ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.6　個々の試験のまとめ

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 10
2.7.6.1　臨床試験の一覧表 14
2.7.6.2　個々の試験の概要 22
2.7.6.2.1　最終製剤薬物動態試験(T101 試験) 22
2.7.6.2.2　海外生物学的同等性試験(006 試験) 28
2.7.6.2.3　海外生物学的同等性試験(018 試験) 31
2.7.6.2.4　海外薬物動態試験(外国人健康成人、単回投与)(001 試験) 33
2.7.6.2.5　海外薬物動態試験(外国人健康成人、反復投与)(002 試験) 43
2.7.6.2.6　海外薬物動態試験(日本人健康成人、単回投与)(003 試験) 59
2.7.6.2.7　海外薬物動態試験(日本人健康成人、反復投与)(009 試験) 69
2.7.6.2.8　海外マスバランス試験(011 試験) 81
2.7.6.2.9　海外薬物動態試験(肝機能障害患者)(013 試験) 88
2.7.6.2.10　海外薬物動態試験(腎機能障害患者)(014 試験) 92
2.7.6.2.11　海外薬物相互作用試験(トルテロジン併用)(007 試験) 96
2.7.6.2.12　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) 104
2.7.6.2.13　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) 110
2.7.6.2.14　海外薬物相互作用試験(経口避妊薬併用)(022 試験) 115
2.7.6.2.15　海外薬物相互作用試験(ジゴキシン併用)(024 試験) 119
2.7.6.2.16　海外 QT/QTc 評価試験(012 試験) 122
2.7.6.2.17　後期第 II 相国際共同試験(008 試験) 136
2.7.6.2.18　国内第 III 相比較試験(T301 試験) 303
2.7.6.2.19　国内長期投与試験(T302 試験) 357
2.7.6.2.20　海外第 I 相試験(004 試験) 417

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験の一覧表 14
表 2.7.6.2-1　試験方法の概略(T101 試験) 22
表 2.7.6.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)(T101 試験) 24
表 2.7.6.2-3　健康成人にビベグロン錠 50 mg 1 錠を空腹時及び食後に単回投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータの要約統計量(T101 試験) 26
表 2.7.6.2-4　血漿中ビベグロン濃度に対する食事の影響(T101 試験) 27
表 2.7.6.2-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(T101 試験) 27
表 2.7.6.2-6　試験方法の概略(006 試験) 28
表 2.7.6.2-7　ビベグロン第 I 相製剤及び第 II 相製剤の血漿中薬物動態パラメータ(006 試験) 29
表 2.7.6.2-8　試験方法の概略(018 試験) 31
表 2.7.6.2-9　ビベグロン 50 mg 錠[redacted]製剤及び[redacted]製剤の血漿中薬物動態パラメータ(018 試験) 32
表 2.7.6.2-10　試験方法の概略(001 試験) 33
表 2.7.6.2-11　外国人健康若年男性にビベグロンを空腹時単回経口投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(001 試験) 37
表 2.7.6.2-12　外国人健康若年男性にビベグロン 50 mg を単回投与した時の血漿中ビベグロン濃度に及ぼす食事の影響(001 試験) 39

表 2.7.6.2-13　外国人健康高齢男性及び高齢女性にビベグロン 50 mg を単回投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(001 試験) 39
表 2.7.6.2-14　外国人健康高齢男女及び健康若年男性にビベグロン 50 mg を単回投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(001 試験) 40
表 2.7.6.2-15　外国人健康若年男性にビベグロン 2～600 mg を単回経口投与した時の MA_4 のベースラインからの最大変化量に対するプラセボ投与との差(001 試験) 41
表 2.7.6.2-16　試験方法の概略(002 試験) 43
表 2.7.6.2-17　被験者の内訳(002 試験) 48
表 2.7.6.2-18　外国人健康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時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 1 及び 4、パネル A～D 及び G～I)(1/2) 50
表 2.7.6.2-19　外国人健康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時のビベグロンの用量比例性の検討結果(002 試験) 52
表 2.7.6.2-20　外国人健康高齢男女にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 2、パネル E) 52
表 2.7.6.2-21　外国人健康若年男性及び中年男女にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 3、パネル F) 53
表 2.7.6.2-22　外国人健康中年女性及び高齢女性にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 14 日間、食後反復経口投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 5、パネル J) 53
表 2.7.6.2-23　外国人健康高齢女性にビベグロン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 6、パネル K) 54
表 2.7.6.2-24　外国人健康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時の MA_4 のベースラインからの最大変化量に対するプラセボ投与との差(002 試験 Part 1 及び 4、パネル A～D 及び G～I) 55
表 2.7.6.2-25　外国人健康高齢男女にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した時の MA_4 のベースラインからの最大変化量に対するプラセボ投与との差(002 試験 Part 2、パネル E) 55
表 2.7.6.2-26　外国人健康中年及び高齢女性にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回、14 日間食後反復経口投与した時の MA_4 のベースラインからの最大変化量に対するプラセボ投与との差(002 試験 Part 5、パネル J) 55
表 2.7.6.2-27　外国人健康高齢女性にビベグロン 200 mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した時の MA_4 のベースラインからの最大変化量に対するプラセボ投与との差(002 試験 Part 6、パネル K) 56
表 2.7.6.2-28　試験方法の概略(003 試験) 59
表 2.7.6.2-29　血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ：幾何平均(95%信頼区間)(003 試験) 63
表 2.7.6.2-30　血漿中ビベグロンの t_{max} 及び $t_{1/2}$ の要約統計量(003 試験) 63
表 2.7.6.2-31　日本人被験者の血漿中ビベグロン濃度データに基づく、対数変換した用量と PK パラメータとの線形回帰分析(003 試験) 63
表 2.7.6.2-32　血漿中ビベグロン濃度に基づく食事の影響の要約(003 試験) 64
表 2.7.6.2-33　有害事象の概要(003 試験) 64
表 2.7.6.2-34　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(003 試験) 65
表 2.7.6.2-35　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(003 試験) 66

表 2.7.6.2-36　日本人被験者にビベグロン 10～300 mg を単回投与した時の MA_{4max}(003 試験)... 67
表 2.7.6.2-37　日本人被験者にビベグロン 10～300 mg を単回投与した時の MA_{4max} のプラセボとの差(003 試験)... 67
表 2.7.6.2-38　試験方法の概略(009 試験)... 69
表 2.7.6.2-39　人口統計学的及び他の基準との特性(009 試験)... 72
表 2.7.6.2-40　血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータの要約統計量(009 試験)... 74
表 2.7.6.2-41　日本人若年男性の投与 14 日目における血漿中ビベグロン濃度データに基づく、対数変換した用量と PK パラメータとの線形回帰分析(009 試験)... 75
表 2.7.6.2-42　血漿中ビベグロンの累積係数(14 日目/1 日目)(009 試験)... 75
表 2.7.6.2-43　有害事象の概要(009 試験)... 76
表 2.7.6.2-44　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(009 試験)(1/2)... 77
表 2.7.6.2-45　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(009 試験)... 79
表 2.7.6.2-46　日本人若年男性及び高齢男女にビベグロンを 14 日間反復投与した時の投与 14 日目における MA_{4max} のプラセボとの差(009 試験)... 80
表 2.7.6.2-47　試験方法の概略(011 試験)... 81
表 2.7.6.2-48　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時の血漿中ビベグロン及び総放射能の薬物動態パラメータ(011 試験)... 83
表 2.7.6.2-49　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時の尿中薬物動態パラメータ(011 試験)... 84
表 2.7.6.2-50　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時の投与後 480 時間までの尿糞中放射能の累積排泄率(011 試験)... 85
表 2.7.6.2-51　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時のヒト血漿中のビベグロン由来代謝物の割合(011 試験)... 86
表 2.7.6.2-52　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時のヒト尿中及び糞中のビベグロン由来代謝物の割合(011 試験)... 86
表 2.7.6.2-53　試験方法の概略(013 試験)... 88
表 2.7.6.2-54　中等度の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時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較(013 試験)... 90
表 2.7.6.2-55　試験方法の概略(014 試験)... 92
表 2.7.6.2-56　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時のビベグロンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの統計学的比較(014 試験)... 94
表 2.7.6.2-57　試験方法の概略(007 試験)... 96
表 2.7.6.2-58　健康成人男性にビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ(007 試験 パネル 1-グループ 1)... 99
表 2.7.6.2-59　健康成人男性にビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ (007 試験 パネル 2-グループ 1)... 99
表 2.7.6.2-60　健康成人男性にビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルテロジンの血漿中薬物動態パラメータ(007 試験 パネル 1-グループ 2)... 100
表 2.7.6.2-61　健康成人男性にビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルテロジンの血漿中薬物動態パラメータ(007 試験 パネル 2-グループ

2)..... 100
表 2.7.6.2-62　健康成人男性にビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の 5-HM の血漿中薬物動態パラメータ(007 試験 パネル 1-グループ 2)..... 101
表 2.7.6.2-63　健康成人男性にビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の 5-HM の血漿中薬物動態パラメータ(007 試験 パネル 2-グループ 2)..... 101
表 2.7.6.2-64　健康成人男性にビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の、投与 7 日目での 24 時間重み付け平均心拍数のベースラインからの変化量の解析結果(007 試験 パネル 1)..... 102
表 2.7.6.2-65　健康成人男性にビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の、投与 7 日目での 24 時間重み付け平均心拍数のベースラインからの変化量の解析結果(007 試験 パネル 2)..... 103
表 2.7.6.2-66　試験方法の概略(010 試験)..... 104
表 2.7.6.2-67　男性及び女性の高血圧患者にビベグロン 100 mg とメトプロロールを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ (010 試験 パネル A).. 106
表 2.7.6.2-68　男性及び女性の高血圧患者にビベグロン 100 mg とアムロジピンを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ (010 試験 パネル B)..... 107
表 2.7.6.2-69　男性及び女性の高血圧患者にビベグロン 100 mg とメトプロロールを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の収縮期血圧のベースラインからの最大増加量に対する 解析結果 (010 試験 パネル 1)..... 108
表 2.7.6.2-70　男性及び女性の高血圧患者にビベグロン 100 mg とアムロジピンを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の収縮期血圧のベースラインからの最大増加量に対する解析結果 (010 試験 パネル 2)..... 108
表 2.7.6.2-71　試験方法の概略(015 試験)..... 110
表 2.7.6.2-72　健康成人男性及び女性にビベグロン 100 mg を単回経口単独投与及びケトコナゾール反復投与下で単回経口併用投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ(015 試験 パネル 1)..... 112
表 2.7.6.2-73　健康成人男性及び女性にビベグロン 100 mg を単回経口単独投与及びジルチアゼム反復投与下で単回経口併用投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ(015 試験 パネル 2)..... 113
表 2.7.6.2-74　試験方法の概略(022 試験)..... 115
表 2.7.6.2-75　経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg)を単回経口単独投与及びビベグロン 100 mg 反復投与下で単回経口併用投与した時の EE の血漿中薬物動態パラメータ(022 試験)116
表 2.7.6.2-76　経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg)を単回経口単独投与及びビベグロン 100 mg 反復投与下で単回経口併用投与した時の LNG の血漿中薬物動態パラメータ(022 試験)..... 117
表 2.7.6.2-77　試験方法の概略(024 試験)..... 119
表 2.7.6.2-78　ジゴキシン 0.25 mg を単回経口単独投与及びビベグロン 100 mg (1 日目のみ 150 mg)反復投与下で単回経口併用投与した時のジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータ (024 試験)..... 121
表 2.7.6.2-79　試験方法の概略(012 試験)..... 122
表 2.7.6.2-80　投与群別及び時点別の QTcF 絶対値及びベースラインからの変化量、並びにプラセボ投与との差の統計学的比較(012 試験)..... 125
表 2.7.6.2-81　モキシフロキサシン 400 mg 投与及びプラセボ単回投与後 1、2、3 及び 4 時間で

