6.0	21	27	12.6	16	20	10.1	13	13	8.3	8	10	5.2	6	6	4.0
傷害、中毒および処置合併症	11	11	6.6	2	2	1.2	7	7	4.2	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.7	1	1	0.7
臨床検査	18	19	10.8	1	1	0.6	8	9	4.8	4	4	2.5	3	3	1.9	0	0	0.0	3	3	2.0
筋骨格系および結合組織障害	11	11	6.6	3	3	1.8	7	7	4.2	1	1	0.6	2	2	1.3	1	1	0.7	0	0	0.0
神経系障害	6	6	3.6	1	1	0.6	4	4	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.3	0	0	0.0
精神障害	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	7	3.6	2	2	1.2	3	4	1.8	3	3	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	6	6	3.6	1	1	0.6	3	3	1.8	2	2	1.3	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

括弧内は全期間及び各時期における対象被験者数を示す

*1：発現日までの日数=(発現日+1)-投与開始日

1-4週：1-28日、1-12週：1-84日、13-24週：85-168日、25-36週：169-252日、37-48週：253-336日、49週-：337日以降

表 2.7.4.2-14 有害事象の集計(SOC、発現時期別) : T302 試験 (2/3)

事象名	治験薬用量維持例																				
	発現時期 ^{*1}																				
	全期間			1-4週			1-12週			13-24週			25-36週			37-48週			49週 -		
	(N= 116)			(N= 116)			(N= 116)			(N= 107)			(N= 105)			(N= 104)			(N= 102)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	67	130	57.8	19	22	16.4	39	61	33.6	23	28	21.5	17	19	16.2	11	11	10.6	11	11	10.8
血液およびリンパ系障害	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	5	5	4.3	1	1	0.9	2	2	1.7	1	1	0.9	1	1	1.0	1	1	1.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	2	2	1.7	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	10	12	8.6	5	5	4.3	6	6	5.2	3	3	2.8	1	1	1.0	1	1	1.0	1	1	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
肝胆道系障害	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	43	59	37.1	6	7	5.2	15	20	12.9	13	17	12.1	10	10	9.5	6	6	5.8	6	6	5.9
傷害、中毒および処置合併症	6	6	5.2	2	2	1.7	5	5	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
臨床検査	17	18	14.7	1	1	0.9	8	9	6.9	3	3	2.8	3	3	2.9	0	0	0.0	3	3	2.9
筋骨格系および結合組織障害	9	9	7.8	3	3	2.6	7	7	6.0	0	0	0.0	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	4	4	3.4	0	0	0.0	3	3	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0
精神障害	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.9	1	1	0.9	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	5	3.4	2	2	1.7	2	3	1.7	2	2	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	3	2.6	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	0.9	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

括弧内は全期間及び各時期における対象被験者数を示す

*1：発現日までの日数=(発現日+1)-投与開始日

1-4週：1-28日、1-12週：1-84日、13-24週：85-168日、25-36週：169-252日、37-48週：253-336日、49週-：337日以降

表 2.7.4.2-14 有害事象の集計(SOC、発現時期別) : T302 試験 (3/3)

事象名	治験薬増量例																				
	発現時期 ^{*1}																				
	全期間			1-4週			1-12週			13-24週			25-36週			37-48週			49週 -		
	(N= 51)			(N= 51)			(N= 51)			(N= 51)			(N= 51)			(N= 49)			(N= 48)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	25	42	49.0	7	9	13.7	16	20	31.4	10	10	19.6	5	5	9.8	4	6	8.2	1	1	2.1
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	10	10	19.6	3	3	5.9	7	7	13.7	2	2	3.9	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	10	17	19.6	4	4	7.8	6	7	11.8	3	3	5.9	3	3	5.9	2	4	4.1	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	5	5	9.8	0	0	0.0	2	2	3.9	1	1	2.0	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.1
臨床検査	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	3.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
神経系障害	2	2	3.9	1	1	2.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	3.9	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	3	5.9	1	1	2.0	2	2	3.9	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

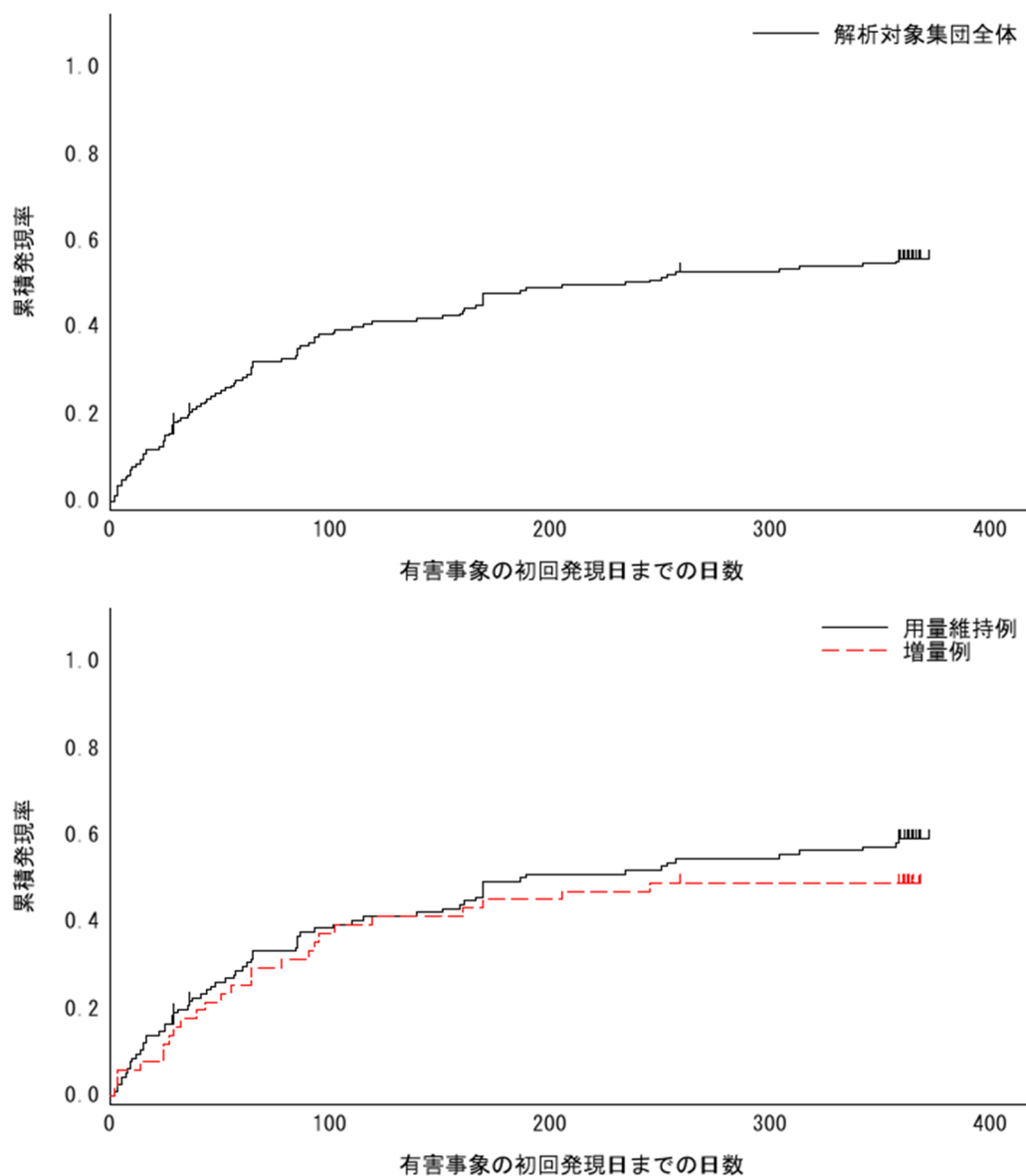
括弧内は全期間及び各時期における対象被験者数を示す

*1：発現日までの日数=(発現日+1)-投与開始日

1-4週：1-28日、1-12週：1-84日、13-24週：85-168日、25-36週：169-252日、37-48週：253-336日、49週-：337日以降

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-7 を一部改変]

図 2.7.4.2-1 有害事象の累積曲線(全体/維持例/増量例) : T302 試験



[5.3.5.2-1 図 14.3.1-1 から引用]

2.7.4.2.1.2 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転倒 1 例(用量維持例)が認められた。T302 試験の死亡例一覧を表 2.7.4.2-15 に示す。

T302 被験者は本剤 50 mg の 1 日 1 回投与を受けた 6 歳の日本人女性である。被験者は、治験薬投与 29 日後に転倒による頸椎損傷のため死亡した。治験責任医師により、転倒は飲酒による事故であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 2.7.4.2-15 死亡症例一覧：T302 試験

治験薬 用量維持例/ 増量例 ^{*1}	被験者識別 コード	人 種	性 別	年 齢 (歳)	有害事象名 ^{*2} (MedDRA基本語)	発現時 投与量	経過 日数 ^{*3}	持続 日数 ^{*4}	因果 関係 ^{*5}	重症度	重篤 度 ^{*6}	治験薬 投与	転帰
用量維持例	T302	JPN	F	6	転倒	50 mg/日	29	1	N	重度	Y	中止	死亡

*1：用量維持例は、Visit4(8週)において50mgから用量の変更がなかった被験者。

増量例は、Visit4(8週)において50mgから100mgに用量が増量された被験者。

*2：ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver 19.0

*3：経過日数=(発現日+1)-治験薬投与開始日

*4：持続日数=(転帰日+1)-発現日

*5：Y=関連あり N=関連なし

*6：Y=重篤である N=重篤でない

[5.3.5.3-2 表 3.3-4 を一部改変]

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 第Ⅰ相臨床試験

第Ⅰ相臨床試験で重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.3.2 後期第Ⅱ相国際共同試験(008 試験)

(1) ベース試験

被験者全体集団での重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-16 に示す。

重篤な有害事象は、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。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。

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象を発現した症例一覧：008 試験ベース[全体集団]

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	発現時投与量	有害事象	重症度	重篤/ 非重篤	経過日数	持続期間	因果関係	処置	転帰
Placebo	■	WHITE	M	5	Placebo	アナフィラキシー反応	SEVERE	Y	21 DAYS	3 HOURS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	MULTI- RACIAL	F	6	Placebo	高血圧	MODERATE	Y	30 DAYS		NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/N OT RESOLVED
vibegron 3 mg	■	WHITE	F	7	MK-4618 3 mg	肺腺癌第4期	SEVERE	Y	9 DAYS		NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/N OT RESOLVED
vibegron 50 mg	■	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	6	MK-4618 50 mg	慢性閉塞性肺疾患	SEVERE	Y	54 DAYS	15 MINUTES	NOT RELATED	NOT APPLICABLE	RECOVERED/R ESOLVED WITH SEQUELAE
tolterodine ER 4 mg	■	WHITE	F	7	Tolterodine tartrate 4 mg	心房細動	SEVERE	Y	8 DAYS	3.8571 WEEKS	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	5	Part 2 Tolterodine tartrate 4 mg	胃食道逆流性疾患	MODERATE	Y	9 DAYS	20 MINUTES	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED
					Part 2 Tolterodine tartrate 4 mg	浮動性めまい	MODERATE	Y	10 DAYS	20 MINUTES	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	MULTI- RACIAL	F	7	Part 2 Tolterodine tartrate 4 mg	足骨折	SEVERE	Y	10 DAYS	10.1191 MONTHS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	■	WHITE	F	6	MK-4618 50 mg	過量投与	MODERATE	Y	57 DAYS	2 DAYS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
性別 M:男、F:女 有害事象 MedDRA基本語 (Version 19.0) 重篤/非重篤 Y: 重篤である N: 重篤でない 経過日数 治験薬投与開始日を1日目として起算													

[5.3.5.1-1 Table 14-134 を一部改変]

(2) 延長長期試験

被験者全体集団での重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-17 に示す。重篤な有害事象は、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。トルテロジン群で発現した 1 例(麻痺性イレウス)を除き、治験責任医師等により因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象を発現した症例一覧：008 試験延長長期[全体集団] (1/4)

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	発現時投与量	有害事象	重症度	重篤/ 非重篤	経過日数	持続期間	因果関係	処置	転帰
vibegron 50 mg	■	WHITE	F	6	MK-4618 50 mg	脳血管発作	SEVERE	Y	327 DAYS	2.4641 MONTHS	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	MK-4618 50 mg	癰痕ヘルニア	MODERATE	Y	123 DAYS	2.4286 WEEKS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	FU Extension (after MK-4618 50 mg)	背部痛	SEVERE	Y	428 DAYS	2 DAYS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	MK-4618 50 mg	イレウス	SEVERE	Y	384 DAYS	1.1429 WEEKS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	7	MK-4618 50 mg	脳血管発作	SEVERE	Y	269 DAYS	1.1088 YEARS	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	7	MK-4618 50 mg	貧血	MODERATE	Y	63 DAYS	4.1429 WEEKS	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	MK-4618 50 mg	意識消失	SEVERE	Y	113 DAYS	23 HOURS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	MK-4618 50 mg	筋肉内出血	MODERATE	Y	74 DAYS	2.4312 MONTHS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	7	MK-4618 50 mg	変形性関節症	SEVERE	Y	188 DAYS	6 DAYS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	5	MK-4618 50 mg	手首関節骨折	MODERATE	Y	320 DAYS	4 DAYS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	M	5	MK-4618 50 mg	多発骨折	MODERATE	Y	262 DAYS	5.3224 MONTHS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED
					MK-4618 50 mg	挫傷	MODERATE	Y	262 DAYS	5.3224 MONTHS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	MK-4618 50 mg	気管気管支炎	MODERATE	Y	373 DAYS	3.5714 WEEKS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	M	7	MK-4618 50 mg	変形性関節症	MODERATE	Y	143 DAYS	1.9055 MONTHS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
					MK-4618 50 mg	医療機器位置異常	MODERATE	Y	226 DAYS	23 HOURS	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	5	MK-4618 50 mg	足変形	MODERATE	Y	338 DAYS	1.9055 MONTHS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED

性別 M:男、F:女 FU: Follow Up 有害事象 MedDRA基本語 (Version 19.0) 重篤/非重篤 Y: 重篤である N: 重篤でない 経過日数 治験薬投与開始日を1日目として起算

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	発現時投与量	有害事象	重症度	重篤/ 非重篤	経過日数	持続期間	因果関係	処置	転帰
vibegron 100 mg	■	WHITE	F	4	MK-4618 100 mg	臆出血	SEVERE	Y	84 DAYS	9.0678 MONTHS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	MK-4618 100 mg	心筋梗塞	SEVERE	Y	223 DAYS	4 DAYS	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	MK-4618 100 mg	下腹部痛	MODERATE	Y	222 DAYS	1.5441 MONTHS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	MK-4618 100 mg	心筋虚血	SEVERE	Y	137 DAYS	6.8337 MONTHS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	5	Part 2 MK-4618 100 mg	心房中隔欠損症	MILD	Y	79 DAYS	2.1355 MONTHS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	Part 2 MK-4618 100 mg	乳癌	MODERATE	Y	85 DAYS	5.3552 MONTHS	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/R ESOLVED
	■	ASIAN	F	5	Part 2 MK-4618 100 mg	多発性外傷	MODERATE	Y	251 DAYS		NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
	■	WHITE	F	6	Part 2 MK-4618 100 mg	急性膵炎	MODERATE	Y	160 DAYS	2.5714 WEEKS	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/R ESOLVED
性別 M:男、F:女 FU: Follow Up 有害事象 MedDRA基本語 (Version 19.0) 重篤/非重篤 Y: 重篤である N: 重篤でない 経過日数 治験薬投与開始日を1日目として起算													