の QTcF のベースラインからの変化量、並びにプラセボ投与との差の統計学的比較(012 試験) 127
表 2.7.6.2-82　投与群別及び時点別の QTcF 絶対値のカテゴリー別集計結果(012 試験) 128
表 2.7.6.2-83　投与群別及び時点別の QTcF のベースラインからの変化量のカテゴリー別集計結果(012 試験) 129
表 2.7.6.2-84　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(012 試験)(1/2) 132
表 2.7.6.2-85　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(012 試験) 134
表 2.7.6.2-86　試験方法の概略(008 試験) 136
表 2.7.6.2-87　被験者の内訳(無作為化された全被験者：008 ベース試験 Part 1 及び Part 2) 144
表 2.7.6.2-88　被験者の内訳(無作為化された全被験者：008 延長長期試験) 145
表 2.7.6.2-89　人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(1/6) 147
表 2.7.6.2-90　人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 延長長期試験)(1/3) 153
表 2.7.6.2-91　8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 1)(FAS) 157
表 2.7.6.2-92　8 週時の 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：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 1、OAB wet 患者のみ)(FAS) 159
表 2.7.6.2-93　8 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 1、OAB wet 患者のみ)(FAS) 160
表 2.7.6.2-94　8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 1)(FAS) 161
表 2.7.6.2-95　4 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 2)(FAS) 163
表 2.7.6.2-96　4 週時の 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：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 2、OAB wet 患者のみ)(FAS) 164
表 2.7.6.2-97　4 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 2、OAB wet 患者のみ)(FAS) 165
表 2.7.6.2-98　4 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 2)(FAS) 166
表 2.7.6.2-99　52 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 延長長期試験)(FAS) 168
表 2.7.6.2-100　52 週時の 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：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 延長長期試験、OAB wet 患者のみ)(FAS) 169
表 2.7.6.2-101　52 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 延長長期試験、OAB wet 患者のみ)(FAS) 170
表 2.7.6.2-102　52 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 延長長期試験)(FAS) 171
表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(1/50) 173
表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(1/20) 223
表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試

験)(1/32) 243
表 2.7.6.2-106　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 延長長期試験)(1/9) 275
表 2.7.6.2-107　有害事象の概要(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2) 285
表 2.7.6.2-108　1 つ以上の治療群で発現した、Tier 1 に該当する有害事象の発現頻度に対する群間比較(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(1/2) 286
表 2.7.6.2-109　1 つ以上の治療群で発現した、Tier 1 に該当する有害事象の発現頻度に対する群間比較(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(1/2) 288
表 2.7.6.2-110　各測定時点での平均心拍数のベースラインからの変化量の要約統計量(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2) 290
表 2.7.6.2-111　1 週及び 4 週での収縮期血圧及びベースラインからの変化量[最小二乗平均(95% 信頼区間)](008 ベース試験 Part 1 及び Part 2) 291
表 2.7.6.2-112　1 週及び 4 週での拡張期血圧及びベースラインからの変化量[最小二乗平均(95% 信頼区間)](008 ベース試験 Part 1 及び Part 2) 292
表 2.7.6.2-113　有害事象の概要(008 延長長期試験) 294
表 2.7.6.2-114　1 つ以上の治療群で発現した、Tier 1 に該当する有害事象の発現頻度に対する群間比較(008 延長長期試験) 295
表 2.7.6.2-115　各測定時点での平均心拍数のベースラインからの変化量の要約統計量(008 延長長期試験) 296
表 2.7.6.2-116　各測定時点での収縮期血圧及びベースラインからの変化量[最小二乗平均(95% 信頼区間)](008 延長長期試験)(1/2) 297
表 2.7.6.2-117　各測定時点での拡張期血圧及びベースラインからの変化量[最小二乗平均(95% 信頼区間)](008 延長長期試験)(1/2) 299
表 2.7.6.2-118　試験方法の概略(T301 試験) 303
表 2.7.6.2-119　被験者の内訳：観察期(T301 試験) 306
表 2.7.6.2-120　被験者の内訳：治療期(T301 試験) 306
表 2.7.6.2-121　解析対象集団の構成(T301 試験) 306
表 2.7.6.2-122　人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)(T301 試験) 307
表 2.7.6.2-123　排尿パラメータのベースライン値の要約(FAS)(T301 試験)(1/2) 308
表 2.7.6.2-124　12 週時の 1 日平均排尿回数の 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験) 310
表 2.7.6.2-125　12 週時の排尿パラメータの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(1/5) 317
表 2.7.6.2-126　試験終了時のキング健康調査票 QOL ドメインスコアの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(1/5) 323
表 2.7.6.2-127　PGI による自覚的改善度の改善割合(FAS)(T301 試験) 328
表 2.7.6.2-128　治療期に発現した有害事象の概要(T301 試験) 329
表 2.7.6.2-129　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(T301 試験)(1/8) 331
表 2.7.6.2-130　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(T301 試験)(1/8) 339
表 2.7.6.2-131　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧：治療期：死亡(T301 試験) 348

表 2.7.6.2-132　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧：治療期：その他の重篤な有害事象(T301 試験) 348
表 2.7.6.2-133　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧：治療期：治験薬投与中止に至った有害事象(T301 試験) 349
表 2.7.6.2-134　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧：治療期：治験薬休薬に至った有害事象(T301 試験) 350
表 2.7.6.2-135　試験方法の概略(T302 試験) 357
表 2.7.6.2-136　試験中止に至った理由(T302 試験) 359
表 2.7.6.2-137　解析対象集団の内訳(T302 試験) 359
表 2.7.6.2-138　人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)(T302 試験) 360
表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(1/10) 367
表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(1/10) 377
表 2.7.6.2-141　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(1/5) 388
表 2.7.6.2-142　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(1/5) 393
表 2.7.6.2-143　PGI による自覚的改善度の改善割合(T302 試験) 398
表 2.7.6.2-144　有害事象の概要(T302 試験) 399
表 2.7.6.2-145　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(T302 試験)(1/4) 401
表 2.7.6.2-146　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象：死亡(T302 試験) 406
表 2.7.6.2-147　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象：その他の重篤な有害事象(T302 試験) 406
表 2.7.6.2-148　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象：治験薬投与中止に至った有害事象(T302 試験) 407
表 2.7.6.2-149　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象：治験薬休薬に至った有害事象(T302 試験) 408
表 2.7.6.2-150　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象：治験薬増量後に減量に至った有害事象(T302 試験) 408
表 2.7.6.2-151　試験方法の概略(004 試験) 417

図一覧

図 2.7.6.2-1　健康成人にビベグロン錠 50 mg 1 錠を空腹時及び食後に単回投与した時の血漿中ビベグロン濃度(T101 試験) 25
図 2.7.6.2-2　日本人健康若年男性にビベグロン 10～300 mg を空腹時及び食後に単回投与した時のビベグロンの平均血漿中濃度：投与後 24 時間(003 試験) 61
図 2.7.6.2-3　日本人健康若年男性にビベグロン 10～300 mg を空腹時及び食後に単回投与した時のビベグロンの平均血漿中濃度：投与後 216 時間(003 試験) 62
図 2.7.6.2-4　日本人健康成人にビベグロン 50、100 及び 200 mg を 14 日間空腹時に反復経口投与した時のビベグロンの平均血漿中濃度：通常プロット(009 試験) 73
図 2.7.6.2-5　日本人健康成人にビベグロン 50、100 及び 200 mg を 14 日間空腹時に反復経口投与した時のビベグロンの平均血漿中濃度：片対数プロット(009 試験) 74
図 2.7.6.2-6　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時の尿糞中放射能の累積排泄率の推移(011 試験) 85

図 2.7.6.2-7　[^{14}C]-ビベグロン及びその代謝物 M6、M7 及び M17 の代謝経路(011 試験)..... 87
図 2.7.6.2-8　投与群別の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ単回投与との差の経時的推移(012 試験)..... 126
図 2.7.6.2-9　投与群別の QTcF のベースラインからの変化量の経時的推移(012 試験) 126
図 2.7.6.2-10　ビベグロン 200 mg 及び 400 mg 単回投与時のビベグロンの血漿中濃度推移(012 試験)..... 130
図 2.7.6.2-11　ベース試験デザイン(008 試験)..... 138
図 2.7.6.2-12　延長長期試験デザイン　－ベース試験 Part 1 から組み入れられた被験者－(008 試験)..... 139
図 2.7.6.2-13　延長長期試験デザイン　－ベース試験 Part 2 から組み入れられた被験者－(008 試験)..... 139
図 2.7.6.2-14　各投与群の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量の経時的推移：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデルによる解析(008 ベース試験 Part 1)(FAS)..... 156
図 2.7.6.2-15　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(1/5)..... 312
図 2.7.6.2-16　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図(LDA)(T302 試験)(1/5)..... 362

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
ACV	Arithmetic percent CV：算術変動係数
Ae	Cumulative amount of drug excreted in urine：累積尿中排泄量
Ae(urine)	Cumulative amount of drug excreted in urine (over the 48 hour collection interval)：(投与後 0 時間から 48 時間までの) 累積尿中排泄量
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AM	Arithmetic mean：算術平均
AN	Allocation number：割付被験者
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
$AUC_{0\text{-}6}$, $AUC_{0\text{-}23\ 5}$, $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}48}$, $AUC_{0\text{-}216}$	Area under the concentration-time curve from time zero to 6, 23.5, 24, 48 or 216 hours after administration：投与後 0 時間から 6、23.5、24、48 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 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 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
BLQ	Below the lower limit of quantification：定量下限未満
BMI	Body mass index：体格指数
bpm	Beats per minute：1 分間あたりの心拍数
C_{24}	Plasma concentrations at 24 hours post-dose：投与 24 時間後の血漿中濃度
Ccr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance：見かけの全身クリアランス
cLDA	Constrained longitudinal data analysis：制約付き経時測定データ解析
CL_r	Renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CRC	Clinical research coordinator：治験コーディネーター
CRP	C-reactive protein：C 反応性タンパク
CT	Computed tomography：コンピューター断層撮影法
CTD	Common technical documents：コモンテクニカルドキュメント
CV	Coefficient of variation：変動係数
CYP	Cytochrome P450：チトクロム P450
EE	Ethinyl estradiol：エチニルエストラジオール

略語及び専門用語	用語の説明
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過速度
ER	Extended release：徐放性の (徐放性トルテロジン)
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
fe	Fraction of drug excreted in urine：累積尿中排泄率
$fe(urine)_{48h}$	Fraction of dose excreted in urine over the 48 hour collection interval：48 時間における累積尿中排泄率
FFR	Fractional flow reverse：冠血流予備量比
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GCV	Geometric percent CV：幾何変動係数
GM, Geo-mean	Geometric mean：幾何平均
GMR	Geometric mean ratio：幾何平均比
HDL	High-density lipoprotein：高比重リポたん白質
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HR	Heart rate：心拍数
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use ([旧名] International Conference on Harmonization)：医薬品規制調和国際会議
k_{el}	(Terminal) elimination rate constant：消失速度定数
LDA	Longitudinal data analysis model：経時データ解析モデル
LDL	Low-density lipoprotein：低比重リポたん白質
Ln, ln	Logarithm natural：自然対数
LNG	Levonorgestrel：レボノルゲストレル
LS Mean, Lsmean, LS mean	The least-squares mean：最小二乗平均
MA_4, MA_{4max}	Maximum moving average of the change from baseline of the recorded resting heart rate over the first 4 hours post dose：投与後 4 時間までの安静時心拍数のベースラインからの変化量の最大移動平均
Max	Maximum：最大値
Med	Median：中央値
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version：ICH 国際医薬用語集日本語版
Min	Minimum：最小値
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
MS	Massspectrometry：質量分析
MSE	Mean squared error：平均平方誤差
msec	Millisecond：ミリ秒
N/A, NA	Not Applicable, Not Available：該当せず
ND	Not detected：検出されず

略語及び専門用語	用語の説明
OAB	Overactive bladder：過活動膀胱
OAB dry	1 日平均切迫性尿失禁回数が 1 回未満の被験者
OAB wet	1 日平均切迫性尿失禁回数が 1 回以上の被験者
OD	Oral disintegrant：口腔内崩壊錠
PGI	Patient global impression：患者の全体的な印象
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
POC	Proof of concept
PPS	Per-protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
POTD	Probability of observing a treatment difference in heart rate
QOL	Quality of life：生活の質
QRS	QRS complex on 12-lead electrocardiograms, 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 12-lead electrocardiograms, measured from beginning of QRS complex to end of T wave, representing electrical depolarization and repolarization of ventricles：12 誘導心電図の QT 間隔、QRS 波の開始時点から T 波終末点までの長さ、心室の電気的脱分極/再分極時間を示す。
QTc	Corrected QT interval：補正された QT 間隔
QTcF	QT corrected (Fridericia's correction factor)：補正された QT(Fridericia 補正)
rMSE	Square root of conditional mean squared error (residual error)：条件付き平均平方誤差の平方根(残差)
SAE	Serious adverse event：重篤な有害事象
SD	Standard deviation：標準偏差
ST	ST segment, the line on an electrocardiogram that begins with the end of the QRS complex and ends at the beginning of the T wave：12 誘導心電図の ST 部分、QRS 波の終了時点から T 波開始点まで
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
t_{last}	Time of last quantifiable plasma concentration：定量可能な血漿中濃度が検出された最終時間
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
UDS	Urodynamics：尿流動態
Vd/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積

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： (*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
KRP-114V	ビベグロンの治験成分記号
KRP-114V[redacted]	ビベグロン 50 mg 錠 暫定市販製剤([redacted])
KRP-114V[redacted]	ビベグロン 50 mg 錠 暫定市販製剤([redacted])
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	
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
モキシフロキサシン (moxifloxacin)	moxifloxacin hydrochloride：モキシフロキサシン塩酸塩
メトプロロール (metoprolol)	metoprolol tartrate：メトプロロール酒石酸塩
アムロジピン (amlodipine)	amlodipine besilate：アムロジピンベシル酸塩
ケトコナゾール (ketoconazole)	ketoconazole：ケトコナゾール
ジルチアゼム (diltiazem)	diltiazem hydrochloride：ジルチアゼム塩酸塩
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
ジゴキシン (digoxin)	digoxin：ジゴキシン

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験の一覧表

試験の相 (資料区分)	試験番号	CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量[a]、投与期間	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価)	T101	5.3.1.1-1	日本人健康成人男性にビベグロンの最終製剤を空腹時及び食後に単回経口投与した時の薬物動態及び安全性を検討する。	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)	8 例	日本人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考)	006	5.3.1.2-1	外国人健康若年男性を対象として、ビベグロンの第 I 相試験用製剤(カプセル剤)及び第 II 相試験用製剤(錠剤)の薬物動態を比較する。	非盲検 無作為化 クロスオーバー	・vibegron 150 mg (カプセル剤及び錠剤) 単回経口投与	22 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考)	018	5.3.1.2-2	外国人健康成人男女を対象として、2 種類のビベグロン 50 mg 錠製剤([redacted]、[redacted])を空腹時単回投与した時の相対的バイオアベイラビリティを評価する。	非盲検 無作為化 クロスオーバー	・vibegron 50 mg [臨床試験用製剤([redacted])及び臨床試験用製剤([redacted])] 単回経口投与	20 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書

試験の相 (資料区分)	試験番号	CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量[a]、投与期間	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (参考)	001	5.3.3.1-1	外国人健康若年男性及び健康高齢男女にビベグロンを単回経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。併せてビベグロンの血漿中薬物動態を検討する。	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	Part 1：16 例 Part 2：16 例 Part 3：16 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考)	002	5.3.3.1-2	外国人健康若年、健康中年及び健康高齢男女にビベグロンを反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。併せてビベグロンの血漿中薬物動態並びに心拍数及び血圧に対する影響を検討する。	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、	Part 1：32 例 Part 2：17 例 Part 3：28 例 Part 4：24 例 Part 5：16 例 Part 6：12 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書

試験の相 (資料区分)	試験番号	CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量[a]、投与期間	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
					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			
第 I 相 (評価)	003	5.3.3.1-3	日本人健康若年男性にビベグロンを単回経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。併せてビベグロンの血漿中薬物動態及び薬物動態に対する食事の影響、並びに心拍数への影響を検討する。	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)	19 例	日本人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (評価)	009	5.3.3.1-4	日本人健康若年男性及び健康高齢男女にビベグロンを反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。併せてビベグロンの血漿中薬物動態並びに心拍数及び血圧への影響を検討する。	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	Part 1：24 例 Part 2：16 例	日本人 健康成人	完了 総括報告書

試験の相 (資料区分)	試験番号	CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量[a]、投与期間	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (参考)	011	5.3.3.1-5	1. 外国人健康成人男性に[^{14}C]-ビベグロン 100 mg を単回経口投与した時のビベグロンの消失経路及びマスバランスを検討する。 2. 外国人健康成人男性に[^{14}C]-ビベグロン 100 mg を単回経口投与した時の血漿中の総放射能量及びビベグロン濃度を検討する。 3. ヒトでのビベグロンの代謝を検討し、生体試料中の主要な代謝物を同定する。	非盲検	・[^{14}C]- vibegron 100 mg 単回経口投与	6 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考)	013	5.3.3.3-1	外国人肝機能障害患者にビベグロン 100 mg を単回投与した時の薬物動態並びに安全性及び忍容性を検討する。	非盲検	・vibegron 100 mg 単回経口投与	健康成人：8 例 肝機能障害患者：8 例	外国人 健康成人 肝機能 障害患者	完了 総括報告書
第 I 相 (参考)	014	5.3.3.3-2	外国人腎機能障害患者にビベグロン 100 mg を単回投与した時の薬物動態並びに安全性及び忍容性を検討する。	非盲検	・vibegron 100 mg 単回経口投与	健康成人：8 例 腎機能障害患者：24 例	外国人 健康成人 腎機能 障害患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料区分)	試験番号	CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量[a]、投与期間	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (参考)	007	5.3.3.4-1	外国人健康成人男性にビベグロンとトルテロジン徐放性剤(ER)を反復併用投与した時の定常状態での心拍数に対する影響を検討する。併せて、安全性及び忍容性、並びに薬物動態を検討する。	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	50 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考)	010	5.3.3.4-2	本態性又は特発性高血圧を有する外国人成人男女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)を反復併用投与した時の安全性及び忍容性並びに血圧を検討する。併せて、薬物動態を検討する。	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	26 例	外国人 高血圧患者	完了 総括報告書
第 I 相 (参考)	015	5.3.3.4-3	外国人健康成人男女にビベグロンを単回投与した時の薬物動態に対するケトコナゾール及びジルチアゼム反復投与の影響を検討する。併せて、ケトコナゾール又はジルチアゼム反復経口投与時にビベグロンを単回併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	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)	22 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書

試験の相 (資料区分)	試験番号	CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量[a]、投与期間	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
					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)			
第 I 相 (参考)	022	5.3.3.4-4	閉経後又は卵巣摘出後の外国人健康成人女性に経口避妊薬を単回投与した時の各成分[エチニルエストラジオール(EE)/レボノルゲストレル(LNG)]の薬物動態に対するビベグロン反復投与の影響を検討する。併せて、ビベグロン反復経口投与時に経口避妊薬を単回併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	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)	18 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考)	024	5.3.3.4-5	外国人健康成人男女にジゴキシンを単回投与した時の薬物動態に対するビベグロン反復投与の影響を検討する。併せて、ビベグロン反復経口投与時にジゴキシンを単回併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	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)	18 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (評価)	012	5.3.4.1-1	外国人健康成人男女にビベグロンを単回投与した時の QTc 間隔への影響を検討する。	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	52 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書

試験の相 (資料区分)	試験番号	CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量[a]、投与期間	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 IIb 相 (評価)	008	5.3.5.1-1	日本人又は外国人 OAB 患者を対象として、ビベグロンの有効性及び安全性を検討する。 1. ベース試験：ビベグロンを 8 週間投与した時の 1 日平均排尿回数に対する効果をプラセボと比較検討する。併せて、ビベグロン単独投与時又はトルテロジン ER 併用投与時の安全性及び忍容性を検討する。 2. 延長長期試験：ビベグロンを 52 週間投与した時の長期安全性をトルテロジン ER と比較検討する。またビベグロンとトルテロジン ER 併用投与による長期安全性を各単独投与と比較検討する。	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	ベース試験： 1395 例 延長長期試験： 845 例	日本人 外国人 OAB 患者	完了 総括報告書
第 III 相 (評価)	T301	5.3.5.1-2	日本人 OAB 患者を対象として、ビベグロン 50 及び 100 mg を 12 週間投与した時のプラセボに対する優越性を治療期 12 週の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量を指標として検証する。併せて、ビベグロン 50 及び 100 mg を 12 週間投与した時の安全性を検討する。	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)	1232 例	日本人 OAB 患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料区分)	試験番号	CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法・用量[a]、投与期間	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
					・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) ・imidafenacin0.2 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			
第 III 相 (評価)	T302	5.3.5.2-1	日本人 OAB 患者を対象として、ビベグロンを 52 週間投与した時の長期安全性及び有効性を検討する。	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	169 例	日本人 OAB 患者	完了 総括報告書
第 I 相 (参考)	004	5.3.5.4-1	外国人 OAB 患者を対象として、ビベグロン投与により血中濃度が定常状態に達した時の最大膀胱容量のベースラインからの変化量について、プラセボと比較検討する。併せて、OAB 患者にビベグロンを反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	・vibegron 100 mg + tolterodine ER 4 mg ・vibegron 100 mg + tolterodine ER プラセボ ・vibegron プラセボ + tolterodine ER 4 mg ・vibegron プラセボ + tolterodine ER プラセボ 反復経口投与、1 日 1 回、7 日間	4 例	外国人 OAB 患者	早期中止 総括報告書

a: 1 日投与量を示した。

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 最終製剤薬物動態試験(T101 試験)

(5.3.1.1-1)

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略(T101 試験)

項目	内容
試験の標題	KRP-114V 臨床薬理試験 –最終製剤を用いた食事の影響の検討–
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	日本人健康成人男性を対象として、ビベグロンの最終製剤を空腹時及び食後に単回経口投与した際の薬物動態及び安全性を検討する。
試験方法	本試験は日本人健康成人男性を対象とした、無作為化、非盲検、非対照、2 群 2 期クロスオーバー試験として実施した。 組入れ基準を満たした被験者をグループ A、B のいずれかに割り当て、I 期及び II 期にビベグロンの最終製剤 1 錠を空腹時又は食後にそれぞれ単回経口投与した。I 期と II 期の間の休薬期間は 14 日間とした。各グループの投与順は以下のとおりとした。 グループ / I 期 / II 期 グループ A / 空腹時：ビベグロン錠 50 mg / 食後：ビベグロン錠 50 mg グループ B / 食後：ビベグロン錠 50 mg / 空腹時：ビベグロン錠 50 mg 初回の投与日を「1 日目」とし、1 日目の治験薬投与後から 15 日目の治験薬投与前までを「I 期」、15 日目の治験薬投与後から 24 日目の検査終了までを「II 期」と定義した。
被験者数(計画時)	8 例
主な組み入れ基準	20 歳以上 35 歳未満であり、スクリーニング検査時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の日本人健康成人男性
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬、用量及び投与方法：ビベグロン錠 50 mg (1 錠中にビベグロンを 50 mg 含有する) 1 錠を経口投与 製造番号：S[redacted]0801
評価項目	主要評価項目(薬物動態)： 血漿中ビベグロン未変化体濃度及び薬物動態パラメータ 副次評価項目(安全性)： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中ビベグロン濃度 空腹時投与/食後投与別に、投与後 216 時間までの血漿中ビベグロン濃度を集計した。 (2) 血漿中薬物動態パラメータ 空腹時投与/食後投与別に、ノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを算出した。 C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、AUC_{0-216}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F

	(3) 食事の影響 血漿中ビベグロンの C_{max} 及び AUC_{0-216} について空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。 安全性： 空腹時投与/食後投与別に、以下の統計解析を行った。 (1) 有害事象 有害事象(因果関係を問わない/因果関係が否定できない)の発現被験者数、発現件数及び発現割合(%)を器官別大分類別、基本語別に集計した。重症度別でも同様に集計した。 (2) 臨床検査 1) 定量値 検査時期別に要約統計量を算出し、臨床検査測定機関で設定された基準値に基づき低値/基準値内/高値と判定された被験者数を集計した。 2) 定性値 検査時期別に検査値の各分類の被験者数、並びに臨床検査測定機関で設定された基準値に基づき正常/異常に判定された被験者数を集計した。 (3) バイタルサイン 検査時期別に要約統計量を算出し、治験依頼者が設定した目安値に基づき低値/目安値内/高値と判定された被験者数を集計した。 (4) 12 誘導心電図検査 検査時期別に臨床上問題となる異常所見なし/臨床上問題となる異常所見ありに判定された被験者数及び割合(%)を集計した。

2.7.6.2.1.2　試験成績

2.7.6.2.1.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者 8 例全例に治験薬が投与され、全例が試験を完了した。8 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.1.2.2　人口統計学的及び他の基準との特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)(T101 試験)