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象を発現した症例一覧：008 試験延長長期[全体集団] (3/4)

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	発現時投与量	有害事象	重症度	重篤/ 非重篤	経過日数	持続期間	因果関係	処置	転帰
tolterodine ER 4 mg	■	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	4	Tolterodine tartrate 4 mg	胸水	SEVERE	Y	271 DAYS	4 DAYS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	4	Tolterodine tartrate 4 mg	麻痺性イレウス	SEVERE	Y	327 DAYS	3 DAYS	RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	4	Tolterodine tartrate 4 mg	肺炎	MODERATE	Y	329 DAYS	1.0185 MONTHS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	Tolterodine tartrate 4 mg	下肢骨折	MODERATE	Y	57 DAYS	2.9569 MONTHS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	7	Tolterodine tartrate 4 mg	関節脱臼	MODERATE	Y	144 DAYS	1.0842 MONTHS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	M	6	Tolterodine tartrate 4 mg	変形性関節症	SEVERE	Y	188 DAYS	1.1663 YEARS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/N OT RESOLVED
					Tolterodine tartrate 4 mg	蜂巣炎	SEVERE	Y	424 DAYS		NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/N OT RESOLVED
	■	WHITE	F	6	Tolterodine tartrate 4 mg	足関節部骨折	SEVERE	Y	248 DAYS	1.2813 MONTHS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	5	Tolterodine tartrate 4 mg	卵巣癌	SEVERE	Y	168 DAYS		NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/N OT RESOLVED
	■	MULTI- RACIAL	F	4	Tolterodine tartrate 4 mg	脱水	MODERATE	Y	251 DAYS	3 DAYS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
					Tolterodine tartrate 4 mg	不安	MODERATE	Y	251 DAYS	3 DAYS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
					Tolterodine tartrate 4 mg	糖尿病	MODERATE	Y	251 DAYS	3 DAYS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED

性別 M:男、F:女 FU: Follow Up 有害事象 MedDRA基本語 (Version 19.0) 重篤/非重篤 Y: 重篤である N: 重篤でない 経過日数 治験薬投与開始日を1日目として起算

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象を発現した症例一覧：008 試験延長長期[全体集団] (4/4)

投与群	症例番号	人種	性別	年齢	発現時投与量	有害事象	重症度	重篤/ 非重篤	経過日数	持続期間	因果関係	処置	転帰
tolterodine ER 4 mg	■	WHITE	M	5	Tolterodine tartrate 4 mg	肺炎	MODERATE	Y	75 DAYS	4.9938 MONTHS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED WITH SEQUELAE
	■	WHITE	F	6	Tolterodine tartrate 4 mg	虫垂炎	SEVERE	Y	273 DAYS	3 DAYS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	ASIAN	F	5	Part 2 Tolterodine tartrate 4 mg	筋断裂	MODERATE	Y	109 DAYS	2.4286 WEEKS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	6	Part 2 Tolterodine tartrate 4 mg	乳癌	MODERATE	Y	163 DAYS		NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/N OT RESOLVED
	■	WHITE	F	6	Part 2 Tolterodine tartrate 4 mg	自己免疫性血小板減 少症	SEVERE	Y	200 DAYS		NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
	■	WHITE	F	7	Part 2 Tolterodine tartrate 4 mg	心房細動	MODERATE	Y	296 DAYS	3.7143 WEEKS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	5	Part 2 Tolterodine tartrate 4 mg	大腿骨骨折	SEVERE	Y	130 DAYS	9.4292 MONTHS	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/R ESOLVED WITH SEQUELAE
	■	WHITE	F	6	Part 2 Tolterodine tartrate 4 mg	肝毒性	MODERATE	Y	254 DAYS	2.7143 WEEKS	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/R ESOLVED
	■	WHITE	F	5	Part 2 Tolterodine tartrate 4 mg	関節周囲炎	SEVERE	Y	340 DAYS		NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/N OT RESOLVED
vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	■	WHITE	M	6	Part 2 MK100 mg + Tolterodine tartrate 4 mg	ボレリア感染	MODERATE	Y	43 DAYS	1.0185 MONTHS	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/R ESOLVED WITH SEQUELAE

性別 M:男、F:女 FU: Follow Up 有害事象 MedDRA基本語 (Version 19.0) 重篤/非重篤 Y: 重篤である N: 重篤でない 経過日数 治験薬投与開始日を1日目として起算

[5.3.5.1-1 Table 14-135 を一部改変]

2.7.4.2.1.3.3 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-18 に示す。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。

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。

表 2.7.4.2-18 重篤な有害事象を発現した症例一覧：T301 試験

投与群	被験者識別 コード	人種	性別	年齢 (歳)	有害事象名 ^{*1} (MedDRA基本語)	発現時 投与量	経過 日数 ^{*2}	持続 日数 ^{*3}	因果 関係 ^{*4}	重症度	重篤 度 ^{*5}	治験薬 投与	転帰	
vibegron 50mg	T301		JPN	F	8	背部痛	50mg/日	44	20	N	中等度	Y	継続	回復
vibegron 100mg	T301		JPN	F	4	腎盂腎炎	100mg/日	36	12	N	中等度	Y	終了後に発現	回復
placebo	T301		JPN	F	6	結腸癌	0mg/日	42	119	N	重度	Y	終了後に発現	不明
	T301		JPN	F	4	急性骨髄性白血病	0mg/日	69	100	N	重度	Y	中止	不変
	T301		JPN	F	7	浮動性めまい	0mg/日	71	33	N	中等度	Y	休薬	回復
	T301		JPN	F	7	高血圧	0mg/日	71	33	N	中等度	Y	休薬	回復
imidafenacin	T301		JPN	F	4	乳癌	0.2mg/日	40	54	N	重度	Y	継続	不変

*1: ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver 19.0

*2: 経過日数=(発現日+1)-治療期治験薬投与開始日

*3: 持続日数=(転帰日+1)-発現日

*4: Y=関連あり N=関連なし

*5: Y=重篤である N=重篤でない

[5.3.5.3-2 表 3.3-1 を一部改変]

2.7.4.2.1.3.4 国内長期投与試験(T302 試験)

重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.4.2-19 に示す。重篤な有害事象は全体で 5 例 5 件であり、すべて治験薬用量維持例で認められた。1 例 1 件(脳梗塞)に関しては、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。転帰は回復であった。その他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。

表 2.7.4.2-19 重篤な有害事象を発現した症例一覧(全例/維持例/増量例): T302 試験

治験薬 用量維持例/ 増量例 ^{*1}	被験者識別 コード	人 種	性 別	年 齢 (歳)	有害事象名 ^{*2} (MedDRA基本語)	発現時 投与量	経過 日数 ^{*3}	持続 日数 ^{*4}	因果 関係 ^{*5}	重症度	重篤 度 ^{*6}	治験薬 投与	転帰	
用量維持例	T302		JPN	F	7	プリンツメタル狭心症	50 mg/日	276	1	N	重度	Y	中止	回復
	T302		JPN	M	6	椎間板突出	50 mg/日	9	357	N	中等度	Y	継続	回復
	T302		JPN	M	7	脳梗塞	50 mg/日	314	21	Y	重度	Y	中止	回復
	T302		JPN	F	5	狭心症	50 mg/日	78	43	N	重度	Y	中止	軽快
	T302		JPN	F	7	頭位性回転性めまい	50 mg/日	242	10	N	中等度	Y	休薬	軽快

*1: 用量維持例は、Visit4(8週)において50mgから用量の変更がなかった被験者。

増量例は、Visit4(8週)において50mgから100mgに用量が増量された被験者。

*2: ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver 19.0

*3: 経過日数=(発現日+1)-治療薬投与開始日 *4: 持続日数=(転帰日+1)-発現日

*4: 持続日数=(転帰日+1)-発現日

*5: Y=関連あり N=関連なし

*6: Y=重篤である N=重篤でない

[5.3.5.3-2 表 3.3-5 を一部改変]

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を付録表 2.7.4.7-7 及び付録表 2.7.4.7-8 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、ベース試験の被験者全体集団の 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。延長長期試験の被験者全体集団の 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 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、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、ベース試験の被験者全体集団の 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(口渇)及びプラセボ群で 3 例 3 件(頭痛、胃食道逆流性疾患及び悪心)であった。延長長期試験では、被験者全体集団の 50 mg 群で 6 例 7 件(睡眠障害、悪心、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、悪心、消化不良、発疹、弛緩歯、体液貯留、腹痛、錯感覚、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、蕁麻疹、眼乾燥、上腹部痛及び回転性めまい)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。重度の有害事象は、ベース試験の被験者全体集団の 3 mg 群で 1 例 1 件(肺腺癌第 4 期)及びトルテロジン群で 2 例 2 件(心房細動及び回転性めまい)、延長長期試験の被験者全体集団の 50 mg 群で 3 例 3 件(疲労が 1 件、脳血管発作が 2 件)、100 mg 群で 3 例 3 件(心筋梗塞、便秘及び局所腫脹)、トルテロジン群で 5 例 7 件(麻痺性イレウス、胸部不快感、卵巣癌、上腹部痛、悪心、消化不良及び自己免疫性血小板減少症)及び 100 mg 併用群で 1 例 1 件(眼乾燥)に認められた。

重症度が重度で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有害事象は、延長長期試験の被験者全体集団の 50 mg 群で 1 例 1 件(疲労)、100 mg 群で 1 例 1 件(便秘)、トルテロジン群で 3 例 5 件(麻痺性イレウス、胸部不快感、上腹部痛、悪心及び消化不良)及び 100 mg 併用群で 1 例 1 件(眼乾燥)であった。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を付録表 2.7.4.7-9 に示す。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。

有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった。重症度が重度の有害事象は、プラ

セボ群で 1 例 1 件(急性骨髄性白血病)に認められたが、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。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した症例一覧を付録表 2.7.4.7-10 に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 6 例 6 件であり、いずれも治験薬用量維持例であった。

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、治験薬用量維持例で 3 例 3 件(脳梗塞が 1 件及び残尿量増加が 2 件)であった。

重症度が重度の有害事象は、治験薬用量維持例で 4 例 4 件(転倒、プリンツメタル狭心症、脳梗塞及び狭心症)であった。その他の有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。

重症度が重度で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有害事象は、治験薬用量維持例で 1 例 1 件(脳梗塞)であった。

2.7.4.2.1.4.2 減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象を発現した症例一覧を付録表 2.7.4.7-11 に示す。治験薬の減量に至った有害事象は、T302 試験の治験薬増量例で 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。

2.7.4.2.1.4.3 休薬に至った有害事象

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

治験薬の休薬に至った有害事象を発現した症例一覧を付録表 2.7.4.7-12 及び付録表 2.7.4.7-13 に示す。

治験薬の休薬に至った有害事象は、ベース試験の被験者全体集団の 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 件であった。延長長期試験の被験者全体集団の 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 件例及び 4 例 5 件であった。

複数の症例で発現した有害事象は、ベース試験の被験者全体集団で胆石症及び胃腸炎が各 2 件、延長長期試験の被験者全体集団で下痢及び上気道感染が各 3 件、膀胱炎、尿路感染、回転性めまい、インフルエンザ及び肺炎が各 2 件であった。

治験薬の休薬に至った有害事象のうち、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有害事象は、ベース試験の被験者全体集団の 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)、延長長期試験の被験者全体集団の 50 mg 群で 2 例 2 件(膀胱炎及び悪心)、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。

有害事象の重症度の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、ベース試験の被験者全体集団の 15 mg 群で 1 例 1 件(発疹)及び 50 mg 併用群で 1 例 1 件(坐骨神経痛)、延長長期試験の被験者全体集団の 100 mg 群で 2 例 2 件(心筋虚血及び処置による疼痛)及びトルテロジン群で 2 例 2 件(虫垂炎及び大腿骨骨折)であった。

重症度が重度で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有害事象はなかった。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

治験薬の休薬に至った有害事象を発現した症例一覧を付録表 2.7.4.7-14 に示す。治験薬の休薬に至った有害事象は 50 mg 群で 2 例 3 件(筋骨格硬直が 1 件、便秘が 2 件)、プラセボ群で 1 例 2 件(浮動性めまい及び高血圧)であったが、重症度はいずれも中等度であった。

治験薬の休薬に至った有害事象のうち、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。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

治験薬の休薬に至った有害事象を発現した症例一覧を付録表 2.7.4.7-15 に示す。治験薬の休薬に至った有害事象は全体で 2 例であった。増量の有無別では、治験薬用量維持例で 1 例 1 件(頭位性回転性めまい)、治験薬増量例で 1 例 1 件(そう痒症)であったが、重症度はいずれも中等度であった。

治験薬の休薬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、治験薬増量例で 1 例 1 件(そう痒症)であった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

OAB 患者特性及び本剤の薬剤特性、並びに既存の OAB 治療薬の副作用から、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。

心血管系に関する有害事象は、本剤の作用機序及び既存の β_3 受容体作動薬(ミラベグロン)の添付文書で報告されている副作用と関連する事象であることから検討した。抗コリン作用に関する有害事象は OAB 治療薬として臨床で繁用される抗コリン薬の副作用と関連する事象であること、腎及び尿路障害に関する有害事象は OAB 患者の排尿機能に関連する事象であること、糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象は本剤の薬理作用と関連する事象であることから、それぞれ検討した。心血管系に関する有害事象は SMQ ver. 19.0 に基づいて集計した。抗コリン作用に関する有害事象は SMQ ver. 19.0 に追加で抗コリン作用に関連すると考えられる基本語を加えて集計した。腎及び尿路障害に関する有害事象は、器官別大分類「腎および尿路障害」に含まれる MedDRA/J ver 19.0 の基本語に基づいて集計した。糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象は、SMQ ver. 19.0 に基づいて集計した。

2.7.4.2.1.5.1 心血管系

心血管系に関する有害事象は、「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」及び「心不全」の SMQ 狭域検索に含まれる基本語、並びに「高血圧」及び「不整脈」の SMQ 狭域及び広域検索に含まれる基本語に基づいて評価した。また、第 I 相試験の有害事象で「起立性低血圧」が本剤投与群で 13 件報告されたことを踏まえ、基本語「起立性低血圧」に該当する有害事象も本項にて評価した。

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

被験者全体集団の心血管系に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-20 及び表 2.7.4.2-21 に示す。また、日本人集団の心血管系に関する有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-16 及び付録表 2.7.4.7-17 に示す。

ベース試験の被験者全体集団での、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った。

ベース試験の日本人集団での、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 0.0%(0/31 例)、0.0%(0/26 例)、0.0%(0/29 例)、0.0%(0/51 例)、1.8%(1/57 例)、3.3%(1/30 例)、3.7%(1/27 例)及び 2.7%(1/37 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った。被験者全体集団と日本人集団の発現割合に大きな違いは認められなかった。

ベース試験で重篤と判断された心血管系に関する有害事象は、トルテロジン群で 1 例 1 件(心房細動)及びプラセボ群で 1 例 1 件(高血圧)認められたが、いずれも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。

ベース試験で治験薬の投与中止に至った心血管系に関する有害事象は、100 mg 群で 1 例 1 件(伝導障害)及びトルテロジン群で 1 例 1 件(心房細動)認められたが、いずれも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。