項目	分類又は要約統計量	全体
安全性解析対象被験者数		8
性別	男	8
年齢[*1] (歳)	被験者数	8
	平均値	28.4
	標準偏差	5.4
	最小値	20
	中央値	30.5
	最大値	34
身長 (cm)	被験者数	8
	平均値	171.69
	標準偏差	4.43
	最小値	165.8
	中央値	172.10
	最大値	177.2
体重 (kg)	被験者数	8
	平均値	63.10
	標準偏差	5.81
	最小値	54.2
	中央値	62.50
	最大値	73.5
BMI[*2] (kg/m^2)	被験者数	8
	平均値	21.43
	標準偏差	2.07
	最小値	19.2
	中央値	20.97
	最大値	24.3

*1：同意取得時
*2：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
(5.3.1.1-1　表 11.2-1 より)

2.7.6.2.1.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.1.2.3.1　ビベグロン最終製剤単回投与時の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

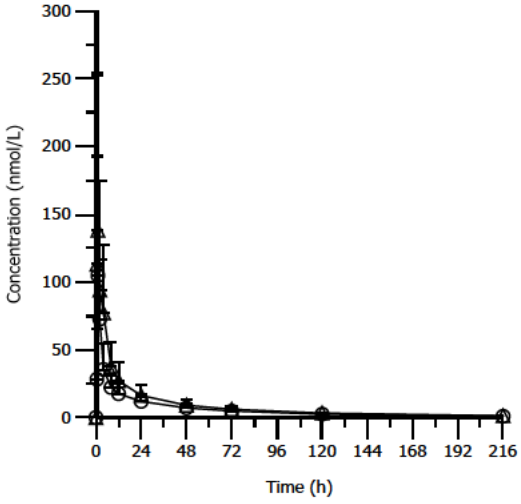
ビベグロンの最終製剤を空腹時及び食後に単回投与した時の血漿中ビベグロン濃度を図 2.7.6.2-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に示した。

ビベグロン錠 50 mg 1 錠を空腹時投与した時、血漿中ビベグロンは t_{max} 1.56 ± 1.52 時間で C_{max} 199 ±134 nmol/L に達した。$AUC_{0\text{-}216}$ は 1.95 ± 0.937 μmol·h/L であった。一方、ビベグロン錠 50 mg 1 錠を食後投与した時、血漿中ビベグロンは t_{max} 1.19 ± 0.530 時間で C_{max} 113 ± 78.5 nmol/L に達した。$AUC_{0\text{-}216}$ は 1.35 ± 0.560 μmol·h/L であった。

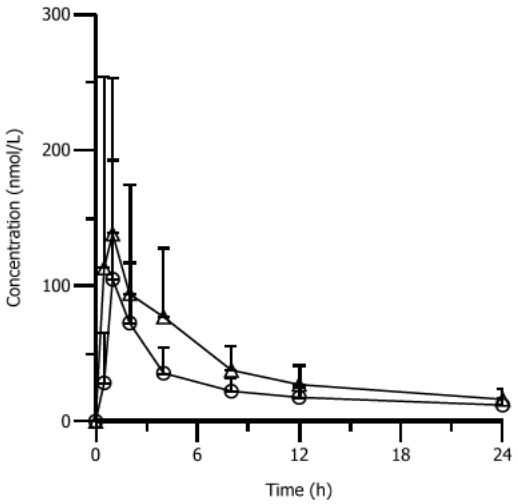
図 2.7.6.2-1　健康成人にビベグロン錠 50 mg 1 錠を空腹時及び食後に単回投与した時の血漿中ビベグロン濃度(T101 試験)

(a) 通常プロット

216 時間まで



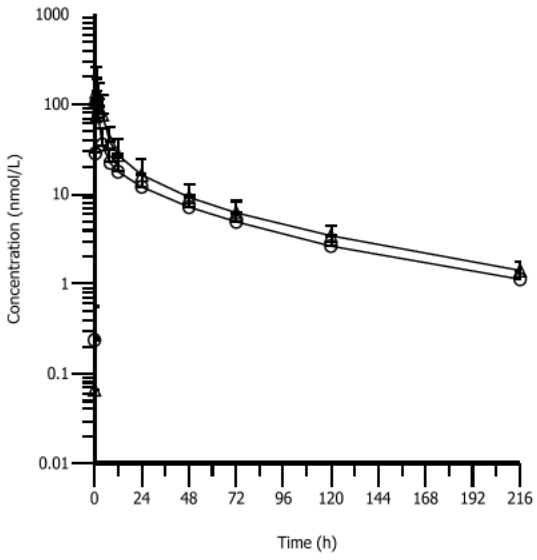
24 時間まで



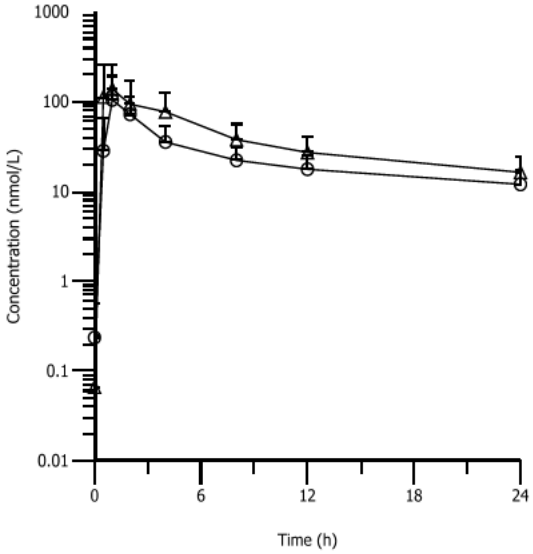
食後投与, 空腹時投与

(b) 片対数プロット

216 時間まで



24 時間まで



食後投与, 空腹時投与

n = 8、平均値 ± 標準偏差
(5.3.1.1-1　図 11.4.1-1 より)

表 2.7.6.2-3　健康成人にビベグロン錠 50 mg 1 錠を空腹時及び食後に単回投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータの要約統計量(T101 試験)

Condition	Subject	Period	C_{max} (nmol/L)	T_{max} (h)	k_{el} (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}216}$ (umol*h/L)	AUC_{inf} (umol*h/L)	MRT (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
Fast	KRP114V-T101[redacted]	I	152	0.500	0.00890	77.8	1.21	1.34	78.0	9430	84.0
	KRP114V-T101[redacted]	I	90.0	1.00	0.00868	79.9	1.27	1.40	73.8	9240	80.1
	KRP114V-T101[redacted]	I	34.9	4.00	0.0104	66.9	1.00	1.09	71.2	9960	103
	KRP114V-T101[redacted]	I	229	1.00	0.00951	72.9	2.30	2.47	61.1	4800	45.6
	KRP114V-T101[redacted]	II	373	1.00	0.0111	62.7	3.55	3.73	49.6	2730	30.2
	KRP114V-T101[redacted]	II	400	0.500	0.0121	57.1	3.09	3.23	49.2	2870	34.8
	KRP114V-T101[redacted]	II	89.5	4.00	0.0113	61.5	1.73	1.84	58.1	5430	61.2
	KRP114V-T101[redacted]	II	224	0.500	0.00905	76.6	1.49	1.66	80.0	7460	67.6
		N	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**
		Mean	**199**	**1.56**	**0.0101**	**69.4**	**1.95**	**2.09**	**65.1**	**6490**	**63.3**
		SD	**134**	**1.52**	**0.00128**	**8.54**	**0.937**	**0.956**	**12.3**	**2940**	**25.5**
		Min	**34.9**	**0.500**	**0.00868**	**57.1**	**1.00**	**1.09**	**49.2**	**2730**	**30.2**
		Median	**188**	**1.00**	**0.00993**	**69.9**	**1.61**	**1.75**	**66.2**	**6450**	**64.4**
		Max	**400**	**4.00**	**0.0121**	**79.9**	**3.55**	**3.73**	**80.0**	**9960**	**103**
		CV%	**67.2**	**97.4**	**12.6**	**12.3**	**47.9**	**45.6**	**18.9**	**45.3**	**40.2**
		Geometric Mean	**155**	**1.09**	**0.0101**	**69.0**	**1.78**	**1.92**	**64.1**	**5820**	**58.5**
		CV% Geometric Mean	**99.1**	**105.3**	**12.5**	**12.5**	**48.4**	**46.0**	**19.7**	**56.1**	**46.0**
Fed	KRP114V-T101[redacted]	II	46.3	1.00	0.00731	94.8	0.838	0.996	106	15500	113
	KRP114V-T101[redacted]	II	50.6	2.00	0.0109	63.5	1.01	1.09	72.0	9440	103
	KRP114V-T101[redacted]	II	34.0	2.00	0.0109	63.6	0.764	0.839	79.1	12300	134
	KRP114V-T101[redacted]	II	238	1.00	0.00989	70.1	1.99	2.14	62.9	5300	52.4
	KRP114V-T101[redacted]	I	179	1.00	0.0118	58.6	2.16	2.28	56.0	4180	49.4
	KRP114V-T101[redacted]	I	192	1.00	0.0109	63.8	1.86	1.97	56.9	5260	57.2
	KRP114V-T101[redacted]	I	72.7	0.500	0.0103	67.6	1.06	1.14	64.8	9620	98.6
	KRP114V-T101[redacted]	I	88.6	1.00	0.00926	74.8	1.11	1.24	82.2	9770	90.5
		N	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**
		Mean	**113**	**1.19**	**0.0102**	**69.6**	**1.35**	**1.46**	**72.4**	**8920**	**87.3**
		SD	**78.5**	**0.530**	**0.00138**	**11.3**	**0.560**	**0.570**	**16.5**	**3870**	**31.1**
		Min	**34.0**	**0.500**	**0.00731**	**58.6**	**0.764**	**0.839**	**56.0**	**4180**	**49.4**
		Median	**80.6**	**1.00**	**0.0106**	**65.7**	**1.09**	**1.19**	**68.4**	**9530**	**94.5**
		Max	**238**	**2.00**	**0.0118**	**94.8**	**2.16**	**2.28**	**106**	**15500**	**134**
		CV%	**69.6**	**44.7**	**13.6**	**16.3**	**41.5**	**39.0**	**22.7**	**43.4**	**35.7**
		Geometric Mean	**89.7**	**1.09**	**0.0101**	**68.9**	**1.25**	**1.37**	**70.9**	**8160**	**82.1**
		CV% Geometric Mean	**84.3**	**46.7**	**15.0**	**15.0**	**42.5**	**39.7**	**21.6**	**48.6**	**39.7**

(5.3.1.1-1　表 14.2-1 より)

2.7.6.2.1.2.3.2　食事の影響の評価

ビベグロン錠の最終製剤を投与した時の薬物動態に対する食事の影響について検討した結果を表 2.7.6.2-4 に示した。

ビベグロン錠 50 mg 1 錠の空腹時投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-216} の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ 0.58 (0.42-0.79)及び 0.70 (0.66-0.75)であった。

表 2.7.6.2-4　血漿中ビベグロン濃度に対する食事の影響(T101 試験)

Parameter	Ratio of Geo-mean	90% CI Lower	90% CI Upper
Ln(AUC_{0-216})	0.70	0.66	0.75
Ln(C_{max})	0.58	0.42	0.79

(5.3.1.1-1　表 11.4.1-1 より)

2.7.6.2.1.2.4　安全性の結果

本試験で認められた有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-5 に示した。本試験では、空腹時投与時で下痢が 8 例中 1 例 1 件報告された。重症度は軽度、本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。食後投与時では有害事象の発現は報告されなかった。

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

空腹時投与及び食後投与ともに、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(T101 試験)

	因果関係を問わない						因果関係が否定できない[*1]					
	空腹時投与 (N= 8)			食後投与 (N= 8)			空腹時投与 (N= 8)			食後投与 (N= 8)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
合計	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver18.0　% = (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)」
(5.3.1.1-1　表 14.3.1-2 より)

2.7.6.2.1.3　結論

ビベグロンの最終製剤を日本人健康成人男性に単回投与したとき、投与時の食事の有無により薬物動態が影響を受けることが示唆された。また、ビベグロンの最終製剤を空腹時投与及び食後投与した時の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.2.2　海外生物学的同等性試験(006 試験)

(5.3.1.2-1)

2.7.6.2.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-6 に示した。

表 2.7.6.2-6　試験方法の概略(006 試験)

項目	内容	
試験の標題	A Single-Dose Study to Compare the Pharmacokinetics of the Phase I and Phase II Formulations of MK-4618 in Healthy Young Subjects	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	主要目的： - ビベグロンの第 I 相製剤(カプセル剤)と第 II 相製剤(錠剤)の AUC_{inf} を比較する。 副次的目的： - ビベグロンの第 I 相製剤と第 II 相製剤の薬物動態パラメータ(C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 等)を比較する。	
試験方法	本試験はビベグロン 2 製剤(第 I 相製剤、第 II 相製剤)の薬物動態を比較するための無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験として実施した。 組入れ基準を満たした被験者を処置 A、B のいずれかに無作為に割り当て、ビベグロンの各製剤をそれぞれ投与した。各期の休薬期間は 28 日間とした。 各処置におけるビベグロンの用法・用量は以下のとおりである。 処置 A：第 I 相製剤(カプセル剤) 150 mg、空腹時、単回経口投与 処置 B：第 II 相製剤(錠剤) 150 mg、空腹時、単回経口投与	
被験者数(計画時)	22 例	
主な 組み入れ基準	18 歳以上 45 歳以下、BMI が 30 kg/m^2 以下であり、喫煙歴のない健康成人男性	
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号	治験薬、用量及び投与方法	ロット番号
	ビベグロン 150 mg カプセル(第 I 相製剤)1 カプセルを経口投与	WL00035570
	ビベグロン 50 mg フィルムコーティング錠(第 II 相製剤)3 錠を経口投与	DL00016571
評価項目	主要評価項目： 薬物動態： - ビベグロン単回投与時の血漿中ビベグロンの AUC_{inf} 副次的評価項目： 薬物動態： - ビベグロン単回投与時の血漿中ビベグロンの C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 安全性： - 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図	

統計手法	薬物動態： - 各期の個々の AUC_{inf} 及び C_{max} を自然対数変換後、期及び処置を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用い、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比(第 II 相製剤/第 I 相製剤)及び両側 90%信頼区間を算出した。 - AUC_{inf} の幾何平均比の 90%信頼区間が 0.70～1.43 以内に含まれる場合、両製剤の AUC_{inf} は同程度と判定することとした。 安全性： - 処置別に有害事象発現被験者数、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査結果を記述的に要約した。

2.7.6.2.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者 22 例が組み入れられ、うち 21 例が試験を完了した。被験者 1 例は第 2 期に参加できなかったため、試験中止となった。治験薬が投与された 22 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.2.2.2　薬物動態の結果

ビベグロン第 I 相製剤(カプセル剤)及び第 II 相製剤(錠剤)の薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.6.2-7 に示した。

ビベグロン第 I 相製剤に対する第 II 相製剤の AUC_{inf} の幾何平均比(90%信頼区間)は 0.94(0.87～1.00)であり、90%信頼区間の両端は 0.70～1.43 以内に含まれていた。

ビベグロンの C_{max} の幾何平均比(90%信頼区間)は 0.90 (0.75～1.08)であった。

表 2.7.6.2-7　ビベグロン第 I 相製剤及び第 II 相製剤の血漿中薬物動態パラメータ(006 試験)

	1 x 150 mg MK-4618 capsule (Phase I formulation)			3 x 50 mg MK-4618 tablets (Phase II formulation)			Phase II Formulation / Phase I Formulation		
PK Parameter	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI for GMR	Intra-Sbj % CV ‡
AUC_{inf} (µmol·h/L) †	21	6.39	5.64 - 7.23	22	5.97	5.28 - 6.75	0.94	0.87 - 1.00	13.2
C_{max} (nmol/L) †	21	533	428 - 664	22	479	386 - 594	0.90	0.75 - 1.08	35.6
t_{max} (h)	21	1.00	0.50 - 3.00	22	2.00	0.50 - 4.00			
$t_{1/2}$ (h)	21	68.9	9.7	22	65.7	9.4			

† Back-transformed least-squares mean and confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric leastsquares mean ratio between treatments
‡ Estimated based on the elements of the mean residual error as: $CV(\%) = 100*sqrt[(e^{MSE} - 1]$
Statistics for t_{max}: Median and Range (Minimum - Maximum)
Statistics for $t_{1/2}$: GM and CV% = 100*sqrt(exp(s^2)-1), where s^2 is the observed between subjects variance on the natural log-scale.
(5.3.1.2-1　Table 11-2 を一部改変)

2.7.6.2.2.2.3　安全性の結果

本試験では、治験薬投与後に 22 例中 10 例(45.5%)28 件(第 I 相製剤投与後：9 件、第 II 相製剤投与後：19 件)の有害事象が報告された。最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎 18.2%(4/22 例)であった。28 件の有害事象のうち 3 件(腹痛、鼻咽頭炎、頭痛)が中等度、25 件が軽度であった。

試験期間中、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.3 結論

- ビベグロン第 I 相製剤(カプセル剤)と第 II 相製剤(錠剤)をそれぞれ単回投与した時の両製剤の AUC_{inf} は同程度であった。また、両製剤の C_{max} も同程度であった。
- ビベグロン両製剤を空腹時に単回投与した時の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.3　海外生物学的同等性試験(018 試験)

(5.3.1.2-2)

2.7.6.2.3.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-8 に示した。

表 2.7.6.2-8　試験方法の概略(018 試験)

項目	内容	
試験の標題	A Study of the Comparative Bioavailability of MK-4618 in Healthy Subjects	
試験期間	20[redacted] 年[redacted] 月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	ビベグロンの[redacted]製剤と[redacted]製剤を空腹時単回投与した時の相対的バイオアベイラビリティを評価する。	
試験方法	本試験はビベグロン 50 mg 錠 2 製剤([redacted]、[redacted])の相対的バイオアベイラビリティを評価するための無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験として実施した。 組入れ基準を満たした被験者を処置 A、B のいずれかに無作為に割り当て、ビベグロンの各製剤をそれぞれ投与した。各期の休薬期間は 14 日間とした。 各処置におけるビベグロンの用法・用量は以下のとおりである。 処置 A：ビベグロン([redacted]) 50 mg 錠、空腹時、単回経口投与 処置 B：ビベグロン([redacted]) 50 mg 錠、空腹時、単回経口投与	
被験者数(計画時)	20 例	
主な 組み入れ基準	18 歳以上 55 歳以下、BMI が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下であり、喫煙歴のない健康成人男女	
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号	治験薬、用量及び投与方法	ロット番号
	ビベグロン([redacted]) 50 mg 錠 1 錠を経口投与	WL00047294
	ビベグロン([redacted]) 50 mg 錠 1 錠を経口投与	WL00047295
評価項目	薬物動態： - 血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(AUC_{0-24}、AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$) 安全性： - 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図	
統計手法	薬物動態： - 各期の個々の AUC_{0-24}、AUC_{inf} 及び C_{max} を対数変換後、期及び処置を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用い、AUC_{0-24}、AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比([redacted]/[redacted])及び 90%信頼区間を算出した。 安全性： - 処置別に有害事象発現被験者数、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査結果を記述的に要約した。	

2.7.6.2.3.2　試験成績

2.7.6.2.3.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者 20 例が組み入れられ、全例が第 1 期及び第 2 期に治験薬を投与され、試験を完了した。20 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.3.2.2　薬物動態の結果

ビベグロン 50 mg 錠の[redacted]製剤及び[redacted]製剤の薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.6.2-9 に示した。

ビベグロン 50 mg 錠[redacted]製剤に対する[redacted]製剤の AUC_{0-24}、AUC_{inf}及びC_{max}の幾何平均比(90%信頼区間)はそれぞれ 99.46%(88.47%～111.80%)、100.17%(91.63%～109.49%)及び 107.73%(87.43%～132.74%)であった。

表 2.7.6.2-9　ビベグロン 50 mg 錠[redacted]製剤及び[redacted]製剤の血漿中薬物動態パラメータ (018 試験)

	[redacted]			[redacted]					
Pharmacokinetic Parameter	n	GM	95% CI for GM	n	GM	95% CI for GM	GMR(%)	90% CI for GMR	Pseudo Intra-Sbj CV(%) *
AUC_{inf} (μmol·h/L)	20	1.51	(1.19 , 1.92)	20	1.51	(1.23 , 1.86)	100.17	(91.63 , 109.49)	16
AUC_{0-24} (μmol·h/L)	20	0.57	(0.45 , 0.72)	20	0.57	(0.46 , 0.70)	99.46	(88.47 , 111.80)	21
C_{max} (nmol/L)	20	85.57	(62.42 , 117.31)	20	92.18	(67.35 , 126.18)	107.73	(87.43 , 132.74)	38

* Estimated based on the elements of the variance-covariance matrix as: $CV(\%) = 100*sqrt[(\sigma^2_A + \sigma^2_B - 2*\sigma_{AB})/2]$ where σ^2_A and σ^2_B are the estimated variances on the log scale for the two treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.
(5.3.1.2-2　Table 11.4.7-1 を一部改変)

2.7.6.2.3.2.3　安全性の結果

本試験では、20 例中 10 例 25 件([redacted]製剤投与後 13 件、[redacted]性剤投与後 12 件)の有害事象が報告された。これら有害事象の重症度はすべて軽度であった。

試験期間中、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.3.3　結論

- ビベグロン 50 mg 錠[redacted]製剤に対する[redacted]製剤の AUC_{0-24}、AUC_{inf}及び C_{max} の幾何平均比(90%信頼区間)はそれぞれ 99.46%(88.47%～111.80%)、100.17%(91.63%～109.49%)及び 107.73%(87.43%～132.74%)であった。
- 本試験により、臨床的に重要な安全性上の問題はみられなかった。

2.7.6.2.4　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)

2.7.6.2.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-10 に示した。

表 2.7.6.2-10　試験方法の概略(001 試験)

項目	内容
試験の標題	A Two Part, Single-Dose Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of MK-4618 in Healthy Subjects Subtitle: To Continue to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of MK-4618 in Healthy Subjects (Part III)
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	Part 1 及び Part 3(若年男性)： 主要目的： - 健康若年男性にビベグロンを単回用量漸増経口投与した時の安全性を検討する。 - 健康若年男性にビベグロンを空腹時に単回経口投与した時の予備的な血漿中薬物動態データを獲得する。 副次的目的： - 健康若年男性にビベグロンを食後に単回経口投与した時の薬物動態を空腹時に投与した場合と比較する。 - 健康若年男性にビベグロンを単回経口投与した時の安静時最大心拍数への影響を検討する。 Part 2(高齢者)： 主要目的： - 健康高齢男女にビベグロンを単回用量漸増経口投与した時の安全性を検討する。 副次的目的： - 健康高齢女性にビベグロンを単回経口投与した時の予備的な血漿中薬物動態データを獲得し、健康高齢男性の場合と比較する。 - 健康高齢者にビベグロンを単回経口投与した時の予備的な血漿中薬物動態データを健康若年男性の場合と比較する。
試験方法	本試験は外国人健康若年者及び健康高齢者を対象とした、3 パート構成の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、複数投与期交互、連続単一投与期、用量漸増単回投与試験として実施した。 Part 1： 2 つのパネル(A 及び B)に健康若年男性各 8 例を組み入れ、各パネルの被験者をそれぞれビベグロン投与 6 例、プラセボ投与 2 例のいずれかに無作為に割り当て、5 期にわたり治験薬を単回経口投与した。各パネル内の各投与期の間に少なくとも 7 日間の休薬期間を設定した。また、パネル A、B 間で少なくとも 72 時間の間隔を設定した。 パネル A の第 5 期では、ビベグロンの薬物動態に対する食事(高脂肪食)

<table>
<tr><td></td><td>
の影響を検討した。
Part 2：
Part 1 にてパネル A 及び B での安全性及び忍容性が確認された後に Part 2 を開始した。
1 つのパネル(パネル C)に健康高齢者 16 例(男性 8 例、女性 8 例)を組み入れ、男女ごとに被験者をそれぞれビベグロン投与 6 例、プラセボ投与 2 例のいずれかに無作為に割り当て、治験薬を単回経口投与した。
パネル C でのビベグロンの用量はパネル A 及び B で忍容性が確認された用量の 1/3 以下とした。
Part 3：
Part 1 にてパネル A 及び B での安全性及び忍容性が確認された後に Part 3 を開始した。
2 つのパネル(D 及び E)に健康若年男性各 8 例を組み入れ、各パネルの被験者をそれぞれビベグロン投与 6 例、プラセボ投与 2 例のいずれかに無作為に割り当て、2 期にわたり治験薬を単回経口投与した。パネル D の第 1 期と第 2 期の間に 20 日間、パネル E の第 1 期と第 2 期の間に 24 日間、それぞれ休薬期間を設定した。また、パネル D、E 間で少なくとも 72 時間の間隔を設定した。