延長長期試験の被験者全体集団での、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った。

延長長期試験の日本人集団での、心血管系に関する有害事象の発現割合は、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 0.0%(0/17 例)、0.0%(0/23 例)及び 0.0%(0/31 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った。被験者全体集団と日本人集団の発現割合に大きな違いは認められなかった。

延長長期試験で重篤と判断された心血管系に関する有害事象は、50 mg 群で 1 例 1 件(意識消失)、100 mg 群で 2 例 2 件(心筋梗塞及び心筋虚血)及びトルテロジン群で 1 例 1 件(心房細動)に認められたが、いずれも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。

延長長期試験で治験薬の投与中止に至った心血管系に関する有害事象は、50 mg 群で 2 例 2 件(心電図 QT 延長 2 件)及び 100 mg 群で 2 例 2 件(心筋梗塞及び心室性期外収縮)認められた。50 mg 群の心電図 QT 延長(2 件)及び 100 mg 群の心室性期外収縮は、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、重症度はいずれも軽度であった。

表 2.7.4.2-20 心血管系に関する有害事象の集計：008 試験ベース[被験者全体集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	2	2	10	1	1	07	7	7	52	2	2	14	8	8	31	5	6	19	3	3	27	5	6	37
心臓障害	0	0	00	0	0	00	4	4	30	2	2	14	3	3	11	2	2	08	3	3	27	3	4	22
心房細動	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	1	1	07
第一度房室ブロック	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	09	0	0	00
右脚ブロック	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	07	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
伝導障害	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00	0	0	00
期外収縮	0	0	00	0	0	00	1	1	07	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00	1	2	07
動悸	0	0	00	0	0	00	2	2	15	1	1	07	0	0	00	0	0	00	1	1	09	0	0	00
洞性徐脈	0	0	00	0	0	00	1	1	07	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00
上室性期外収縮	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	09	0	0	00
頻脈	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00	0	0	00
発作性頻脈	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	07
臨床検査	1	1	05	1	1	07	1	1	07	0	0	00	3	3	11	3	4	12	0	0	00	2	2	15
血圧上昇	1	1	05	0	0	00	1	1	07	0	0	00	1	1	04	1	1	04	0	0	00	0	0	00
心電図Q-T延長	0	0	00	1	1	07	0	0	00	0	0	00	2	2	08	1	1	04	0	0	00	2	2	15
心拍数増加	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	2	04	0	0	00	0	0	00
血管障害	1	1	05	0	0	00	2	2	15	0	0	00	2	2	08	0	0	00	0	0	00	0	0	00
高血圧	1	1	05	0	0	00	2	2	15	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00	0	0	00
起立性低血圧	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00	0	0	00

MedDRA/J ver 19.0

%=(n÷N)×100

表 2.7.4.2-20 心血管系に関する有害事象の集計：008 試験ベース[被験者全体集団] (2/2)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	0	0	00	0	0	00	2	2	15	1	1	07	3	3	11	2	3	08	2	2	18	2	2	15
心臓障害	0	0	00	0	0	00	2	2	15	1	1	07	0	0	00	0	0	00	2	2	18	1	1	07
心房細動	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
第一度房室ブロック	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
右脚ブロック	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
伝導障害	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
期外収縮	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
動悸	0	0	00	0	0	00	1	1	07	1	1	07	0	0	00	0	0	00	1	1	09	0	0	00
洞性徐脈	0	0	00	0	0	00	1	1	07	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
上室性期外収縮	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	09	0	0	00
頻脈	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
発作性頻脈	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	07
臨床検査	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	2	2	08	2	3	08	0	0	00	1	1	07
血圧上昇	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
心電図Q-T延長	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	2	2	08	1	1	04	0	0	00	1	1	07
心拍数増加	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	2	04	0	0	00	0	0	00
血管障害	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00	0	0	00
高血圧	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
起立性低血圧	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00	0	0	00

MedDRA/J ver 19.0

%= (n ÷ N) × 100

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-14 から引用]

表 2.7.4.2-21 心血管系に関する有害事象の集計：008 試験延長長期[被験者全体集団] (1/2)
(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	8	8	3.6	16	18	6.5	13	16	5.4	7	7	5.2
心臓障害	0	0	0.0	8	9	3.2	6	8	2.5	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
第一度房室ブロック	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
徐脈	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
右脚ブロック	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
冠動脈疾患	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.8	0	0	0.0
心筋梗塞	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
心筋虚血	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	0	0	0.0	4	4	1.6	1	1	0.4	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	2	3	0.8	1	1	0.4	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
処置による高血圧	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	3	3	1.3	3	4	1.2	5	5	2.1	1	1	0.7
血圧上昇	1	1	0.4	1	2	0.4	1	1	0.4	1	1	0.7
心電図 Q T 延長	2	2	0.9	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
心拍数減少	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
心拍数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0
神経系障害	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
意識消失	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	3	3	1.3	5	5	2.0	3	3	1.3	6	6	4.5
高血圧	3	3	1.3	5	5	2.0	3	3	1.3	6	6	4.5

MedDRA/J ver.19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

表 2.7.4.2-21 心血管系に関する有害事象の集計：008 試験延長長期[被験者全体集団] (2/2)
(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	2	2	0.9	3	4	1.2	2	2	0.8	1	1	0.7
心臓障害	0	0	0.0	2	3	0.8	1	1	0.4	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	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
徐脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
右脚ブロック	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
冠動脈疾患	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心筋梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心筋虚血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	1	2	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
処置による高血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
血圧上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心電図 Q T 延長	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心拍数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心拍数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
意識消失	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.7
高血圧	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.7

MedDRA/J ver.19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-24 から引用]

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

心血管系に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-22 に示す。

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、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。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った。

イミダフェナシン群の高血圧、100 mg 群の動悸、50 mg 群の洞性徐脈及び上室性期外収縮、プラセボ群の心室性期外収縮は、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。重症度はいずれも軽度であった。

重篤と判断された心血管系に関する有害事象は、プラセボ群で 1 例 1 件(高血圧)に認められたが、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。

治験薬の投与中止に至った心血管系に関する有害事象は、100 mg 群で 1 例 1 件(上室性頻脈)及びイミダフェナシン群で 1 例 1 件(高血圧)であった。イミダフェナシン群の 1 例(高血圧)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が、重症度

は軽度であった。

表 2.7.4.2-22 心血管系に関する有害事象の集計：T301 試験

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg (N= 370)			vibegron 100 mg (N= 369)			placebo (N= 369)			imidafenacin (N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	3	3	0.8	11	12	3.0	2	2	0.5	3	3	2.6
心房粗動	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧上昇	0	0	0.0	3	3	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	2	2	1.7
動悸	0	0	0.0	5	5	1.4	0	0	0.0	1	1	0.9
洞性徐脈	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性期外収縮	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性頻脈	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

% = (n ÷ N) × 100

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg (N= 370)			vibegron 100 mg (N= 369)			placebo (N= 369)			imidafenacin (N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	2	2	0.5	2	2	0.5	1	1	0.3	2	2	1.7
心房粗動	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.7
動悸	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
洞性徐脈	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性期外収縮	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性頻脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

% = (n ÷ N) × 100

*1：因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-8 から引用]

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

心血管系に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-23 に示す。

心血管系に関する有害事象の発現割合は、全体で 4.8%(8/167 例)であった。

増量の有無別では、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)であった。治験薬を増量することによる有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

治験薬用量維持例で認められた不整脈及び高血圧(いずれも 1 例 1 件)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。重症度はいずれも軽度であった。

重篤と判断された心血管系に関する有害事象は、治験薬用量維持例で 2 例 2 件(狭心症及

びプリンツメタル狭心症)に認められ、いずれも治験薬の投与中止に至った。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。

表 2.7.4.2-23 心血管系に関する有害事象の集計：T302 試験

事象名	因果関係を問わない									因果関係が否定できない ^{*1}								
	解析対象集団全体 (N= 167)			治験薬 用量維持例 (N= 116)			治験薬増量例 (N= 51)			解析対象集団全体 (N= 167)			治験薬 用量維持例 (N= 116)			治験薬増量例 (N= 51)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	8	8	4.8	7	7	6.0	1	1	2.0	2	2	1.2	2	2	1.7	0	0	0.0
狭心症	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不整脈	2	2	1.2	2	2	1.7	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
血圧上昇	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
左脚ブロック	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心電図異常	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
プリンツメタル狭心症	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

% = (n ÷ N) × 100

*1：因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-13 から引用]

2.7.4.2.1.5.2 抗コリン作用

抗コリン作用に関する有害事象として、「抗コリン作動性症候群」の SMQ 狭域検索に含まれる基本語及びその他抗コリン作用に関連すると考えられる基本語「便秘」に基づいて評価した。

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

被験者全体集団の抗コリン作用に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-24 及び表 2.7.4.2-25 に示す。また、日本人集団の抗コリン作用に関する有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-18 及び付録表 2.7.4.7-19 に示す。

ベース試験の被験者全体集団での、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。

ベース試験の被験者全体集団での、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った。

ベース試験の日本人集団での、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 6.5%(2/31 例)、3.8%(1/26 例)、6.9%(2/29 例)、0.0%(0/51 例)、12.3%(7/57 例)、13.3%(4/30 例)、18.5%(5/27 例)及び 8.1%(3/37 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。被験者全体集団と日本人集団の発現割合に大きな違いは認められなかった。

ベース試験で重篤と判断された抗コリン作用に関する有害事象は、トルテロジン群で 1

例 1 件(浮動性めまい)に認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定された。重症度は中等度であった。

ベース試験で治験薬の投与中止に至った抗コリン作用に関する有害事象は、15 mg 群で 1 例 1 件(便秘)、100 mg 群で 1 例 1 件(便秘)、100 mg 併用群で 2 例 2 件(浮動性めまい及び口渇)及びプラセボ群で 1 例 1 件(便秘)に認められた。15 mg 及び 100 mg 群の便秘及び 100 mg 併用群の口渇は、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は軽度又は中等度であった。

延長長期試験の被験者全体集団での、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。

延長長期試験の被験者全体集団での、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。

延長長期試験の日本人集団での、抗コリン作用に関する有害事象の発現割合は、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 5.9%(1/17 例)、13.0%(3/23 例)及び 16.1%(5/31 例)であった。被験者全体集団と日本人集団の発現割合に大きな違いは認められなかった。

延長長期試験で重篤と判断された抗コリン作用に関する有害事象は、50 mg 群で 1 例 1 件(意識消失)に認められたが、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。延長長期試験で治験薬の投与中止に至った抗コリン作用に関する有害事象は、50 mg 群で 1 例 1 件(口内乾燥)、100 mg 群で 1 例 1 件(便秘)、トルテロジン群で 3 例 3 件(眼乾燥、浮動性めまい及び口内乾燥)、100 mg 併用群で 3 例 3 件(口内乾燥、便秘及び眼乾燥)認められた。トルテロジン群の浮動性めまい以外は、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は、100 mg 群の便秘及び 100 mg 併用群の眼乾燥は重度、それ以外は軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-24 抗コリン作用に関する有害事象の集計：008 試験ベース[被験者全体集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	24	32	11.7	12	15	8.3	18	26	13.4	15	22	10.1	16	17	6.1	37	46	14.4	19	29	17.3	18	20	13.4
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	8	9	3.9	2	2	1.4	2	2	1.5	1	1	0.7	1	1	0.4	5	5	1.9	3	5	2.7	2	2	1.5
調節障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
眼乾燥	6	6	2.9	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	3	3	1.2	3	3	2.7	2	2	1.5
霧視	3	3	1.5	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	1	2	0.9	0	0	0.0
胃腸障害	11	13	5.4	9	10	6.3	11	12	8.2	12	14	8.1	6	6	2.3	27	29	10.5	15	18	13.6	16	17	11.9
便秘	5	6	2.4	5	5	3.5	6	6	4.5	6	6	4.1	2	2	0.8	5	5	1.9	4	4	3.6	6	6	4.5
口内乾燥	6	6	2.9	5	5	3.5	6	6	4.5	7	8	4.7	4	4	1.5	22	22	8.6	13	14	11.8	11	11	8.2
嚥下障害	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.9	0	0	0.0
発熱	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.9	0	0	0.0
神経系障害	6	7	2.9	2	3	1.4	8	12	6.0	5	6	3.4	9	9	3.4	6	8	2.3	4	4	3.6	1	1	0.7
浮動性めまい	5	6	2.4	1	2	0.7	6	8	4.5	3	4	2.0	7	7	2.7	5	6	1.9	3	3	2.7	1	1	0.7
失神寸前の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	1	1	0.5	1	1	0.7	2	2	1.5	2	2	1.4	1	1	0.4	2	2	0.8	1	1	0.9	0	0	0.0
平衡障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	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	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	0.8	1	1	0.9	0	0	0.0
尿閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	0.8	1	1	0.9	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

%(n ÷ N) × 100

表 2.7.4.2-24 抗コリン作用に関する有害事象の集計：008 試験ベース[被験者全体集団] (2/2)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない*1																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	14	18	6.8	10	12	6.9	14	20	10.4	15	21	10.1	10	11	3.8	28	31	10.9	13	17	11.8	18	19	13.4
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	6	7	2.9	2	2	1.4	2	2	1.5	1	1	0.7	1	1	0.4	4	4	1.6	1	3	0.9	2	2	1.5
調節障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
眼乾燥	4	4	2.0	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	0.8	1	1	0.9	2	2	1.5
霧視	3	3	1.5	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	1	2	0.9	0	0	0.0
胃腸障害	8	8	3.9	8	9	5.6	10	11	7.5	12	13	8.1	6	6	2.3	24	25	9.3	10	11	9.1	16	16	11.9
便秘	3	3	1.5	4	4	2.8	5	5	3.7	5	5	3.4	2	2	0.8	5	5	1.9	2	2	1.8	5	5	3.7
口内乾燥	5	5	2.4	5	5	3.5	6	6	4.5	7	8	4.7	4	4	1.5	19	19	7.4	9	9	8.2	11	11	8.2
嚥下障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
神経系障害	2	2	1.0	1	1	0.7	4	7	3.0	5	6	3.4	4	4	1.5	1	1	0.4	1	1	0.9	1	1	0.7
浮動性めまい	1	1	0.5	0	0	0.0	2	4	1.5	3	4	2.0	3	3	1.1	1	1	0.4	1	1	0.9	1	1	0.7
失神寸前の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	1	1	0.5	1	1	0.7	1	1	0.7	2	2	1.4	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
平衡障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	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	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
尿閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

%(n÷N)×100

*1：Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-15 から引用]

表 2.7.4.2-25 抗コリン作用に関する有害事象の集計：008 試験延長長期[被験者全体集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	24	30	10.8	17	18	6.9	39	48	16.3	18	22	13.4
眼障害	8	9	3.6	2	2	0.8	9	10	3.8	3	3	2.2
眼乾燥	6	6	2.7	2	2	0.8	9	9	3.8	3	3	2.2
霧視	3	3	1.3	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
胃腸障害	10	10	4.5	15	15	6.0	26	27	10.8	12	15	9.0
便秘	2	2	0.9	7	7	2.8	9	9	3.8	9	9	6.7
口内乾燥	8	8	3.6	8	8	3.2	18	18	7.5	6	6	4.5
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0.9	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
口渇	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	9	9	4.0	0	0	0.0	8	10	3.3	2	2	1.5
浮動性めまい	7	7	3.1	0	0	0.0	8	10	3.3	2	2	1.5
意識消失	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.5
尿閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.5