各被験者の試験計画期間はそれぞれパネル A 及び B が約 13 週間、パネル C が約 7 週間、パネル D 及び E が約 8 週間である。
パネル A～E の各時期の処置は以下のとおりである。
<table>
<tr><td colspan="3">Part 1：</td></tr>
<tr><td></td><td>パネル A</td><td>パネル B</td></tr>
<tr><td>第 1 期</td><td>ビベグロン 2 mg 又はプラセボ</td><td>ビベグロン 5 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>第 2 期</td><td>ビベグロン 10 mg 又はプラセボ</td><td>ビベグロン 20 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>第 3 期</td><td>ビベグロン 50 mg 又はプラセボ</td><td>ビベグロン 100 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>第 4 期</td><td>ビベグロン 150 mg 又はプラセボ</td><td>ビベグロン 200 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>第 5 期</td><td>ビベグロン 50 mg 又はプラセボ*</td><td>ビベグロン 200 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td colspan="3">Part 2：</td></tr>
<tr><td colspan="3">パネル C</td></tr>
<tr><td colspan="3">ビベグロン 50 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td colspan="3">Part 3：</td></tr>
<tr><td></td><td>パネル D</td><td>パネル E</td></tr>
<tr><td>第 1 期</td><td>ビベグロン 200 mg 又はプラセボ</td><td>ビベグロン 300 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>第 2 期</td><td>ビベグロン 450 mg 又はプラセボ</td><td>ビベグロン 600 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td colspan="3">空腹時投与(ただし、*は食後投与)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td>48 例</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="2">Part 1 及び Part 3：
スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下、BMI が 30 kg/m^2 以下であり、喫煙歴のない健康成人男性
Part 2：
スクリーニング時の年齢が 65 歳以上 80 歳以下、BMI が 30 kg/m^2 以下の健康高齢者男性及び女性(女性の場合、妊娠の可能性がない)</td></tr>
<tr><td rowspan="8">治験薬、用量及び投与方法、
ロット番号</td><td colspan="2">被験薬：</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>ロット番号</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 1 mg カプセル 2 又は 5 カプセルを経口投与</td><td>WL00035567</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 10 mg カプセル 1、2 又は 5 カプセルを経口投与</td><td>WL00035568</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 100 mg カプセル 1、2、3、4 又は 6 カプセルを経口投与</td><td>WL00035569</td></tr>
<tr><td colspan="2">対照薬：</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>ロット番号</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 1 mg 及び 10 mg プラセボカプセル 1、2 又は 5 カプセルを経口投与</td><td>WL00031225</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 100 mg プラセボカプセル 1、2、3、4 又は 6 カプセルを経口投与</td><td>WL00031582</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目：
安全性：
- 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、心電図テレメトリー、理学的検査(眼底検査を含む)
薬物動態：
- 薬物動態パラメータ(AUC_{inf}、AUC_{last}、AUC_{0-24}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 等)(Part 1 及び Part 3)
副次的評価項目：
薬物動態：
- 薬物動態パラメータ(AUC_{inf}、AUC_{last}、AUC_{0-24}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 等)(Part 2)
薬力学：
- ビベグロン単回経口投与後の安静時最大 MA_4 心拍数の変化(投与後 4 時間までの安静時心拍数のベースラインからの変化量の最大移動平均)(Part 1 及び Part 3)</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">安全性：
- 投与群別に有害事象発現被験者数を記述的に要約した。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図等については要約統計量を算出しなかった。
薬物動態：
- 健康若年男性に各用量のビベグロンを空腹時投与した時の自然対数変換した薬物動態パラメータについて、処置を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いた解析を行った。
- 健康若年男性における食事の影響を検討するために、個々の AUC_{inf} 及び</td></tr>
</table>

	C_{max} を自然対数変換後、処置(空腹時及び摂食後ビベグロン 50 mg 投与)を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いた解析を行った。これらのパラメータについて、幾何平均比[GMR(食後/空腹時)]とその 90%信頼区間を算出した。 - 健康高齢男女にビベグロン 50 mg を空腹時投与した時の自然対数変換した薬物動態パラメータについて、対象集団(高齢男性、高齢女性、若年男性)を固定効果とした固定効果モデルを用いて解析を行った。 薬力学： - 処置を固定効果、パネル内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、各処置に対する安静時最大 MA_4 心拍数の最小二乗平均及び 95%信頼区間を算出した。また、安静時最大 MA_4 心拍数の変化量について、空腹時投与でのビベグロンの各用量とプラセボとの、並びに食後投与でのビベグロンとプラセボとの最小二乗平均の差及び 90%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.4.2　試験成績

2.7.6.2.4.2.1　被験者の内訳

本試験では被験者 48 例(パネル A、B、D、E：各 8 例、パネル C：16 例)が組み入れられ、治験薬が投与された。試験を完了した被験者は 47 例であった。パネル E で 1 例が第 1 期(300 mg 投与)終了後に中止したため、600 mg での薬物動態及び薬力学データは 7 例で解析を行った。48 例全例を安全性解析対象集団並びに薬物動態及び薬力学評価のための治験実施計画書に適合した解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.4.2.2　薬物動態の結果

2.7.6.2.4.2.2.1　Part 1 及び Part 3(若年男性)

外国人健康若年男性にビベグロン 2～600 mg を単回経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-11 に示した。

ビベグロンを単回経口投与した時の血漿中濃度は、投与後速やかに上昇し、C_{max} 到達後速やかに減少したのち、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、t_{max} は投与量によらず 0.75～3.00 時間であった。

表 2.7.6.2-11　外国人健康若年男性にビベグロンを空腹時単回経口投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(001 試験)

Dose	MK-4618 Pharmacokinetic Parameters											
	AUC_{inf} (μmol•h/L) †§		AUC_{last} (μmol•h/L) †		AUC_{0-24} (μmol•h/L) †		C_{max} (nmol/L) †		t_{max} (h) ‖		Apparent Terminal $t_{1/2}$ (h) §¶	
	GM (90% CI)	N	GM (90% CI)	N	GM (90% CI)	N	GM (90% CI)	N	Med (Min, Max)	N	GM (GCV)	N
2 #							0.604 (0.376, 0.968)	3	3.00 (1.00, 3.00)	3		
5 ††			0.0132 (0.0105, 0.0166)	6	0.0194 (0.0134, 0.0281)	2	1.54 (1.09, 2.17)	6	1.00 (0.50, 6.00)	6		
10	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)	6
20	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)	6
50	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)	6
100	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)	6
150	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)	6
200	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)	18
300	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)	6
450	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)	6
600 ‡‡	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)	5
rMSE ‡	0.226		0.230		0.235		0.346					

Part 1, Panel A and B, Part 3, Panel D and E.
A single oral dose of 2 to 600 mg MK-4618.
† Back-transformed least-squares means and confidence intervals from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values including all fasted doses.
‡ rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed-effects model. rMSE*100% approximates the within-subject %CV on the raw scale.
§ The duration of sampling was too short for the 2 mg and 5 mg doses, precluding an accurate determination for the apparent terminal $t_{1/2}$ and AUC_{inf}. The subsequent doses had sampling over 216 hours

postdose.
|| Median (Min, Max) reported for t_{max}.
¶ Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$.
# Plasma MK-4618 concentrations were only detectable between 1 and 6 hours postdose and were BLQ for all other time points.
Therefore, statistical summaries were not performed on MK-4618 pharmacokinetic parameters AUC_{inf}, AUC_{last}, and AUC_{0-24}, and were excluded from the linear mixed-effects model. Only Cmax data were included in the statistical analysis.
†† The apparent terminal phase was not well characterized (time points appeared to be in distribution phase and the extrapolated part of AUC_{inf} was ≥ 25% of predicted) for all subjects. Therefore, MK-4618 AUC_{inf} data were excluded from the linear mixed-effects model. Only Cmax data were included in the statistical analysis. Additionally, AUC_{0-24} could only be calculated for 2 of 6 subjects due to the absence of measurable plasma concentrations up to 24 hours postdose.
‡‡ One (1) subject in the 600 mg dose group discontinued and had no available data.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval.
(5.3.3.1-1　Table 11-1 を一部改変)

外国人健康若年男性にビベグロン 50 mg を単回投与した時の、血漿中ビベグロン濃度に及ぼす食事の影響の要約を表 2.7.6.2-12 に示した。

ビベグロン錠 50 mg の空腹時投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR(90%信頼区間)は、それぞれ 0.33 (0.16-0.68)及び 0.57 (0.37-0.90)であった。

表 2.7.6.2-12　外国人健康若年男性にビベグロン 50 mg を単回投与した時の血漿中ビベグロン濃度に及ぼす食事の影響(001 試験)

Pharmacokinetic Parameter	50 mg (Fed)			50 mg (Fasted)			Fed / Fasted		rMSE †
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC_{inf} ‡ (µmol•h/L)	6	0.647	(0.429, 0.977)	6	1.13	(0.747, 1.70)	0.57	(0.37, 0.90)	0.387
AUC_{last} ‡ (µmol•h/L)	6	0.578	(0.390, 0.855)	6	0.947	(0.639, 1.40)	0.61	(0.38, 0.97)	0.398
AUC_{0-24} ‡ (µmol•h/L)	6	0.197	(0.135, 0.288)	6	0.440	(0.301, 0.642)	0.45	(0.29, 0.69)	0.416
C_{max} ‡ (nmol/L)	6	16.3	(8.75, 30.4)	6	49.0	(26.3, 91.4)	0.33	(0.16, 0.68)	0.685
t_{max} § (h)	6	3.00	(2.00, 6.00)	6	2.00	(0.50, 6.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ ‖ (h)	6	62.34	31.65	6	50.39	13.67			

Part 1, Panel A, Periods 3 and 5.
50 mg (Fed): A single oral dose of 50 mg MK-4618 (5 x 10 mg capsules) with food.
50 mg (Fasted): A single oral dose of 50 mg MK-4618 (5 x 10 mg capsules).
† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed-effects model. rMSE*100% approximates the within-subject %CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least-squares means and confidence intervals from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values including 50 mg fed and fasted data.
§ Median (Min, Max) reported for t_{max}.
‖ Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$.
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval.
(5.3.3.1-1　Table 11-2 を一部改変)

2.7.6.2.4.2.2.2　Part 2(高齢男女)

外国人健康高齢男女にビベグロン 50 mg を単回投与した時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-13 に示した。

高齢男性及び高齢女性の AUC_{inf} はそれぞれ 1.77 µmol·h/L 及び 2.35 µmol·h/L、C_{max} はそれぞれ 96.4 nmol/L 及び 106 nmol/L であった(いずれも最小二乗幾何平均)。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 であった。

表 2.7.6.2-13　外国人健康高齢男性及び高齢女性にビベグロン 50 mg を単回投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(001 試験)

Pharmacokinetic Parameter	Elderly Females			Elderly Males			Elderly Females / Elderly Males		rMSE †
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC_{inf} ‡ (µmol•h/L)	6	2.35	(1.75, 3.16)	6	1.77	(1.32, 2.37)	1.33	(0.94, 1.87)	0.338
AUC_{last} ‡ (µmol•h/L)	6	1.97	(1.49, 2.61)	6	1.48	(1.11, 1.96)	1.33	(0.96, 1.85)	0.324
AUC_{0-24} ‡ (µmol•h/L)	6	0.769	(0.542, 1.09)	6	0.573	(0.404, 0.813)	1.34	(0.89, 2.02)	0.402
C_{max} ‡ (nmol/L)	6	106	(59.9, 189)	6	96.4	(54.3, 171)	1.10	(0.57, 2.15)	0.660
t_{max} § (h)	6	2.00	(0.50, 3.00)	6	1.00	(0.50, 3.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ ‖ (h)	6	96.09	12.63	6	94.20	20.91			

Part II, Panel C
A single oral dose of 50 mg MK-4618 (5 x 10 mg capsules).
† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed-effects model. rMSE*100% approximates the within-subject %CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least-squares mean and confidence interval from linear fixed-effects model performed on natural

log-transformed values.
§ Median (Min, Max) reported for t_{max}.
|| Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$.
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval.
(5.3.3.1-1　Table 11-3 を一部改変)

外国人健康高齢男女と若年男性との血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.6.2-14 に示した。