MedDRA/J ver.19.0

% = (n ÷ N) × 100

表 2.7.4.2-25 表 抗コリン作用に関する有害事象の集計：008 試験延長長期[被験者全体集団] (2/2)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	14	19	6.3	11	12	4.4	25	29	10.4	14	18	10.4
眼障害	6	7	2.7	1	1	0.4	5	5	2.1	1	1	0.7
眼乾燥	5	5	2.2	1	1	0.4	5	5	2.1	1	1	0.7
霧視	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	8	8	3.6	11	11	4.4	20	21	8.3	10	13	7.5
便秘	0	0	0.0	5	5	2.0	4	4	1.7	7	7	5.2
口内乾燥	8	8	3.6	6	6	2.4	17	17	7.1	6	6	4.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	3	3	1.3	0	0	0.0	3	3	1.3	2	2	1.5
浮動性めまい	2	2	0.9	0	0	0.0	3	3	1.3	2	2	1.5
意識消失	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.5
尿閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.5

MedDRA/J ver.19.0

% = (n ÷ N) × 100

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-25 から引用]

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

抗コリン作用に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-26 に示す。

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ったが、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った。

各投与群で認められた便秘、口内乾燥、傾眠及び口渇は、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。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤と判断された抗コリン作用に関する有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った抗コリン作用に関する有害事象は 100 mg 群で 1 例 1 件(傾眠)であった。

表 2.7.4.2-26 抗コリン作用に関する有害事象の集計：T301 試験

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			placebo			imidafenacin		
	(N= 370)			(N= 369)			(N= 369)			(N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	15	17	4.1	9	9	2.4	9	9	2.4	12	12	10.3
便秘	6	7	1.6	3	3	0.8	4	4	1.1	1	1	0.9
浮動性めまい	1	1	0.3	1	1	0.3	3	3	0.8	0	0	0.0
眼乾燥	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
口内乾燥	5	5	1.4	2	2	0.5	2	2	0.5	9	9	7.7
発熱	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.9
霧視	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

% = (n ÷ N) × 100

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			placebo			imidafenacin		
	(N= 370)			(N= 369)			(N= 369)			(N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	12	14	3.2	4	4	1.1	5	5	1.4	7	7	6.0
便秘	6	7	1.6	1	1	0.3	3	3	0.8	1	1	0.9
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内乾燥	5	5	1.4	1	1	0.3	2	2	0.5	5	5	4.3
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.9
霧視	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

% = (n ÷ N) × 100

*1：因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-9 から引用]

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

抗コリン作用に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-27 に示す。

抗コリン作用に関する有害事象の発現割合は、全体で 7.8%(13/167 例)であった。また、増量の有無別では、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、増量例で高い傾向にいったが、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抗コリン作用に関する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それぞれ 5.4%(9/167 例)、4.3%(5/116 例)及び 7.8%(4/51 例)であり、増量の有無別で発現割合に大きな違いは認められなかった。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

重篤と判断された抗コリン作用に関する有害事象及び治験薬の投与中止に至った抗コリン作用に関する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-27 抗コリン作用に関する有害事象の集計：T302 試験

事象名	因果関係を問わない									因果関係が否定できない ^{*1}								
	解析対象集団全体 (N= 167)			治験薬用量維持例 (N= 116)			治験薬増量例 (N= 51)			解析対象集団全体 (N= 167)			治験薬用量維持例 (N= 116)			治験薬増量例 (N= 51)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	13	15	7.8	6	8	5.2	7	7	13.7	9	10	5.4	5	6	4.3	4	4	7.8
便秘	5	5	3.0	2	2	1.7	3	3	5.9	4	4	2.4	2	2	1.7	2	2	3.9
浮動性めまい	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
口内乾燥	8	8	4.8	4	4	3.4	4	4	7.8	5	5	3.0	3	3	2.6	2	2	3.9
発熱	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

% = (n ÷ N) × 100

*1：因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-14 から引用]

2.7.4.2.1.5.3 腎及び尿路障害

腎及び尿路障害に関する有害事象は、「腎および尿路障害」の器官別大分類に含まれる基本語に基づいて評価した。

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

被験者全体集団の腎及び尿路障害に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-28 及び表 2.7.4.2-29 に示す。また、日本人集団の腎及び尿路障害に関する有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-20 及び付録表 2.7.4.7-21 に示す。

ベース試験の被験者全体集団での腎及び尿路障害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 2.1%(3/144 例)、0.7%(1/134 例)、2.7%(4/148 例)、1.5%(4/261 例)、3.1%(8/257 例)、3.0%(4/134 例)、4.5%(5/110 例)及び 1.0%(2/205 例)であり、いずれの群も発現件数は少なく、問題とすべき一定の傾向は認められなかった。

ベース試験の被験者全体集団での、抗コリン薬の副作用で臨床上問題となる尿閉及び排尿困難の発現割合は、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、尿閉がそれぞれ 0.0%(0/144 例)、0.0%(0/134 例)、0.7%(1/148 例)、0.0%(0/261 例)、0.8%(2/257 例)、0.0%(0/134 例)、0.9%(1/110 例)及び 0.0%(6/205 例)、排尿困難がそれぞれ 0.0%(0/144 例)、0.0%(0/134 例)、0.7%(1/148 例)、0.0%(0/261 例)、1.2%(3/257 例)、0.0%(0/134 例)、2.7%(3/110 例)及び 0.5%(1/205 例)であった。いずれの発現割合も、各投与群間で大きな違いは認められなかった。

ベース試験の日本人集団での、腎及び尿路障害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 3.2%(1/31 例)、0.0%(0/26 例)、0.0%(0/29 例)、0.0%(0/51 例)、0.0%(0/57 例)、0.0%(0/30 例)、3.7%(1/27 例)及び 2.7%(1/37 例)であり、各投与群間で大きな違いは認められなかった。被験者全体集団と日本人集団の発現割合に大きな違いは認められなかった。

ベース試験で重篤と判断された腎及び尿路障害に関する有害事象はなかった。

ベース試験で治験薬の投与中止に至った腎及び尿路障害に関する有害事象は、3 mg 群で 1 例 1 件(膀胱痛)及び 100 mg 群で 2 例 2 件(緊張性膀胱 2 件)に認められた。3 mg 群の膀胱痛及び 100 mg 群の緊張性膀胱(1 件)は、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は軽度又は中等度であった。

延長長期試験の被験者全体集団での腎及び尿路障害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 2.7%(6/223 例)、3.2%(8/248 例)、3.8%(9/240 例)及び 7.5%(10/134 例)であった。

延長長期試験の被験者全体集団での、抗コリン薬の副作用で临床上問題となる尿閉及び排尿困難の発現割合は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群で、尿閉がそれぞれ 0.0%(0/223 例)、0.0%(0/248 例)、0.0%(0/240 例)及び 1.5%(2/134 例)、排尿困難がそれぞれ 0.0%(0/223 例)、0.0%(0/248 例)、0.8%(2/240 例)及び 2.2%(3/134 例)であった。いずれの発現割合も、各投与群間で大きな違いは認められなかった。

延長長期試験の日本人集団のいずれの投与群でも、腎及び尿路障害に関する有害事象の発現はなかった。被験者全体集団と日本人集団の発現割合に大きな違いは認められなかった。

延長長期試験で重篤と判断された腎及び尿路障害に関する有害事象はなかった。

延長長期試験で治験薬の投与中止に至った腎及び尿路障害に関する有害事象は、100 mg 群で 1 例 1 件(膀胱痛)に認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は中等度であった。

表 2.7.4.2-28 腎及び尿路障害に関する有害事象の集計：008 試験ベース[全体集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

因果関係を問わない																								
事象名	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	2	2	10	3	3	21	1	1	07	4	4	27	4	4	15	8	10	31	5	6	45	4	5	30
腎および尿路障害	2	2	10	3	3	21	1	1	07	4	4	27	4	4	15	8	10	31	5	6	45	4	5	30
膀胱不快感	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	1	1	09	0	0	00
膀胱痛	0	0	00	1	1	07	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	07
排尿困難	1	1	05	0	0	00	0	0	00	1	1	07	0	0	00	3	3	12	3	3	27	0	0	00
血尿	1	1	05	1	1	07	1	1	07	1	1	07	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	07
緊張性膀胱	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	2	2	08	0	0	00	0	0	00	0	0	00
排尿異常	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	1	1	07
頻尿	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00
尿道痙攣	0	0	00	1	1	07	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
排尿躊躇	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	1	1	04	1	1	09	1	1	07
尿閉	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	07	0	0	00	2	2	08	1	1	09	0	0	00
尿流量減少	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	1	1	07
膀胱痙攣	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	07	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
白血球尿	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00	0	0	00

MedDRA/J ver 19.0

%= (n ÷ N) × 100

表 2.7.4.2-28 腎及び尿路障害に関する有害事象の集計：008 試験ベース [全体集団] (2/2)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	1	1	0.5	3	3	2.1	0	0	0.0	3	3	2.0	2	2	0.8	3	4	1.2	5	5	4.5	3	3	2.2
腎および尿路障害	1	1	0.5	3	3	2.1	0	0	0.0	3	3	2.0	2	2	0.8	3	4	1.2	5	5	4.5	3	3	2.2
膀胱不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.9	0	0	0.0
膀胱痛	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.8	0	0	0.0
血尿	1	1	0.5	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
緊張性膀胱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.7
頻尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿道痙攣	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿躊躇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.9	1	1	0.7
尿閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	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	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.7
膀胱痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver 19.0

％＝(n ÷ N) × 100

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-17 から引用]

表 2.7.4.2-29 腎及び尿路障害に関する有害事象の集計：008 試験延長長期[全体集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	6	8	2.7	8	9	3.2	9	14	3.8	10	12	7.5
腎および尿路障害	6	8	2.7	8	9	3.2	9	14	3.8	10	12	7.5
膀胱痛	2	3	0.9	1	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.8	3	4	2.2
糖尿	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	1	1	0.4	1	3	0.4	0	0	0.0
緊張性膀胱	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
尿意切迫	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎結石症	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.8	2	2	1.5
頻尿	1	1	0.4	2	2	0.8	0	0	0.0	1	1	0.7
蛋白尿	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
腎嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
腎臓痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
尿道分泌物	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
排尿躊躇	0	0	0.0	2	2	0.8	2	2	0.8	1	1	0.7
尿失禁	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
尿閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.5
膀胱脱	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
白血球尿	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
終末尿滴下	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

 $\% = (n \div N) \times 100$

表 2.7.4.2-29 腎及び尿路障害に関する有害事象の集計：008 試験延長長期[全体集団] (2/2)
(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	0	0	0.0	5	6	2.0	2	2	0.8	3	4	2.2
腎および尿路障害	0	0	0.0	5	6	2.0	2	2	0.8	3	4	2.2
膀胱痛	0	0	0.0	1	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
糖尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
緊張性膀胱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿意切迫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎結石症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻尿	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
蛋白尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎臓痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿道分泌物	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿躊躇	0	0	0.0	2	2	0.8	2	2	0.8	1	1	0.7
尿失禁	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.5
膀胱脱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
終末尿滴下	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

$$\% = (n \div N) \times 100$$

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-27 から引用]

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

腎及び尿路障害に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-30 に示す。

腎及び尿路障害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)、0.3%(1/369 例)、0.9%(1/117 例)及び 0.0%(0/369 例)であり、いずれの投与群も発現割合は低かった。

尿閉はいずれの投与群でも認められなかった。50 mg 群の排尿困難(1 例 1 件)、100 mg 群の尿流量減少(1 例 1 件)及びイミダフェナシン群の排尿困難(1 例 1 件)は、いずれも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。重症度はいずれも軽度であった。

重篤と判断された腎及び尿路障害に関する有害事象及び治験薬の投与中止に至った腎及び尿路障害に関する有害事象は、いずれもなかった。

表 2.7.4.2-30 腎及び尿路障害に関する有害事象の集計：T301 試験

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg (N= 370)			vibegron 100 mg (N= 369)			placebo (N= 369)			imidafenacin (N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	3	3	0.8	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.9
排尿困難	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
尿流量減少	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎様症状	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

%(n ÷ N) × 100

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg (N= 370)			vibegron 100 mg (N= 369)			placebo (N= 369)			imidafenacin (N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.9
排尿困難	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
尿流量減少	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎様症状	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

%(n ÷ N) × 100

*1：因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-11 から引用]

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

腎及び尿路障害に関する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.4 糖代謝及び脂質代謝異常

糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象として、「脂質異常症」の SMQ 狭域検索に含まれる基本語及び「高血糖/糖尿病の発症」の SMQ 狭域及び広域に含まれる基本語に基づいて評価した。

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

被験者全体集団の糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-31 及び表 2.7.4.2-32 に示す。また、日本人集団の糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-22 及び付録表 2.7.4.7-23 に示す。

ベース試験の被験者全体集団での、糖代謝及び脂質代謝異常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 0.7%(1/144 例)、1.5%(2/134 例)、2.0%(3/148 例)、0.4%(1/261 例)、2.3%(6/257 例)、0.7%(1/134 例)、0.9%(1/110 例)及び 2.4%(5/205 例)であり、いずれの群も発現件数は少なく、問題とすべき一定の傾向は認められなかった。

ベース試験の日本人集団での、糖代謝及び脂質代謝異常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

0.0%(0/31 例)、0.0%(0/26 例)、0.0%(0/29 例)、0.0%(0/51 例)、1.8%(1/57 例)、0.0%(0/30 例)、3.7%(1/27 例)及び 2.7%(1/37 例)であり、各投与群間で大きな違いは認められなかった。被験者全体集団と日本人集団の発現割合に大きな違いは認められなかった。

ベース試験で重篤と判断された糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象はなかった。

ベース試験で治験薬の投与中止に至った糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象は、100 mg 併用群で 1 例 1 件(口渴)に認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度は軽度であった。

延長長期試験の被験者全体集団での、糖代謝及び脂質代謝異常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 5.8%(13/223 例)、2.0%(5/248 例)、4.2%(10/240 例)及び 1.5%(2/134 例)であった。

延長長期試験の日本人集団のいずれの投与群でも、糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の発現はなかった。被験者全体集団と日本人集団の発現割合に大きな違いは認められなかった。

延長長期試験で重篤と判断された糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象は、50 mg 群で 1 例 1 件(意識消失)及びトルテロジン群で 1 例 1 件(糖尿病)に認められたが、いずれも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。延長長期試験で治験薬の投与中止に至った糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-31 糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の集計：008 試験ベース[全体集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	5	6	24	1	1	07	2	2	15	3	4	20	1	1	04	6	6	23	1	1	09	1	1	07
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	05	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	1	1	09	0	0	00
口渇	1	1	05	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	1	1	09	0	0	00
臨床検査	2	3	10	0	0	00	2	2	15	1	1	07	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00
血中コレステロール増加	1	1	05	0	0	00	1	1	07	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
血中ブドウ糖増加	2	2	10	0	0	00	1	1	07	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00
体重増加	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	07	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
代謝および栄養障害	2	2	10	1	1	07	0	0	00	2	3	14	1	1	04	4	4	16	0	0	00	1	1	07
脱水	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	0	0	00	0	0	00
高コレステロール血症	1	1	05	1	1	07	0	0	00	1	1	07	0	0	00	2	2	08	0	0	00	0	0	00
高血糖	1	1	05	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	04	1	1	04	0	0	00	0	0	00
食欲亢進	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	2	07	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00
高脂血症	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	0	0	00	1	1	07

MedDRA/J ver 19.0

%=(n÷N)×100

表 2.7.4.2-31 糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の集計：008 試験ベース[全体集団] (2/2)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}																							
	placebo			vibegron 3 mg			vibegron 15 mg			vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg			vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg		
	(N= 205)			(N= 144)			(N= 134)			(N= 148)			(N= 261)			(N= 257)			(N= 110)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	1	1	0.5	1	1	0.7	0	0	0.0	2	3	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	1	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
口渇	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中コレステロール増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	2	3	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
脱水	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高コレステロール血症	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血糖	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲亢進	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高脂血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7

MedDRA/J ver 19.0

%= (n ÷ N) × 100

*1 : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-18 から引用]

表 2.7.4.2-32 糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の集計：008 試験延長長期[全体集団] (1/2)

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	13	13	5.8	5	6	2.0	10	12	4.2	2	2	1.5
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	2	2	0.9	1	1	0.4	4	5	1.7	1	1	0.7
血中コレステロール増加	2	2	0.9	0	0	0.0	2	2	0.8	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0	0.0	1	1	0.4	2	2	0.8	0	0	0.0
体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.7
代謝および栄養障害	7	7	3.1	4	5	1.6	6	7	2.5	1	1	0.7
脱水	0	0	0.0	1	1	0.4	2	2	0.8	0	0	0.0
糖尿病	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
耐糖能障害	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高コレステロール血症	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
高血糖	1	1	0.4	1	2	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
多飲症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
高脂血症	3	3	1.3	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
2型糖尿病	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
神経系障害	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
意識消失	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
糖尿	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

 $\% = (n \div N) \times 100$

表 2.7.4.2-32 糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の集計：008 試験延長長期[全体集団] (2/2)

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg			vibegron 100 mg			tolterodine ER 4 mg			vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		
	(N= 223)			(N= 248)			(N= 240)			(N= 134)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	3	3	1.3	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中コレステロール増加	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
脱水	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
糖尿病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耐糖能障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高コレステロール血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血糖	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
多飲症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
高脂血症	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
2 型糖尿病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
意識消失	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
糖尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

% = (n ÷ N) × 100

^{*1} : Relationship to Study Medication が Related (Definitely related, Probably related, Possibly related)

[5.3.5.3-3 表 3.5.3-28 から引用]

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-33 に示す。

糖代謝及び脂質代謝異常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)、0.5%(2/369 例)、0.9%(1/117 例)及び 0.8%(3/369 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った。

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有害事象の重症度は、いずれも軽度であった。

重篤と判断された糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象及び治験薬の投与中止に至った糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象は、いずれも認められなかった。

表 2.7.4.2-33 糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の集計：T301 試験

(a)因果関係を問わない

事象名	因果関係を問わない											
	vibegron 50 mg (N= 370)			vibegron 100 mg (N= 369)			placebo (N= 369)			imidafenacin (N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	3	3	0.8	2	2	0.5	3	3	0.8	1	1	0.9
血中トリグリセリド増加	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0
口渇	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.9

MedDRA/J ver.19.0

 $\% = (n \div N) \times 100$

(b)因果関係が否定できない

事象名	因果関係が否定できない ^{*1}											
	vibegron 50 mg (N= 370)			vibegron 100 mg (N= 369)			placebo (N= 369)			imidafenacin (N= 117)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	2	2	0.5	1	1	0.3	2	2	0.5	1	1	0.9
血中トリグリセリド増加	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0
口渇	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.9

MedDRA/J ver.19.0

 $\% = (n \div N) \times 100$

*1：因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-12 から引用]

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-34 に示す。

糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象は、血中トリグリセリド増加が認められた。有害事象の発現割合は全体で 2.4%(4/167 例)であり、治験薬用量維持例で 3.4%(4/116 例)、治験薬増量例では認められなかった。

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有害事象は認められなかった。

重篤と判断された糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象及び治験薬の投与中止に至った糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象は、いずれも認められなかった。

表 2.7.4.2-34 糖代謝及び脂質代謝異常に関する有害事象の集計：T302 試験

事象名	因果関係を問わない									因果関係が否定できない ^{*1}								
	解析対象集団全体 (N= 167)			治験薬 用量維持例 (N= 116)			治験薬増量例 (N= 51)			解析対象集団全体 (N= 167)			治験薬 用量維持例 (N= 116)			治験薬増量例 (N= 51)		
	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	4	4	2.4	4	4	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	4	4	2.4	4	4	3.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.19.0

％＝(n ÷ N) × 100

*1：因果関係が「関連あり(確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない)」

[5.3.5.3-2 表 3.2.1-17 から引用]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に叙述を示す。2.7.6 に叙述を示した事象を含め、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述は、各試験の総括報告書に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

2.7.4.3.1.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

008 試験の被験者全体集団及び日本人集団の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の推移を付録表 2.7.4.7-24～付録表 2.7.4.7-31 に示す。

ベース試験及び延長長期試験で、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。また、被験者全体集団と日本人集団の臨床検査値の平均値推移に大きな違いは認められなかった。

糖代謝関連する臨床検査項目(Glu)及び脂質代謝に関連する臨床検査項目(T-Chol)も、投与前後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。

2.7.4.3.1.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

T301 試験での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の推移を付録表 2.7.4.7-32 及び付録表 2.7.4.7-33 に示す。

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。

糖代謝に関連する臨床検査項目(HbA1c)及び脂質代謝に関連する臨床検査項目(TG、HDL 及び LDL)も、投与前後の平均値推移に関して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。

2.7.4.3.1.3 国内長期投与試験(T302 試験)

T302 試験での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の推移を付録表 2.7.4.7-34 及び付録表 2.7.4.7-35 に示す。

治験薬用量維持例及び治験薬増量例のいずれの用量でも、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。抗コリン薬併用有無別でも、臨床検査値の平均値推移に特筆すべき傾向は認められなかった。

糖代謝に関連する臨床検査項目(HbA1c)及び脂質代謝に関連する臨床検査項目(TG、HDL 及び

LDL)も、投与前後の平均値推移に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。

2.7.4.3.2 重要な臨床検査値異常

重要な臨床検査値異常として、「副作用の重篤度分類基準」でグレード3に該当する異常を認めた検査項目を対象に評価した。

2.7.4.3.2.1 後期第II相国際共同試験(008試験)

008試験の被験者全体集団及び日本人集団における重要な臨床検査値異常を表 2.7.4.3-1～表 2.7.4.3-4 に示す。

ベース試験の被験者全体集団において、グレード3の臨床検査値異常の割合が最も多かった検査項目はカリウム増加(5.5 mEq/L 以上)で、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 2.1%(3/144 例)、0.7%(1/134 例)、4.1%(6/148 例)、3.4%(9/261 例)、1.2%(3/257 例)、1.5%(2/134 例)、0.9%(1/110 例)及び 2.4%(5/205 例)、次いで多かった検査項目は血糖減少(50 mg/dL 以下)で、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 1.4%(2/144 例)、0.7%(1/134 例)、0.7%(1/148 例)、0.0%(0/261 例)、0.8%(2/257 例)、0.7%(1/134 例)、1.8%(2/110 例)及び 1.0%(2/205 例)であった。いずれの検査項目も、各投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。また、被験者全体集団と日本人集団の重要な臨床検査値異常の発現割合及び発現傾向に大きな違いは認められなかった。

延長長期試験の被験者全体集団において、グレード3の臨床検査値異常の割合が最も多かった検査項目はカリウム増加(5.5 mEq/L 以上)で、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 4.0%(9/223 例)、5.2%(13/248 例)、3.3%(8/240 例)及び 3.7%(5/134 例)、次いで多かった検査項目は血糖減少(50 mg/dL 以下)で、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 0.9%(2/223 例)、0.0%(0/248 例)、0.4%(1/240 例)及び 0.0%(0/134 例)であった。いずれの検査項目も、各投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。また、被験者全体集団と日本人集団の重要な臨床検査値異常の発現割合及び発現傾向に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.3-1 グレード3 の臨床検査値異常：008 試験ベース[被験者全体集団]

検査項目	グレード基準	placebo		vibegron 3 mg		vibegron 15 mg		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		tolterodine ER 4 mg		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	
		(N= 205)		(N= 144)		(N= 134)		(N= 148)		(N= 261)		(N= 257)		(N= 110)		(N= 134)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数	2000 未満(μL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球数	250万未満(μL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン量	8未満(g/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
血小板数	50000未満(μL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
AST	12×N以上(U/L)、500以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT	12×N以上(U/L)、500以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Al-P	5×N以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
総ビリルビン	10以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
BUN	40以上(mg/dL)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
クレアチニン	4以上(mg/dL)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	160以上(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	115未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	5.5以上(mEq/L)	5	(2.4)	3	(2.1)	1	(0.7)	6	(4.1)	9	(3.4)	3	(1.2)	1	(0.9)	2	(1.5)
K	2.5未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	15.0以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	6.5未満(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血糖	301以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血糖	50以下(mg/dL)	2	(1.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(1.8)	1	(0.7)
尿たん白定性	3+を超える	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[5.3.5.3-3 表 3.5.7-1 から引用]

表 2.7.4.3-2 グレード3 の臨床検査値異常：008 試験延長長期[被験者全体集団]

検査項目	グレード基準	vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		tolterodine ER 4 mg		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	
		(N= 223)		(N= 248)		(N= 240)		(N= 134)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数	2000 未満(/ μ L)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球数	250万 未満(/ μ L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン量	8未満(g/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数	50000未満(/ μ L)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
AST	12×N以上(U/L)、500以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
ALT	12×N以上(U/L)、500以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Al-P	5×N以上(U/L)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
総ビリルビン	10以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
BUN	40以上(mg/dL)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
クレアチニン	4以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	160以上(mEq/L)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	115未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	5.5以上(mEq/L)	9	(4.0)	13	(5.2)	8	(3.3)	5	(3.7)
K	2.5未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	15.0以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	6.5未満(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血糖	301以上(mg/dL)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血糖	50以下(mg/dL)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
尿たん白定性	3+を超える	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[5.3.5.3-3 表 3.5.7-3 から引用]

表 2.7.4.3-3 グレード3 の臨床検査値異常：008 試験ベース[日本人集団]

検査項目	グレード基準	placebo		vibegron 3 mg		vibegron 15 mg		vibegron 50 mg		vibegron 100 mg		tolterodine ER 4 mg		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg		vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	
		(N= 37)		(N= 31)		(N= 26)		(N= 29)		(N= 51)		(N= 57)		(N= 27)		(N= 30)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数	2000 未満(μL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球数	250万未満(μL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン量	8未満(g/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数	50000未満(μL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
AST	12×N以上(U/L)、500以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT	12×N以上(U/L)、500以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALP	5×N以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
総ビリルビン	10以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
BUN	40以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
クレアチニン	4以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	160以上(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	115未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	5.5以上(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	2.5未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	15.0以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	6.5未満(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血糖	301以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血糖	50以下(mg/dL)	1	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿たん白定性	3+を超える	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[5.3.5.3-3 表 3.5.7-2 から引用]

表 2.7.4.3-4 グレード3 の臨床検査値異常：008 試験延長長期[日本人集団]

検査項目	グレード基準	vibegron 100 mg (N= 17)		tolterodine ER 4 mg (N= 23)		vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg (N= 31)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数	2000 未満(/ μ L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球数	250万 未満(/ μ L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン量	8未満(g/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数	50000未満(/ μ L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
AST	12×N以上(U/L)、500以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT	12×N以上(U/L)、500以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Al-P	5×N以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
総ビリルビン	10以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
BUN	40以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
クレアチニン	4以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	160以上(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	115未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	5.5以上(mEq/L)	1	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	2.5未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	15.0以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	6.5未満(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血糖	301以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血糖	50以下(mg/dL)	0	(0.0)	1	(4.3)	0	(0.0)
尿たん白定性	3+を超える	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[5.3.5.3-3 表 3.5.7-4 から引用]

2.7.4.3.2.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

T301 試験での重要な臨床検査値異常を表 2.7.4.3-5 に示す。

グレード3 の臨床検査値異常の割合が最も多かった検査項目は血小板数減少(50000 / μ L 未満)で、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 1.1%(4/370 例)、0.3%(1/369 例)、2.6%(3/117 例)及び 0.5%(2/369 例)、次いで多かった検査項目はヘモグロビン量減少(8 g/dL 未満)で、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)、0.3%(1/369 例)、0.0%(0/117 例)及び 0.3%(1/369 例)であった。いずれの検査項目も、各投与群間で発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.3-5 グレード3 の臨床検査値異常：T301 試験

検査項目	グレード基準	vibegron 50 mg (N= 370)		vibegron 100 mg (N= 369)		placebo (N= 369)		imidakfenacin (N= 117)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数	2000 未満(μ L)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球数	250万未満(μ L)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
ヘモグロビン量	8未満(g/dL)	2	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
血小板数	50000未満(μ L)	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(2.6)
AST	12×N以上(U/L)、500以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT	12×N以上(U/L)、500以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALP	5×N以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
総ビリルビン	10以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
BUN	40以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
クレアチニン	4以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	160以上(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	115未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	5.5以上(mEq/L)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
K	2.5未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Ca	15.0以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	6.5未満(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血糖	301以上(mg/dL)	---	(---)	---	(---)	---	(---)	---	(---)
血糖	50以下(mg/dL)	---	(---)	---	(---)	---	(---)	---	(---)
尿たん白定性	3+を超える	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[5.3.5.3-3 表 3.5.7-5 から引用]

2.7.4.3.2.3 国内長期投与試験(T302 試験)

T302 試験における重要な臨床検査値異常を表 2.7.4.3-6 に示す。

重要な臨床検査値異常は、治験薬用量維持例でカリウム増加(5.5 mEq/L 以上)が 0.9%(1/116 例)及び治験薬増量例で血小板数減少(50000 / μ L 未満)が 3.9%(2/51 例)に認められたが、いずれの投与群も発現数は少なかった。

表 2.7.4.3-6 グレード3 の臨床検査値異常：T302 試験

検査項目	グレード基準	解析対象集団 全体 (N= 167)		治験薬 用量維持例 (N= 116)		治験薬増量例 (N= 51)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数	2000 未満(/ μ L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球数	250万 未満(/ μ L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン量	8 未満(g/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数	50000 未満(/ μ L)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(3.9)
AST	12×N 以上(U/L)、500 以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT	12×N 以上(U/L)、500 以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALP	5×N 以上(U/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
総ビリルビン	10 以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
BUN	40 以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
クレアチニン	4 以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	160 以上(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Na	115 未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	5.5 以上(mEq/L)	1	(0.6)	1	(0.9)	0	(0.0)
K	2.5 未満(mEq/L)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	15.0 以上(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ca	6.5 未満(mg/dL)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血糖	301 以上(mg/dL)	---	(---)	---	(---)	---	(---)
血糖	50 以下(mg/dL)	---	(---)	---	(---)	---	(---)
尿たん白定性	3+ を超える	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[5.3.5.3-3 表 3.5.7-6 から引用]

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

008 試験の被験者全体集団及び日本人集団のバイタルのベースラインから各検査時期の平均値の推移を付録表 2.7.4.7-36～付録表 2.7.4.7-39 に示す。