高齢者の $t_{1/2}$ の最小二乗幾何平均は 95.14 時間であり、若年男性(50.39 時間)と比較して延長していた。AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR(高齢男女/若年男性)はそれぞれ 1.81 及び 2.07 であった。

表 2.7.6.2-14　外国人健康高齢男女及び健康若年男性にビベグロン 50 mg を単回投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(001 試験)

Pharmacokinetic Parameter	Pooled Elderly			Young Males			Pooled Elderly / Young Males		rMSE †
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC_{inf} ‡ (μmol•h/L)	12	2.04	(1.66, 2.51)	6	1.13	(0.840, 1.51)	1.81	(1.34, 2.43)	0.338
AUC_{last} ‡ (μmol•h/L)	12	1.71	(1.40, 2.08)	6	0.947	(0.714, 1.25)	1.80	(1.36, 2.39)	0.324
AUC_{0-24} ‡ (μmol•h/L)	12	0.664	(0.518, 0.850)	6	0.440	(0.310, 0.624)	1.51	(1.06, 2.15)	0.402
C_{max} ‡ (nmol/L)	12	101	(67.5, 152)	6	49.0	(27.6, 87.1)	2.07	(1.16, 3.68)	0.660
t_{max} § (h)	12	1.00	(0.50, 3.00)	6	2.00	(0.50, 6.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ || (h)	12	95.14	16.47	6	50.39	13.67			

Part 2, Panel C; Part 1, Panel A, Period 3
Pooled Elderly: A single oral dose of 50 mg MK-4618 (5 x 10 mg capsules) in healthy elderly males and females
Young Males: A single oral dose of 50 mg MK-4618 (5 x 10 mg capsules) in healthy young males
† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed-effects model. rMSE*100% approximates the within-subject %CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least-squares means and confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median (Min, Max) reported for t_{max}.
|| Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$.
Note: Elderly male and female populations were not statistically significantly different and therefore were pooled in this analysis.
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval.
(5.3.3.1-1　Table 11-4 を一部改変)

2.7.6.2.4.2.3　薬力学(MA_4 心拍数)の結果

外国人健康若年男性にビベグロン 2～600 mg 又はプラセボを単回経口投与した時の最大 MA_4 心拍数の解析結果の要約を表 2.7.6.2-15 に示した。

ビベグロンの用量増加に伴い、最大 MA_4 心拍数が増加する傾向が認められたが、統計学的に有意な増加が認められたビベグロンの用量は 100、200、450 及び 600 mg のみであった。プラセボとの差の最小二乗平均(90%信頼区間)はそれぞれ 9.31(4.16, 14.45)、4.20(0.85, 7.56)、5.69(0.15, 11.24)及び 14.52(7.59, 21.44)であった。

表 2.7.6.2-15　外国人健康若年男性にビベグロン 2～600 mg を単回経口投与した時の MA_4 のベースラインからの最大変化量に対するプラセボ投与との差(001 試験)

Dose (mg)	N †	Maximum MA_4 Change From Baseline Heart Rate ‡	Difference From Placebo §
2	6	6.99 (0.54, 13.44)	2.41 (-2.19, 7.01)
5	6	6.91 (0.24, 13.58)	2.32 (-2.34, 6.99)
10	6	7.13 (0.80, 13.46)	2.55 (-2.09, 7.18)
20	6	9.01 (2.55, 15.46)	4.42 (-0.23, 9.08)
50	6	6.19 (0.01, 12.36)	1.60 (-3.56, 6.77)
50 (fed)	6	9.90 (4.15, 15.64)	1.34 (-4.93, 7.60)
100	6	13.89 (7.57, 20.21)	9.31 (4.16, 14.45)
150	6	7.58 (2.19, 12.97)	3.00 (-1.81, 7.80)
200	18	8.78 (5.29, 12.27)	4.20 (0.85, 7.56)
300	6	10.69 (3.33, 18.05)	6.11 (-0.65, 12.87)
450	6	10.27 (4.22, 16.33)	5.69 (0.15, 11.24)
600	5	19.10 (11.66, 26.55)	14.52 (7.59, 21.44)
Placebo (fasted)	26	4.58 (1.65, 7.52)	
Placebo (fed)	2	8.56 (0.58, 16.54)	
rMSE ‖		4.129	

Part 1 and Part 3
Treatment dose (mg): Single oral doses of 2 to 600 mg MK-4618 or matching placebo
† One (1) subject in the 600 mg dose group discontinued and had no available data.
‡ Least-square mean and corresponding 95% confidence interval.
§ Difference of least-square means (Active [fasted] - Placebo [fasted]) or (Active [fed] – Placebo [fed]), as appropriate, and corresponding 90% confidence interval.
‖ rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed-effects model.
(5.3.3.1-1　Table 11-8 より)

2.7.6.2.4.2.4　安全性の結果

本試験において、健康若年男性(用量範囲：2～600 mg)及び高齢者(50 mg)にビベグロンを単回経口投与した時の安全性及び忍容性は良好であった。また、本試験を通して、死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

本試験で認められた比較的頻度の高い有害事象(器官別大分類別)は神経系障害であり、その中でも頭痛が最も多く認められた。ビベグロンの用量と有害事象の発現頻度又は程度との間に明らかな関係は認められなかった。

若年男性 5 例(ビベグロン投与)及び高齢者 1 例(プラセボ投与)において、投与約 2～6 時間後に軽度から高度の症候性の起立性の変化(体位性めまい、失神寸前の状態、起立性低血圧等)が認められた。これらの有害事象について、治験責任医師等は治験薬との因果関係はありと判断した。症候性の起立性の変化について、ビベグロンの用量とこれら有害事象の発現頻度との間に明らかな関係は認められなかった。

ビベグロン 450 mg 及び 600 mg を投与された若年男性では心拍数が増加する傾向が認められたが、心電図パラメータに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

その他、ビベグロン単回投与により、臨床検査値及びバイタルサインに臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

Part 1 及び Part 3(若年男性)

若年男性における全有害事象の発現割合は 65.6%(21/32 例)であった。用量別の有害事象発現頻度の内訳は、それぞれビベグロン 2 mg 投与が 6 例中 2 例(33.3%)8 件、5 mg 投与が 6 例中 4 例

(66.7%)4 件、10 mg 投与が 6 例中 1 例(16.7%)1 件、20 mg 投与が 6 例中 5 例(83.3%)7 件、50 mg 投与(空腹時)が 6 例中 3 例(50.0%)3 件、50 mg 投与(食後)が 6 例中 1 例(16.7%)1 件、100 mg 投与が 6 例中 6 例(100.0%)9 件、150 mg 投与が 6 例中 1 例(16.7%)1 件、200 mg 投与が 14 例中 9 例(64.3%)11 件、300 mg 投与が 6 例中 3 例(50.0%)3 件、450 mg 投与が 6 例中 2 例(33.3%)3 件、600 mg 投与が 5 例中 1 例(20.0%)2 件、プラセボ投与が 20 例中 8 例(40.0%)13 件であった。

Part 1 及び Part 3 で発現した全有害事象のうち、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 50.0%(16/32 例)であった[ビベグロン投与 15 例(全用量)、プラセボ投与 4 例]。用量別の有害事象発現頻度の内訳は、それぞれビベグロン 2 mg 投与が 6 例中 2 例(33.3%)8 件、5 mg 投与が 6 例中 3 例(50.0%)3 件、10 mg 投与が 6 例中 1 例(16.7%)1 件、20 mg 投与が 6 例中 2 例(33.3%)3 件、50 mg 投与(空腹時)が 6 例中 1 例(16.7%)1 件、50 mg 投与(食後)が 6 例中 0 例(0.0%)0 件、100 mg 投与が 6 例中 1 例(16.7%)1 件、150 mg 投与が 6 例中 1 例(16.7%)1 件、200 mg 投与が 14 例中 4 例(28.6%)5 件、300 mg 投与が 6 例中 3 例(50.0%)3 件、450 mg 投与が 6 例中 2 例(33.3%)2 件、600 mg 投与が 5 例中 0 例(0.0%)0 件、プラセボ投与が 20 例中 4 例(20.0%)5 件であった。頭痛は、最も高い頻度で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象であり、全体で 18.8%(6/32 例)報告された[ビベグロン投与 5 例(全用量)、プラセボ投与 4 例]。

Part 2(高齢男女)

高齢男女における全有害事象の発現割合は 43.8%(7/16 例)であった。有害事象発現頻度の内訳は、それぞれビベグロン 50 mg 投与が 12 例中 4 例(33.3%)8 件、プラセボ投与が 4 例中 3 例(75.0%)7 件であった。

Part 2 で発現した有害事象のうち、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 25.0%(4/16 例)であった(ビベグロン 50 mg 投与 3 例、プラセボ投与 1 例)。頭痛は、最も高い頻度で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象であり、全体で 18.8%(3/16 例)報告された(ビベグロン 50 mg 投与 2 例、プラセボ投与 1 例)。

2.7.6.2.4.3　結論

Part 1 及び Part 3(若年男性)

- 外国人健康若年男性にビベグロン 2～600 mg を単回経口投与した時の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。
- 若年男性にビベグロン 50 mg を食後に単回経口投与した時の血漿中ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} は空腹時と比較して、それぞれ約 43%及び約 67%低下した。
- 最高 MA_4 心拍数のベースラインからの変化量に対するビベグロン投与とブラセボ投与との差はばらつきが大きかったが、ビベグロン 600 mg 投与時の MA_4 心拍数はプラセボと比較して増加する傾向が認められた。

Part 2(高齢男女)

- 外国人健康高齢男女にビベグロン 50 mg を単回経口投与した時の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。
- 高齢男女にビベグロン 50 mg を単回経口投与した時の血漿中ビベグロンの 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 であった。
- 高齢男女及び若年男性にビベグロン 50 mg を単回経口投与した時の血漿中ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR(高齢男女/若年男性)はそれぞれ 1..81 及び 2.07 であった。

2.7.6.2.5　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)

2.7.6.2.5.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-16 に示した。

表 2.7.6.2-16　試験方法の概略(002 試験)

項目	内容
試験の標題	A Three-Part, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of MK-4618 in Healthy Subjects. (本試験は治験実施計画書の改訂に伴い、6 パート構成に変更された)
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	Part 1 及び Part 4： 主要目的： - 健康若年男性にビベグロンを反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 副次的目的： - 健康若年男性にビベグロンを空腹時に反復経口投与した時の定常状態での予備的な血漿中薬物動態データを獲得する。 - 健康若年男性にビベグロンを単回及び反復投与した時の心拍数及び血圧に対する影響を検討する。 Part 2 及び Part 6： 主要目的： - 健康高齢男女にビベグロンを反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 副次的目的(Part 2)： - 健康高齢男女にビベグロンを空腹時に反復経口投与した時の定常状態での予備的な血漿中薬物動態データを獲得する。 - 健康高齢男女にビベグロンを単回及び反復投与した時の心拍数及び血圧に対する影響を検討する。 副次的目的(Part 6)： - 健康高齢女性にビベグロンを空腹時に反復経口投与した時の定常状態での予備的な血漿中薬物動態データを獲得する。 - 健康高齢女性にビベグロンを単回及び反復投与した時の心拍数及び血圧に対する影響を検討する。 Part 3： 主要目的： - 健康若年及び中年成人にビベグロンを反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 副次的目的： - 健康若年及び中年成人にビベグロンを反復経口投与した時の予備的な血漿中薬物動態データを獲得し、健康若年男性の場合と比較する。 Part 5：