ベース試験の被験者全体集団でのベースラインから最終評価時(投与 4 週後)の収縮期血圧の変化量は、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-1.2、-0.4、0.2、-0.7、0.9、-1.0、0.9 及び 0.5 mmHg、拡張期血圧の変化量は同様に-0.3、0.9、-1.1、0.1、1.2、0.3、0.3 及び-0.3 mmHg、脈拍数の変化量は同様に 0.5、0.6、0.0、0.4、0.4、1.0、0.2 及び-1.8 bpm であった。

延長長期試験の被験者全体集団でのベースラインから最終評価時の収縮期血圧の変化量は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 1.1、1.3、3.1 及び 2.4 mmHg、拡張期血圧の変化量は同様に-1.4、0.3、1.2 及び 2.3 mmHg、脈拍数の変化量は同様に-0.1、2.0、1.1 及び 1.5 bpm であった。

ベース試験及び延長長期試験のいずれの投与群でも、バイタルのベースラインから各検査時期の平均値推移において、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。

また、ベース試験及び延長長期試験のいずれも、被験者全体集団と日本人集団の臨床検査値の平均値推移に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.4.1.2 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

T301 試験でのバイタルのベースラインから各検査時期の平均値の推移を付録表 2.7.4.7-40 に示す。

ベースラインから最終評価時の収縮期血圧の変化量は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ-1.8、-2.0、-0.9 及び-2.0 mmHg、拡張期血圧の変化量は同様に-0.5、-2.1、-1.8 及び-1.2 mmHg、脈拍数の変化量は同様に-0.5、0.8、0.6 及び-0.4 bpm であった。いずれの投与群でも、バイタルのベースラインから各検査時期の平均値推移において、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。

2.7.4.4.1.3 国内長期投与試験(T302 試験)

T302 試験でのバイタルのベースラインから各検査時期の平均値の推移を付録表 2.7.4.7-41 に示す。

ベースラインから最終評価時の収縮期血圧の変化量は、全体、治験薬用量維持例及び治験薬増量例でそれぞれ-0.3、0.0 及び-0.8 mmHg、拡張期血圧の変化量は同様に 0.7、0.5 及び 1.2 mmHg、脈拍数の変化量は同様に 0.5、0.8 及び-0.2 bpm であった。治験薬用量維持例及び増量例のいずれの用量でも、バイタルのベースラインから最終来院日までの平均値推移において、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。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 QT/QTc の評価

本剤の QT/QTc 試験は海外第 I 相試験(012 試験)にて実施されており、本剤投与による QT/QTc 間隔延長に対する作用は認められていない(2.7.2.3.5.2)。012 試験の投与量は本剤 100 mg を反復経口投与した際に想定される最大曝露量を超えた十分な高用量であること、及び本剤の薬物動態に人種差は認められないこと(2.7.2.3.3.1)から、日本人の臨床用量での QT 間隔延長のリスクは低いと考えた。

2.7.4.4.2.2 心電図パラメータ

008 試験での心電図パラメータの結果を表 2.7.4.4-1～表 2.7.4.4-4 に、被験者全体集団及び日本人集団のベースラインから最終 Visit までの変化量のカテゴリー分類を付録表 2.7.4.7-42～付録表 2.7.4.7-45 に示す。

ベース試験の被験者全体集団での本剤投与後の心電図パラメータの変化量で、特に問題とすべき傾向は認められなかった。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なかった。QTc 間隔の変化量(最大値)が 60 msec を超えた症例は、50 mg 併用群の 4 週時で 1 例であった。被験者全体集団と日本人集団の、本剤投与後の心電図パラメータの変化量に大きな違いは認められなかった。

延長長期試験の被験者全体集団での本剤投与後の心電図パラメータの変化量で、特に問題とすべき傾向は認められなかった。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、トルテロジン群の 1 週時及び 13 週時でそれぞれ 1 例であった。QTc 間隔の変化量(最大値)が 60 msec を超えた症例は、トルテロジン群の 26 週時で 1 例であった。被験者全体集団と日本人集団の、本剤投与後の心電図パラメータの変化量に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.4-1 QT/QTc 間隔の要約統計量の推移：008 試験ベース[被験者全体集団]

検査項目 (単位)	群	検査 時期	絶対値					ベースラインからの変化量						
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
QTcF (msec)	placebo	0週	203	414.8	20.1	358	413.0	477	---	---	---	---	---	---
		1週	193	413.1	19.4	369	412.0	468	191	-1.9	17.8	-65	-2.0	53
		4週	191	412.9	18.6	359	410.0	457	189	-2.2	15.0	-59	-1.5	42
		8週	120	411.5	18.5	369	411.5	459	118	-3.8	16.5	-66	-4.0	37
	vibegron 3 mg	0週	141	412.5	17.6	367	413.0	460	---	---	---	---	---	---
		1週	141	411.2	17.3	366	410.0	453	140	-1.1	17.1	-62	0.0	55
		4週	137	412.2	17.2	369	412.0	456	134	0.2	15.2	-35	0.0	59
		8週	120	410.4	17.5	372	410.0	458	119	-1.4	14.7	-28	-2.0	47
	vibegron 15 mg	0週	132	415.2	17.0	374	414.0	454	---	---	---	---	---	---
		1週	132	416.1	18.1	371	414.0	479	130	1.2	15.4	-36	2.8	46
		4週	131	414.1	16.5	360	413.0	459	129	-0.9	13.7	-32	-1.0	36
		8週	117	413.2	19.0	356	412.0	449	116	-1.7	14.8	-79	-2.0	36
	vibegron 50 mg	0週	145	413.6	19.6	360	414.0	469	---	---	---	---	---	---
		1週	140	410.7	18.4	356	411.3	454	137	-2.7	15.4	-64	-1.0	29
		4週	141	413.3	17.9	367	413.0	466	139	-0.1	14.1	-44	0.0	43
		8週	130	411.5	17.8	357	410.5	453	128	-2.4	13.5	-47	-1.8	29
	vibegron 100 mg	0週	256	415.7	18.8	361	417.0	467	---	---	---	---	---	---
		1週	238	417.3	18.3	364	416.0	470	235	2.0	14.5	-32	2.0	57
		4週	232	416.3	19.2	366	416.0	477	231	0.7	15.1	-37	0.0	43
		8週	123	417.5	19.1	367	418.0	465	122	0.2	13.5	-47	2.0	28
	tolterodine ER 4 mg	0週	254	415.2	18.8	363	414.0	484	---	---	---	---	---	---
		1週	250	417.1	19.6	372	415.0	498	249	1.7	14.5	-69	3.0	46
		4週	232	415.7	19.0	364	415.5	499	231	0.3	15.3	-63	-0.5	57
		8週	118	414.4	18.6	375	414.0	455	118	-0.3	15.4	-52	0.0	35
	vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	0週	110	414.4	17.9	353	416.0	482	---	---	---	---	---	---
		1週	106	415.1	17.8	368	416.8	492	106	0.7	14.2	-37	0.2	44
		4週	102	418.5	18.4	383	417.0	476	102	3.6	15.0	-32	4.0	46
		8週	0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	0週	133	415.4	19.1	370	415.0	485	---	---	---	---	---	---
		1週	128	417.3	20.0	371	417.0	485	127	2.1	14.6	-52	2.0	28
		4週	130	418.3	20.9	362	418.0	474	129	2.5	14.0	-33	3.0	61
		8週	114	416.3	21.3	358	415.0	480	113	0.8	13.6	-33	0.0	29

[5.3.5.3-3 表 3.5.9-1 から引用]

表 2.7.4.4-2 QT/QTc 間隔の要約統計量の推移：008 試験延長長期[被験者全体集団]

検査項目 (単位)	群	検査 時期	絶対値						ベースラインからの変化量					
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
QTcF (msec)	vibegron 50 mg	0週	215	412.4	19.9	360	413.0	485	---	---	---	---	---	---
		延長1週	217	410.6	18.3	359	412.0	464	212	-1.3	16.1	-87	0.0	40
		延長13週	204	411.8	18.6	364	412.0	468	200	-0.3	16.7	-40	-1.5	47
		延長26週	182	412.9	18.3	356	412.0	473	178	1.0	16.5	-36	1.0	44
		延長52週	166	411.6	20.6	349	413.0	481	163	-0.1	15.9	-41	1.0	45
	vibegron 100 mg	0週	239	415.4	18.0	361	415.0	467	---	---	---	---	---	---
		延長1週	238	416.7	18.8	369	415.0	468	234	1.6	16.1	-67	1.0	44
		延長13週	225	414.8	18.5	362	415.0	468	220	-0.3	15.8	-70	0.5	47
		延長26週	199	416.8	18.8	367	417.0	465	196	2.1	15.7	-41	3.0	47
		延長52週	183	418.2	17.7	364	418.0	466	181	2.8	15.1	-44	2.5	41
	tolterodine ER 4 mg	0週	231	416.0	19.9	358	416.0	484	---	---	---	---	---	---
		延長1週	229	414.7	18.5	374	415.0	506	226	-1.4	15.7	-63	-1.0	50
		延長13週	218	416.6	19.9	371	416.0	505	215	0.4	15.9	-55	0.0	50
		延長26週	200	415.9	18.8	364	414.3	464	198	0.5	16.8	-50	0.5	62
		延長52週	178	416.4	20.4	364	416.0	500	178	0.6	15.9	-48	0.0	60
	vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	0週	133	413.8	18.3	353	415.0	482	---	---	---	---	---	---
		延長1週	131	414.3	18.7	347	413.0	485	131	0.7	15.6	-47	0.0	50
		延長13週	125	416.0	16.3	376	414.0	466	125	2.3	16.3	-56	1.0	48
		延長26週	114	415.0	18.3	373	416.0	471	114	0.9	16.0	-46	0.5	47
		延長52週	108	418.4	19.4	374	416.0	484	108	3.6	15.3	-30	3.5	41

[5.3.5.3-3 表 3.5.9-3 から引用]

表 2.7.4.4-3 QT/QTc 間隔の要約統計量の推移：008 試験ベース[日本人集団]

検査項目 (単位)	群	検査 時期	絶対値					ベースラインからの変化量						
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
QTcF (msec)	placebo	0週	37	421.8	21.5	386	417.5	464	---	---	---	---	---	---
		1週	37	416.8	18.8	381	412.0	468	37	-4.9	15.2	-57	-4.0	27
		4週	36	417.1	20.6	386	413.5	457	36	-3.6	9.4	-20	-3.0	17
		8週	23	412.0	23.0	369	411.0	448	23	-7.8	10.8	-33	-9.0	18
	vibegron 3 mg	0週	31	419.3	17.7	394	418.8	460	---	---	---	---	---	---
		1週	31	414.3	18.9	380	416.0	453	31	-5.0	14.5	-62	-1.0	15
		4週	31	416.7	17.4	376	417.0	453	31	-2.6	13.2	-27	-1.0	19
		8週	31	413.8	18.2	382	417.0	449	31	-5.4	12.1	-28	-5.0	25
	vibegron 15 mg	0週	26	416.4	13.2	391	413.5	446	---	---	---	---	---	---
		1週	26	417.8	16.9	394	412.5	460	26	1.4	11.8	-16	0.5	21
		4週	26	415.9	14.9	392	413.5	448	26	-0.5	11.2	-23	-2.5	23
		8週	25	415.8	14.2	388	415.0	442	25	-0.9	8.8	-16	-3.0	19
	vibegron 50 mg	0週	29	414.7	15.0	378	416.0	443	---	---	---	---	---	---
		1週	29	415.9	19.2	359	417.0	447	29	1.2	17.4	-64	3.0	29
		4週	29	417.0	14.1	394	416.0	458	29	2.3	11.4	-21	3.0	21
		8週	29	415.0	14.8	388	413.0	446	29	0.3	10.0	-20	-1.0	25
	vibegron 100 mg	0週	51	419.9	17.0	380	419.0	461	---	---	---	---	---	---
		1週	51	419.7	17.8	376	419.0	470	51	-0.2	12.1	-22	-3.0	27
		4週	50	419.9	18.3	374	416.0	477	50	0.1	13.4	-27	-1.5	28
		8週	31	419.8	18.7	381	420.0	465	31	-1.0	9.7	-23	-3.0	16
	tolterodine ER 4 mg	0週	57	419.7	17.0	381	421.0	450	---	---	---	---	---	---
		1週	57	417.9	18.0	385	415.0	469	57	-1.8	12.2	-29	-1.0	32
		4週	54	420.3	17.5	385	421.0	456	54	0.1	11.2	-19	-3.0	26
		8週	29	413.8	17.3	375	413.0	447	29	-5.0	14.2	-44	-2.0	27
	vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	0週	27	417.3	14.8	391	419.0	445	---	---	---	---	---	---
		1週	27	418.5	12.2	399	419.0	448	27	1.2	13.2	-28	6.0	28
		4週	27	420.6	16.5	389	418.0	447	27	3.2	12.7	-27	6.0	25
		8週	0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	vibegron 50 mg + tolterodine ER 4 mg / vibegron 50 mg	0週	30	424.8	20.4	373	423.5	477	---	---	---	---	---	---
		1週	30	423.2	19.6	388	422.5	485	30	-1.6	14.2	-35	-0.5	27
		4週	30	428.1	20.9	392	429.0	471	30	3.3	12.6	-19	2.5	33
		8週	30	422.9	21.8	386	421.5	466	30	-1.9	14.8	-33	-1.5	24

[5.3.5.3-3 表 3.5.9-2 から引用]

表 2.7.4.4-4 QT/QTc 間隔の要約統計量の推移：008 試験延長長期[日本人集団]

検査項目 (単位)	群	検査 時期	絶対値					ベースラインからの変化量						
			n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
QTcF (msec)	vibegron 100 mg	0週	17	418.6	12.6	393	417.0	445	---	---	---	---	---	---
		延長1週	17	418.4	18.7	395	419.0	459	17	-0.2	15.5	-31	-2.0	33
		延長13週	17	414.8	11.5	395	420.0	432	17	-3.8	11.0	-21	0.0	13
		延長26週	16	418.3	16.5	392	418.0	441	16	0.1	17.6	-39	3.5	24
		延長52週	16	420.6	14.1	397	422.0	442	16	2.4	12.5	-17	3.5	25
	tolterodine ER 4 mg	0週	23	422.6	16.7	396	423.0	450	---	---	---	---	---	---
		延長1週	23	421.0	19.8	386	420.0	450	23	-1.6	11.5	-31	1.0	14
		延長13週	21	420.3	21.8	388	418.0	467	21	-1.8	15.7	-23	-5.0	42
		延長26週	20	419.7	19.7	389	420.0	457	20	-3.3	12.1	-26	-3.5	21
		延長52週	20	425.1	19.8	393	424.0	460	20	2.1	12.4	-22	3.5	26
	vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg	0週	31	419.5	16.0	391	418.0	458	---	---	---	---	---	---
		延長1週	30	419.1	14.5	389	416.5	447	30	0.5	11.7	-23	0.0	19
		延長13週	31	417.9	14.6	378	417.0	445	31	-1.7	9.7	-24	-1.0	15
		延長26週	30	418.2	17.2	390	421.5	457	30	-1.1	12.1	-19	-3.5	25
		延長52週	28	422.3	16.3	398	424.0	461	28	2.0	12.1	-27	2.8	26

[5.3.5.3-3 表 3.5.9-4 から引用]

2.7.4.4.2.3 心電図所見

T301 試験及びT302 試験での心電図所見の推移を付録表 2.7.4.7-46 及び付録表 2.7.4.7-47 に示す。

T301 試験では、臨床上問題となる異常所見が認められた割合は 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群で 0.8%(3/370 例)、0.5%(2/368)、0.0%(0/117)及び 0.5%(2/369)であり、各投与群で大きな違いは認められなかった。

T302 試験では、臨床上問題となる異常所見が認められた割合は全体で 3.0%(5/166 例)であり、治験薬用量維持例で 3.5%(4/115)、治験薬増量例で 2.0%(1/51 例)と増量の有無で大きな差は認められなかった。

2.7.4.4.3 残尿量

2.7.4.4.3.1 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

T301 試験での残尿量のベースラインから各検査時期の変化量を付録表 2.7.4.7-48 に示す。治験終了時(12 週又は中止時)のベースラインからの残尿量の変化量は、50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 2.0、0.8、-1.0 及び 0.9 mL と、各投与群で大きな違いはなく、増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.4.3.2 国内長期投与試験(T302 試験)

T302 試験での残尿量のベースラインから各検査時期の変化量を付録表 2.7.4.7-49 に示す。治験終了時(52 週又は中止時)のベースラインからの残尿量の変化量は全体で 3.6 mL、治験薬用量維持例で 4.6 mL、治験薬増量例で 1.3 mL であり、治験薬用量維持例及び治験薬増量例の変化量に大きな違いはなかった。いずれも増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

被験者全体集団の有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-50～付録表 2.7.4.7-53 に示す。また、日本人集団の有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-54～付録表 2.7.4.7-57 に示す。

年齢別の有害事象の発現割合は、ベース試験の被験者全体集団の 65 歳未満では、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 37.6%(38/101 例)、51.0%(50/98 例)、41.5%(39/94 例)、43.5%(80/184 例)、43.9%(79/180 例)、47.4%(45/95 例)、37.6%(32/85 例)及び 44.8%(64/143 例)、65 歳以上では 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 39.5%(17/43 例)、55.6%(20/36 例)、42.6%(23/54 例)、35.1%(27/77 例)、48.1%(37/77 例)、61.5%(24/39 例)、32.0%(8/25 例)及び 38.7%(24/62 例)であった。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なかった。

ベース試験の日本人集団の 65 歳未満では、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 34.6%(9/26 例)、33.3%(7/21 例)、22.2%(4/18 例)、20.5%(8/39 例)、34.1%(14/41 例)、23.8%(5/21 例)、37.5%(9/24 例)及び 44.4%(12/27 例)、65 歳以上では 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 40.0%(2/5 例)、60.0%(3/5 例)、36.4%(4/11 例)、25.0%(3/12 例)、43.8%(7/16 例)、66.7%(6/9 例)、0.0%(0/3 例)及び 30.0%(3/10 例)であった。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なかった。

延長長期試験の被験者全体集団の 65 歳未満では、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 59.7%(92/154 例)、64.6%(115/178 例)、63.5%(106/167 例)及び 55.4%(56/101 例)、65 歳以上では 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 60.9%(42/69 例)、60.0%(42/70 例)、71.2%(52/73 例)及び 78.8%(26/33 例)であった。

延長長期試験の日本人集団の 65 歳未満では、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 50.0%(8/16 例)、64.7%(11/17 例)及び 52.0%(13/25 例)、65 歳以上では 100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 100.0%(1/1 例)、66.7%(4/6 例)及び 33.3%(2/6 例)であった。

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。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-58 及び付録表 2.7.4.7-59 に示す。

年齢別の有害事象の集計は、65 歳未満では 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 22.2%(53/239 例)、27.2%(65/239 例)、32.4%(22/68 例)及び 20.6%(49/238 例)、65 歳以上ではそれぞれ 38.9%(51/131 例)、36.2%(47/130 例)、34.7%(17/49 例)及び 39.7%(52/131 例)であった。65 歳未満(非高齢者)と 65 歳以上(高齢者)のいずれも、治験薬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。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-60 及び付録表 2.7.4.7-61 に示す。

年齢別の有害事象の集計は、65 歳未満では 46.2%(43/93 例)、65 歳以上では 66.2%(49/74 例)であり、65 歳以上の方で発現割合が高い傾向が認められたが、特筆すべき明らかな増加は確認されなかった。有害事象の集計増量の有無別では、65 歳未満では治験薬用量維持例で 50.0%(31/62 例)、治験薬増量症例で 38.7%(12/31 例)、65 歳以上では治験薬用量維持例で 66.7%(36/54 例)、治験薬増量症例で 65.0%(13/20 例)であり、治験薬用量維持例と治験薬増量例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。

2.7.4.5.1.2 性別

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

被験者全体集団の有害事象の男女別発現割合を付録表 2.7.4.7-62～付録表 2.7.4.7-65 に示す。また、日本人集団の有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-66～付録表 2.7.4.7-69 に示す。

男女別の有害事象の発現割合は、ベース試験の被験者全体集団の男性では、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 23.1%(3/13 例)、44.4%(4/9 例)、28.6%(6/21 例)、36.0%(9/25 例)、30.8%(8/26 例)、66.7%(10/15 例)、20.0%(3/15 例)及び 35.0%(7/20 例)、女性では 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 39.7%(52/131 例)、52.8%(66/125 例)、44.1%(56/127 例)、41.5%(98/236 例)、46.8%(108/231 例)、49.6%(59/119 例)、38.9%(37/95 例)及び 43.8%(81/185 例)であった。

ベース試験の日本人集団の男性では、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 66.7%(2/3 例)、0.0%(0/1 例)、33.3%(2/6 例)、20.0%(1/5 例)、50.0%(2/4 例)、33.3%(1/3 例)、0.0%(0/2 例)及び 0.0%(0/1 例)、女性では 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 32.1%(9/28 例)、40.0%(10/25 例)、26.1%(6/23 例)、21.7%(10/46 例)、35.8%(19/53 例)、37.0%(10/27 例)、36.0%(9/25 例)及び 41.7%(15/36 例)であった。

延長長期試験の被験者全体集団の男性では、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 60.0%(15/25 例)、25.0%(5/20 例)、45.8%(11/24 例)及び 50.0%(9/18 例)、女性では 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 60.1%(119/198 例)、66.7%(152/228 例)、68.1%(147/216 例)及び 62.9%(73/116 例)であった。

延長長期試験の日本人集団の男性では、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 0.0%(0/1 例)、50.0%(1/2 例)及び 0.0%(0/2 例)、女性では 100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 56.3%(9/16 例)、66.7%(14/21 例)及び 51.7%(15/29 例)であった。男女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。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

有害事象の男女別発現割合を付録表 2.7.4.7-70 及び付録表 2.7.4.7-71 に示す。

有害事象の集計は、男性では 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 22.2%(8/36 例)、13.2%(5/38 例)、16.7%(2/12 例)及び 25.0%(9/36 例)、女性ではそれぞれ 28.7%(96/334 例)、32.3%(107/331 例)、35.2%(37/105 例)及び 27.6%(92/333 例)であった。各投与群の男女間で大きな違いは認めらず、男女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。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

有害事象の男女別発現割合を付録表 2.7.4.7-72 及び付録表 2.7.4.7-73 に示す。

男性が全体で 50.0%(10/20 例)、治験薬用量維持例で 50.0%(7/14 例)、治験薬増量例で 50.0%(3/6 例)、女性が全体で 55.8%(82/147 例)、治験薬用量維持例で 58.8%(60/102 例)、治験薬増量例で 48.9%(22/45 例)であった。有害事象の集計は男女間で大きな違いは認めらず、男女別の有害事象発現割合で特に問題とすべき一定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 体重

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

被験者全体集団の有害事象の体重別発現割合を付録表 2.7.4.7-74～付録表 2.7.4.7-77 に示す。また、日本人集団の有害事象の体重別発現割合を付録表 2.7.4.7-78～付録表 2.7.4.7-81 に示す。

体重別の有害事象の発現割合は、ベース試験の被験者全体集団の 55 kg 未満では、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 40.7%(11/27 例)、40.9%(9/22 例)、23.8%(5/21 例)、38.9%(14/36 例)、43.1%(22/51 例)、43.8%(7/16 例)、26.3%(5/19 例)及び 53.8%(14/26 例)、55 kg 以上では 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 37.6%(44/117 例)、54.5%(61/112 例)、44.9%(57/127 例)、41.3%(93/225 例)、45.6%(94/206 例)、52.5%(62/118 例)、38.5%(35/91 例)及び 41.0%(73/178 例)であった。

ベース試験の日本人集団の 55 kg 未満では、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 35.0%(7/20 例)、35.3%(6/17 例)、30.8%(4/13 例)、23.1%(6/26 例)、30.3%(10/33 例)、40.0%(6/15 例)、26.7%(4/15 例)及び 56.3%(9/16 例)、55 kg 以上では 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 36.4%(4/11 例)、44.4%(4/9 例)、25.0%(4/16 例)、20.0%(5/25 例)、45.8%(11/24 例)、33.3%(5/15 例)、41.7%(5/12 例)及び 28.6%(6/21 例)であった。

延長長期試験の被験者全体集団の 55 kg 未満では、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 62.5%(5/8 例)、81.0%(17/21 例)、74.2%(23/31 例)及び 52.6%(10/19 例)、55 kg 以上では 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 60.0%(129/215 例)、61.7%(140/227 例)、64.4%(134/208 例)及び 62.6%(72/115 例)であった。

延長長期試験の日本人集団の 55 kg 未満では、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 66.7%(8/12 例)、69.2%(9/13 例)及び 46.7%(7/15 例)、55 kg 以上では 100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 20.0%(1/5 例)、60.0%(6/10 例)及び 50.0%(8/16 例)であった。

55 kg 未満と 55 kg 以上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。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

有害事象の体重別発現割合を付録表 2.7.4.7-82 及び付録表 2.7.4.7-83 に示す。

有害事象の集計は、55 kg 未満では 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 30.6%(57/186 例)、34.1%(60/176 例)、33.3%(18/54 例)及び 27.8%(49/176 例)、55 kg 以上ではそれぞれ 25.5%(47/184 例)、26.9%(52/193 例)、33.3%(21/63 例)及び 26.9%(52/193 例)であった。各投与群の 55 kg 未満と 55 kg 以上で大きな違いは認めらず、体重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。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

有害事象の体重別発現割合を付録表 2.7.4.7-84 及び付録表 2.7.4.7-85 に示す。

体重別の有害事象の集計は、55 kg 未満では全体で 60.5%(52/86 例)、55 kg 以上では全体で 49.4%(40/81 例)であり、体重別の有害事象の集計で特に問題とすべき差は認められなかった。

増量の有無別では、55 kg 未満では治験薬用量維持例で 60.3%(38/63 例)、治験薬増量例で 60.9%(14/23 例)であり、55 kg 以上では治験薬用量維持例で 54.7%(29/53 例)、治験薬増量例で 39.3%(11/28 例)であった。増量の有無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。

2.7.4.5.1.4 腎機能

(1) 海外薬物動態試験(腎機能障害患者)(014 試験)

014 試験は、軽度、中等度又は高度の腎機能障害を有する外国人患者を対象とした非盲検試験であり、本剤 100 mg を単回経口投与した際の薬物動態及び安全性を評価した。

有害事象の腎機能障害重症度別発現割合を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す(2.7.6.2.10.2.3)。

有害事象は、軽度腎機能障害患者集団で 3 例 5 件、中等度腎機能障害患者集団で 4 例 7 件、腎機能正常者で 2 例 3 件認められ、高度腎機能障害患者集団では認められなかった。

死亡、投与後の重篤な臨床的又は臨床検査値の有害事象、臨床検査値の異常、中止に至

る臨床的な有害事象又は注目すべき有害事象は認められなかった。

有害事象の集計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) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

腎機能が低下した患者は、「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号)を参考に、腎機能に関連する臨床検査項目(BUN、クレアチニン、K 及び尿蛋白)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に表 2.7.4.5-1 の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重いものを当該被験者の腎機能低下の程度とした。

表 2.7.4.5-1 腎機能が低下した患者の定義

腎機能低下の程度	軽度	中等度	高度
BUN(mg/dL)	1×N を超え 25 未満	25 以上～40 未満	40 以上
クレアチニン(mg/dL)	1×N を超え 2 未満	2 以上～4 未満	4 以上
K(mEq/L)	–	5.0 以上～5.5 未満	5.5 以上
尿蛋白	1+	2+～3+	3+を超える

N：正常値上限値

被験者全体集団の有害事象の腎機能低下の重症度別発現割合を付録表 2.7.4.7-86～付録表 2.7.4.7-91 に示す。また、日本人集団の有害事象の腎機能低下の重症度別発現割合を付録表 2.7.4.7-92～付録表 2.7.4.7-97 に示す。

ベース試験の被験者全体集団での腎機能低下の程度別の有害事象は、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、軽度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 50.0%(1/2 例)、0.0%(0/1 例)、100.0%(1/1 例)、0.0%(0/2 例)、57.1%(4/7 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/3 例)及び 0.0%(0/4 例)、中等度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 38.9%(7/18 例)、66.7%(14/21 例)、33.3%(8/24 例)、41.7%(15/36 例)、32.6%(14/43 例)、35.7%(5/14 例)、54.5%(6/11 例)及び 17.4%(4/23 例)、高度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 0.0%(0/3 例)、100.0%(2/2 例)、50.0%(1/2 例)、14.3%(1/7 例)、33.3%(1/3 例)、100.0%(2/2 例)、66.7%(2/3 例)及び 66.7%(2/3 例)であった。

ベース試験の日本人集団での腎機能低下の程度別の有害事象は、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、軽度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/1 例)、0.0%(0/2 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/1 例)及び 0.0%(0/0 例)、中等度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 20.0%(1/5 例)、33.3%(1/3 例)、0.0%(0/0 例)、25.0%(1/4 例)、50.0%(2/4 例)、0.0%(0/1 例)、0.0%(0/1 例)及び 0.0%(0/2 例)、高度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 0.0%(0/1 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/1 例)、0.0%(0/0 例)、100.0%(1/1 例)、0.0%(0/0 例)及び 0.0%(0/0 例)であった。

延長長期試験の被験者全体集団での腎機能低下の程度別の有害事象は、50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群で、軽度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 100.0%(1/1 例)、100.0%(2/2 例)、75.0%(3/4 例)及び 40.0%(2/5 例)、中等度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 75.7%(28/37 例)、75.0%(30/40 例)、75.0%(27/36 例)及び 66.7%(10/15 例)、高度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 50.0%(2/4 例)、60.0%(3/5 例)、50.0%(2/4 例)及び 66.7%(2/3 例)であった。

延長長期試験の日本人集団での腎機能低下の程度別の有害事象は、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群で、軽度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 0.0%(0/0 例)、0.0%(0/1 例)及び 0.0%(0/1 例)、中等度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 50.0%(1/2 例)、0.0%(0/1 例)及

び 0.0%(0/0 例)、高度の腎機能低下患者集団がそれぞれ 0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)及び 0.0%(0/0 例)であった。

症例数が少ないため有害事象の発現割合にばらつきが認められたが、008 試験を構成する各試験で、有害事象の集計と腎機能低下の程度に問題とすべき一定の傾向は認められなかった。

(3) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

腎機能が低下した患者は、008 試験と同様に定義した(表 2.7.4.5-1)。

有害事象の腎機能低下の程度別発現割合を付録表 2.7.4.7-98～付録表 2.7.4.7-100 に示す。

腎機能低下の程度別の有害事象は、軽度腎機能低下患者集団では 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 22.2%(4/18 例)、50.0%(8/16 例)、66.7%(2/3 例)及び 35.0%(7/20 例)、中等度腎機能低下患者集団では同様に 35.3%(6/17 例)、100.0%(5/5 例)、0%(0/2 例)及び 42.9%(3/7 例)、高度腎機能低下患者集団ではイミダフェナシン群のみで 100.0%(1/1 例)であった。有害事象の集計と腎機能低下の程度に明確な関連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り、重度の有害事象はイミダフェナシン群で 1 例 2 件(膀胱炎及び高血圧)であった。

(4) 国内長期投与試験(T302 試験)

腎機能が低下した患者は、008 試験と同様に定義した(表 2.7.4.5-1)。

有害事象の腎機能低下の程度別発現割合を付録表 2.7.4.7-101～付録表 2.7.4.7-103 に示す。

腎機能低下の程度別の有害事象は、軽度腎機能低下患者集団では 54.5%(6/11 例)、中等度腎機能低下患者集団では 25.0%(1/4 例)であった。なお、高度腎機能低下に該当する患者はいなかった。有害事象の集計と腎機能低下の程度に明確な関連は認められなかった。

2.7.4.5.1.5 肝機能

(1) 海外薬物動態試験(肝機能障害患者)(013 試験)

013 試験は、中等度の肝機能障害を有する外国人患者を対象とした非盲検試験であり、本剤 100 mg を単回経口投与した際の薬物動態及び安全性を評価した。

有害事象の肝機能障害重症度別発現割合は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す(2.7.6.2.9.2.3)。

重篤な有害事象の発現は報告されず、また有害事象のための中止症例はなかった。死亡、投与後の重篤な臨床的又は臨床検査値の有害事象、臨床検査値の異常、中止につながる臨床的な有害事象又は注目すべき有害事象は認められなかった。血液学、一般的な血液化学、血圧及び心電図といった安全性パラメータに、用量に関連のある臨床的に重要な一貫した変化は認められなかった。

有害事象の集計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) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

肝機能が低下した患者は、「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号)を参考に、肝機能に関連する臨床検査項目(総ビリルビン、AST、ALT、Al-P、 γ -GTP)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に表 2.7.4.5-2 の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重いものを当該被験者の肝機能低下の程度とした。

表 2.7.4.5-2 肝機能が低下した患者の定義

肝機能低下の程度	軽度	中等度	高度
総ビリルビン(mg/dL)	1.6 以上～3.0 未満	3.0 以上～10 未満	10 以上
AST、ALT(U/L)	1.25×N 以上～2.5×N 未満 50 以上～100 未満	2.5×N 以上～12×N 未満 100 以上～500 未満	12×N 以上 500 以上
γ-GTP(U/L)	1.5×N 以上	—	—
ALP(U/L)	1.25×N 以上～2.5×N 未満	2.5×N 以上～5×N 未満	5×N 以上

N：正常値上限値

被験者全体集団の有害事象の肝機能低下の程度別発現割合を付録表 2.7.4.7-104～付録表 2.7.4.7-109 に示す。また、日本人集団の有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-110～付録表 2.7.4.7-115 に示す。

ベース試験の被験者全体集団での肝機能低下の程度別の有害事象は、軽度の肝機能低下患者集団では 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 50.0%(3/6 例)、33.3%(2/6 例)、30.0%(3/10 例)、42.9%(3/7 例)、50.0%(4/8 例)、28.6%(2/7 例)、0.0%(0/8 例)及び 40.0%(4/10 例)、中等度の肝機能低下患者集団では 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 0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/1 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)及び 100.0%(1/1 例)、高度の肝機能低下患者集団では 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いずれも 0.0%(0/0 例)であった。

ベース試験の日本人集団での肝機能低下の程度別の有害事象は、軽度の肝機能低下患者集団では 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 0.0%(0/0 例)、0.0%(0/3 例)、33.3%(1/3 例)、100.0%(2/2 例)、100.0%(1/1 例)、50.0%(1/2 例)、0.0%(0/1 例)及び 0.0%(0/0 例)、中等度の肝機能低下患者集団では 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いずれも 0.0%(0/0 例)、高度の肝機能低下患者集団では 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いずれも 0.0%(0/0 例)であった。

延長長期試験の被験者全体集団での肝機能低下の程度別の有害事象は、軽度の肝機能低下患者集団では 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 71.4%(10/14 例)、66.7%(4/6 例)、72.7%(8/11 例)及び 90.0%(9/10 例)、中等度の肝機能低下患者集団では 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 0.0%(0/0 例)、100.0%(1/1 例)、0.0%(0/0 例)及び 0.0%(0/0 例)、高度の肝機能低下患者集団では 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でいずれも 0.0%(0/0 例)であった。

延長長期試験の日本人集団での肝機能低下の程度別の有害事象は、軽度の肝機能低下患者集団では 100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 0.0%(0/0 例)、100.0%(1/1 例)及び 100.0%(1/1 例)、中等度の肝機能低下患者集団では 100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でいずれも 0.0%(0/0 例)、高度の肝機能低下患者集団では 100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でいずれも 0.0%(0/0 例)であった。

症例数が少ないため有害事象の発現割合にばらつきが認められたが、008 試験を構成する各試験で、有害事象の集計と肝機能低下の程度に問題とすべき一定の傾向は認められなかった。

(3) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

肝機能が低下した患者は、008 試験と同様に定義した(表 2.7.4.5-2)。

有害事象の肝機能低下の程度別発現割合を付録表 2.7.4.7-116～付録表 2.7.4.7-118 に示す。

肝機能低下の程度別の有害事象は、軽度肝機能低下患者集団では 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 26.7%(12/45 例)、27.5%(11/40 例)、36.4%(4/11 例)及び 35.7%(15/42 例)、中等度肝機能低下患者集団ではプラセボ群のみで 100.0%(1/1 例)、高度肝機能低下患者集団では認められなかった。いずれの投与群でも有害事象の発現割合に大きな違いはなく、有害事象の集計と肝機能障害の程度に明確な関連は認められなかった。

(4) 国内長期投与試験(T302 試験)

肝機能が低下した患者は、008 試験と同様に定義した(表 2.7.4.5-2)。

有害事象の肝機能下の程度別発現割合を付録表 2.7.4.7-119～付録表 2.7.4.7-121 に示す。

肝機能低下の程度別の有害事象は、軽度肝機能低下患者集団では全体で 81.8%(9/11 例)、中等度肝機能低下患者集団及び高度肝機能低下患者集団ではいずれも認められなかった。有害事象の集計と肝機能低下の程度に明確な関連は認められなかった。

2.7.4.5.1.6 前立腺肥大症患者

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

前立腺肥大症を合併する被験者を対象に前立腺肥大の安全性に関する影響を検討した。前立腺肥大症合併患者集団の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-122～付録表 2.7.4.7-125 に示す。

前立腺肥大症合併患者集団の有害事象の集計は、ベース試験の被験者全体集団では 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 0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/4 例)、25.0%(1/4 例)、33.3%(1/3 例)、100.0%(1/1 例)、0.0%(0/2 例)及び 0.0%(0/2 例)、延長長期試験の被験者全体集団では 50、100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でそれぞれ 75.0%(3/4 例)、50.0%(1/2 例)、100.0%(2/2 例)及び 50.0%(1/2 例)であった。

ベース試験の日本人集団では 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 0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/1 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)及び 0.0%(0/0 例)、延長長期試験の日本人集団では 100 mg、トルテロジン及び 100 mg 併用群でいずれも 0.0%(0/0 例)であった。

症例数が少ないため有害事象の発現割合にばらつきが認められたが、008 試験を構成する各試験で、前立腺肥大症合併患者集団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。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

前立腺肥大症合併患者はいなかった。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

有害事象の前立腺肥大症合併集団の発現割合を付録表 2.7.4.7-126 に示す。

前立腺肥大症合併患者集団の有害事象の発現割合は 50.0%(3/6 例)で、すべて治験薬用量維持例であり、前立腺肥大症の合併の有無に関わらず、男性の有害事象の発現割合と大きな違いは認められなかった。また、腎及び尿路障害に関連した有害事象はなく、前立腺肥大症合併患者集団で問題となる事象は認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 食事の影響

001 試験、003 試験及び T101 試験で、有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現数は、いずれも空腹時及び食後投与で明らかな差は認められなかった。また、食後投与で実施された T301 及び T302 試験、投与条件を規定せず実施された 008 試験で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。これらの結果から、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。

(1) 海外薬物動態試験(外国人健康成人)(001 試験) (2.7.6.2.4.2.4)

本剤 50 mg 空腹時投与で発現した有害事象は 3 例 3 件、本剤 50 mg 食後投与で発現した有害事象は 1 例 1 件であった。因果関係が否定できない有害事象は本剤 50 mg 空腹時投与で 1 例 1 件であり、本剤 50 mg 食後投与では認められなかった。

(2) 海外薬物動態試験(日本人健康成人)(003 試験) (2.7.6.2.6.2.4)

本剤 50 mg 空腹時投与で発現した有害事象は 3 例 5 件、本剤 50 mg 食後投与で発現した有害事象発現は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は本剤 50 mg 空腹時投与及び本剤 50 mg 食後投与のいずれも認められなかった。

(3) 最終製剤薬物動態試験(T101 試験) (2.7.6.2.1.2.4)

食事の有無別の有害事象の集計は、本剤 50 mg 空腹時投与で 1 例 1 件が認められ、本剤 50 mg 食後投与では認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は本剤 50 mg 空腹時投与及び本剤 50 mg 食後投与のいずれも認められなかった。

2.7.4.5.2.2 抗コリン薬との併用

外因的要因として、抗コリン薬と併用することが本剤の安全性に影響を及ぼす可能性を検討した 007、008 及び T302 試験の結果を以下に示す。

(1) 海外薬物動態試験(トルテロジン併用)(007 試験)

有害事象の抗コリン薬の併用有無別発現割合は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す(2.7.6.2.11.2.2)。

抗コリン薬の併用有無別の有害事象の集計は、併用あり(トルテロジン 4 mg と併用)の 100 mg 群で 66.7%(16/24 例)、150 mg 群で 50.0%(13/26 例)であった。併用なし(プラセボと併用)では、100 mg 群で 58.3%(7/12 例)及び 150 mg 群で 41.7%(5/12 例)であり、本剤とトルテロジン 4 mg との併用の有無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。

本剤とトルテロジン 4 mg を併用した投与群で発現した主な有害事象は、症候性の体位性めまい、起立性低血圧、頭痛及び便秘であり、排尿障害に関連する有害事象の発現は認められなかった。

(2) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

ベース試験の被験者全体集団での抗コリン薬の併用有無別の発現割合は、抗コリン薬を併用した 50 mg 併用及び 100 mg 併用群でそれぞれ 51.5%(69/134 例)及び 36.4%(40/110 例)であり、抗コリン薬併用例を除いた 50、100 mg トルテロジン及びプラセボ群ではそれぞれ 41.9%(62/148 例)、41.0%(107/261 例)、45.1%(116/257 例)及び 42.9%(88/205 例)であった(表

2.7.4.2-1)。本剤とトルテロジン 4 mg との併用の有無で有害事象の集計に大きな違いは認められなかった。

延長長期試験の被験者全体集団での抗コリン薬の併用有無別の発現割合は、抗コリン薬を併用した 100 mg 併用群では 61.2%(82/134 例)、抗コリン薬を併用していない 100 mg 群及びトルテロジン群ではそれぞれ 63.3%(157/248 例)及び 65.8%(158/240 例)であった(表 2.7.4.2-5)。トルテロジン 4 mg との併用の有無で有害事象の集計に大きな違いは認められなかった。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

有害事象の抗コリン薬併用有無別発現割合を付録表 2.7.4.7-127 及び付録表 2.7.4.7-128 に示す。

有害事象の集計は、全体で抗コリン薬非併用例が 52.6%(70/133 例)、併用例が 64.7%(22/34 例)であった。治験薬増量の有無別で見ると、治験薬用量維持例では抗コリン薬非併用例が 54.9%(50/91 例)、併用例が 68.0%(17/25 例)であった。治験薬増量例では抗コリン薬非併用例が 47.6%(20/42 例)、併用例が 55.6%(5/9 例)であった。治験薬用量維持例と治験薬増量例で、抗コリン薬併用の有無別の有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

抗コリン薬併用例に発現した排尿に関連する有害事象のうち、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として、残尿量増加が 4 例 4 件認められ、そのうち 2 例は治験中止となった。いずれの症例も排尿困難等の自覚症状は伴わず、程度は軽度であった。なお、52 週時の残尿量のベースラインからの変化量は、抗コリン薬併用例で 4.1 mL であり増加傾向は認められなかった。

2.7.4.5.2.3 α_1 受容体遮断薬との併用

外因的要因として、本剤と α_1 受容体遮断薬を併用することで安全性へ及ぼす影響を検討した 008、T301 及び T302 試験の結果を以下に示す。

(1) 後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

ベース試験及び延長長期試験の被験者全体集団での α_1 受容体遮断薬併用患者集団の有害事象の集計を付録表 2.7.4.7-129 及び付録表 2.7.4.7-130 に示す。

α_1 受容体遮断薬併用患者集団に発現した排尿に関連する有害事象は、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 0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)、50.0%(1/2 例)、0.0%(0/1 例)、0.0%(0/0 例)、0.0%(0/0 例)及び 0.0%(0/1 例)であった。併用例の症例数が少ないため、有害事象の発現割合にばらつきが認められたが、008 試験を構成する各試験で、 α_1 受容体遮断薬併用患者集団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。本剤と α_1 受容体遮断薬併用時に安全性上に大きな問題は認められなかった。

(2) 国内第 III 相比較試験(T301 試験)

α_1 受容体遮断薬併用患者はいなかった。

(3) 国内長期投与試験(T302 試験)

α_1 受容体遮断薬併用患者集団の有害事象の集計を付録表 2.7.4.7-131 に示す。

併用例の症例数が少ないため、併用ありでの有害事象の発現割合にばらつきが認められ

たが、 α_1 受容体遮断薬併用患者集団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。 α_1 受容体遮断薬併用患者集団に発現した、排尿に関連する有害事象は認められなかった。本剤と α_1 受容体遮断薬併用時に安全性上の大きな問題は認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

海外薬物動態試験で、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の相互作用の有無を検討した。各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す(2.7.6.2.12.2.3、2.7.6.2.13.2.3、2.7.6.2.14.2.3 及び 2.7.6.2.15.2.3)。いずれの試験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った。また、発現した有害事象は軽度又は中等度であった。

いずれの薬物相互作用試験も、本剤との併用時に安全性上に大きな問題は認められなかった。

2.7.4.5.4 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った(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、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は除外しているため、該当する症例はない。

2.7.4.5.5 過量投与

008 試験のベース試験の被験者全体集団では、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、延長長期試験の被験者全体集団では、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 及び 3 例報告されているが、いずれも特筆すべき有害事象は認められなかった。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。

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った(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)。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していないが、本剤は薬理学的に薬物乱用を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、これまでに薬物乱用に関連する事象は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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、本剤は薬理学的に離脱症状及び反跳現象を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、これまでに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。

2.7.4.5.8 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、これまでに自動車運転又は機械操作に対して影響があったという報告はない。

2.7.4.6 市販後データ

該当なし。