	主要目的： - 健康中年及び高齢女性にビベグロンを食後に反復投与した時の心拍数及び血圧に対する影響を検討する。 - 健康中年及び高齢女性にビベグロンを食後に反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 副次的目的： - 健康中年及び高齢女性にビベグロンを食後に反復経口投与した時の定常状態での予備的な血漿中薬物動態データを獲得する。
試験方法	本試験は外国人健康被験者を対象とした、6 パート構成の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験として実施した。次のパネル及びパートへの移行は各パネルでの安全性及び薬物動態データが確認された後に行った。 Part 1： 4 つのパネル(A、B、C 及び D)に健康若年男性各 8 例を組み入れ、各パネルの被験者をそれぞれビベグロン投与 6 例、プラセボ投与 2 例のいずれかに無作為に割り当て、治験薬を 1 日 1 回、14 日間経口投与した。 Part 2： 1 つのパネル(パネル E)に健康高齢男女 17 例(男性 8 例、女性 9 例)を組み入れ、被験者をビベグロン投与 13 例、プラセボ投与 4 例のいずれかに無作為に割り当て、治験薬を 1 日 1 回、14 日間経口投与した。 Part 3： 1 つのパネル(パネル F)に健康若年及び中年男女 28 例(男性 16 例、女性 12 例)を組み入れ、被験者をビベグロン投与 20 例、プラセボ投与 8 例のいずれかに無作為に割り当て、治験薬を 1 日 1 回、28 日間経口投与した。 Part 4： 3 つのパネル(パネル G、H、I)に健康若年男性各 8 例を組み入れ、各パネルの被験者をそれぞれビベグロン投与 6 例、プラセボ投与 2 例のいずれかに無作為に割り当て、治験薬を 1 日 1 回、14 日間経口投与した。 Part 5： 1 つのパネル(パネル J)に健康中年及び高齢女性 16 例を組み入れ、被験者をビベグロン投与 12 例、プラセボ投与 4 例のいずれかに無作為に割り当て、治験薬を 1 日 1 回、食後に 14 日間経口投与した。 Part 6： 1 つのパネル(パネル K)に健康高齢女性 12 例を組み入れ、ビベグロン投与 8 例、プラセボ投与 4 例のいずれかに無作為に割り当て、治験薬を 1 日 1 回、7 日間経口投与した。 各被験者の試験計画期間はそれぞれパネル A～E 及び G～J が約 7 週間、パネル F が約 9 週間、パネル K が約 5 週間である。 各 Part の各パネルの投与群は以下のとおりである。
	Part 1：
	パネル A　ビベグロン 25 mg 又はプラセボ

	パネル B	ビベグロン 50 mg 又はプラセボ
	パネル C	ビベグロン 100 mg 又はプラセボ
	パネル D	ビベグロン 150 mg 又はプラセボ
	Part 2：	
	パネル E	ビベグロン 100 mg 又はプラセボ
	Part 3：	
	パネル F	ビベグロン 150 mg 又はプラセボ
	Part 4：	
	パネル G	ビベグロン 200 mg 又はプラセボ
	パネル H	ビベグロン 300 mg 又はプラセボ
	パネル I	ビベグロン 400 mg 又はプラセボ
	Part 5：	
	パネル J	ビベグロン 150 mg 又はプラセボ*
	Part 6：	
	パネル K	ビベグロン 200 mg 又はプラセボ
	空腹時投与(ただし、*は食後投与)	
被験者数(計画時)	128 例	
主な 組み入れ基準	Part 1 及び Part 4： スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 45 歳以下、BMI が 30 kg/m^2 以下の健康成人男性 Part 2： スクリーニング時の年齢が 65 歳以上 80 歳以下、BMI が 30 kg/m^2 以下の健康高齢男性及び女性(女性の場合、妊娠の可能性がない) Part 3： スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 64 歳以下、BMI が 30 kg/m^2 以下の健康成人男性及び女性(女性の場合、妊娠の可能性がない)。このうち、年齢が 46 歳以上 64 歳以下の健康中年男性及び女性各約 8 名を含む Part 5： スクリーニング時の年齢が 46 歳以上 80 歳以下、BMI が 30 kg/m^2 以下であり、妊娠の可能性がない健康成人(中年又は高齢)女性 Part 6： スクリーニング時の年齢が 65 歳以上 80 歳以下、BMI が 30 kg/m^2 以下であり、妊娠の可能性がない健康高齢女性	
治験薬、用量及び投与方法、 ロット番号	被験薬：	
	用量及び投与方法	ロット番号
	ビベグロン 1 mg カプセル 5 カプセルを経口投与	WL00035567
	ビベグロン 10 mg カプセル 2 又は 5 カプセルを経口投与	WL00037238 WL00035568
	ビベグロン 100 mg カプセル 1、2、3 又は 4 カプセルを経口投与	WL00035569 WL00037239

<table>
<tr><td></td><td>対照薬：<table><tr><td>用量及び投与方法</td><td>ロット番号</td></tr><tr><td>ビベグロン 1 mg 及び 10 mg プラセボカプセル 2 又は 5 カプセルを経口投与</td><td>DL00014796</td></tr><tr><td>ビベグロン 100 mg プラセボカプセル 1、2、3 又は 4 カプセルを経口投与</td><td>WL00031582</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>主要評価項目：
安全性：
- 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査(眼底検査を含む)
副次的評価項目：
薬物動態：
- 薬物動態パラメータ(AUC_{0-24}、C_{max}、t_{max}、C_{24}、$t_{1/2}$ 等)
薬力学：
- ビベグロン反復経口投与後の安静時最大 MA_4 心拍数の変化(投与後 4 時間までの安静時心拍数のベースラインからの変化量の最大移動平均)</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>安全性：
- パネル別及び投与群別に有害事象の発現割合を記述的に要約した。Part 5 及び Part 6 では、血圧(収縮期及び拡張期)及び心拍数の要約統計量を算出した。
薬物動態：
- 投与群/集団及び投与日別に血漿中ビベグロン濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。
- Part 1、2 及び 4 では、全パネルを併合した解析を行った。自然対数変換した薬物動態パラメータについて、投与群/集団、投与日(1 日目、7 日目、14 日目)及び集団と投与日の交互作用を固定効果、集団内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用い、各用量での血漿中ビベグロンの AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24} の幾何平均及び 90%信頼区間を推定した。また、14 日目の 1 日目に対する AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24} の幾何平均比(累積係数)及び 90%信頼区間を算出した。
- Part 3 では、自然対数変換した薬物動態パラメータについて、投与日(1 日目、28 日目)を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、各投与日での血漿中ビベグロンの AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24} の幾何平均及び 90%信頼区間を推定した。また、28 日目の 1 日目に対する AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24} の幾何平均比(累積係数)及び 90%信頼区間を算出した。
- Part 5 では、自然対数変換した薬物動態パラメータについて、投与日(1 日目、14 日目)を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、各投与日での血漿中ビベグロンの AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24} の幾何平均及び 90%信頼区間を推定した。また、14 日目の 1 日目に対する AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24} の幾何平均比(累積係数)及び 90%信頼区間を算出した。</td></tr>
</table>

	- Part 6 では、血漿中ビベグロンの AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24} を自然対数変換し、幾何平均及び 90%信頼区間を算出した。 薬力学(安静時最大 MA_4 心拍数)： - Part 1、2、4 及び 5 について、全パネルを併合した解析を行った。各パネルにてプラセボが投与された被験者は単一のプラセボ群として併合した。投与群/集団を固定効果、集団内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与 14 日目での各投与群/集団とプラセボ群との差の平均値及び 90%信頼区間を算出した。 - Part 6 について、投与群、投与日、投与群と投与日の交互作用を固定効果、投与群内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与 1 及び 7 日目でのビベグロン群とプラセボ群との差の平均値及び 90%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.5.2　試験成績

2.7.6.2.5.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-17 に示した。本試験では合計 129 例の被験者が組み入れられ、治験薬が投与された。試験を完了した被験者は 121 例であった。中止例 8 例の内訳は、有害事象の発現が 4 例、被験者の来院なしが 1 例、その他の理由が 3 例(被験者の都合：1 例、治験薬投与後に新たに合併症が判明：1 例、治験薬投与時に発生した問題による：1 例)であった。このうち、パネル E にてビベグロン 100 mg が投与された 1 例が投与 1 日目の治験薬投与 5 分後に嘔吐を発現したため、本被験者の試験を中止し、代わりの被験者にビベグロン 100 mg を投与した。新たに追加された被験者は試験を完了した。

本試験では、治験薬が投与された 129 例全例を安全性解析対象集団として採用した。また、ビベグロンが 1 回以上投与され薬物動態解析に必要なデータが得られた 82 例を薬物動態解析対象集団として、ビベグロン又はプラセボが 1 回以上投与され、MA_4 心拍数の解析に必要なデータが得られた 97 例を薬力学(MA_4 心拍数)解析対象集団としてそれぞれ採用した。

表 2.7.6.2-17　被験者の内訳(002 試験)

	Panel A 25 mg MK-4618	Panel B 50 mg MK-4618	Panel C 100 mg MK-4618	Panel D 150 mg MK-4618	Panel E 100 mg MK-4618	Panel F 150 mg MK-4618	Panel G 200 mg MK-4618	Panel H 300 mg MK-4618	Panel I 400 mg MK-4618	Panel J 150 mg MK-4618	Panel K 200 mg MK-4618	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Subjects in Panel	8	8	8	8	17	28	8	8	8	16	12	129
Completed	7 (87.5%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (94.1%)	24 (85.7%)	7 (87.5%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	15 (93.8%)	12 (100.0%)	121 (93.8%)
Discontinued	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	4 (14.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	8 (6.2%)
Adverse Event	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (7.1%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (3.1%)
Lost to Follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)

Panel A = Daily oral doses of 25 mg MK-4618 or matching placebo administered once daily for 14 consecutive days (Active : Placebo = 6 : 2)
Panel B = Daily oral doses of 50 mg MK-4618 or matching placebo administered once daily for 14 consecutive days (Active : Placebo = 6 : 2)
Panel C = Daily oral doses of 100 mg MK-4618 or matching placebo administered once daily for 14 consecutive days (Active : Placebo = 6 : 2)
Panel D = Daily oral doses of 150 mg MK-4618 or matching placebo administered once daily for 14 consecutive days (Active : Placebo = 6 : 2)
Panel E = Daily oral doses of 100 mg MK-4618 or matching placebo administered once daily to elderly subjects for 14 consecutive days (Active : Placebo = 13 : 4)
Panel F = Daily oral doses of 150 mg MK-4618 or matching placebo administered once daily for 28 consecutive days (Active : Placebo = 20 : 8)
Panel G = Daily oral doses of 200 mg MK-4618 or matching placebo administered once daily for 14 consecutive days (Active : Placebo = 6 : 2)
Panel H = Daily oral doses of 300 mg MK-4618 or matching placebo administered once daily for 14 consecutive days (Active : Placebo = 6 : 2)
Panel I = Daily oral doses of 400 mg MK-4618 or matching placebo administered once daily for 14 consecutive days (Active : Placebo = 6 : 2)
Panel J = Daily oral doses of 150 mg MK-4618 or matching placebo administered in the fed state once daily for 14 consecutive days (Active : Placebo = 12 : 4)
Panel K = Daily oral doses of 200 mg MK-4618 or matching placebo administered once daily for 7 consecutive days under fasting conditions (Active : Placebo = 8 : 4)
(5.3.3.1-2　Table 10-1 より)

2.7.6.2.5.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.2.5.2.2.1 Part 1 及び Part 4(若年男性)

外国人健康若年男性(各 6 例)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時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-18 に示した。

ビベグロン 25～400 mg 反復投与により投与 7 日目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 $AUC_{0\text{-}24}$ で 1.7～2.4、C_{max} で 1.22～1.96、C_{24} で 1.87～2.91 であった。投与 14 日目での $t_{1/2}$ は 57.93～94.41 時間、t_{max} は投与量及び投与日数によらず、1～3.5 時間であった。

ビベグロン投与 14 日目の $AUC_{0\text{-}24}$、C_{max} 及び C_{24} について、用量比例性を検討した結果を表 2.7.6.2-19 に示した。

ビベグロン 25～400 mg を 14 日間反復投与した時の投与量に対する $AUC_{0\text{-}24}$ 及び、C_{max} 及び C_{24} の傾きはそれぞれ 1.48、1.60 及び 1.25 であり、投与量比以上にビベグロンの曝露量が増加する傾向が認められた。

表 2.7.6.2-18　外国人健康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時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 1 及び 4、パネル A～D 及び G～I)(1/2)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 Day 1			MK-4618 Day 7			MK-4618 Day 14			MK-4618 Day 14 / MK-4618 Day 1		rMSE [†]
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	N [¶]	GM	90% CI	GMR	90% CI	
25 mg MK-4618 (Panel A – Young Male)												
AUC_{0-24} [‡] (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)	0.196
C_{max} [‡] (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)	0.302
C_{24} [‡] (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)	0.186
t_{max} [§] (h)	6	3.00	(2.00, 4.00)	6	2.00	(0.50, 4.00)	5	1.00	(0.50, 2.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ [‖] (h)							5	94.41	10.87			
50 mg MK-4618 (Panel B – Young Male)												
AUC_{0-24} [‡] (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)	0.196
C_{max} [‡] (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)	0.302
C_{24} [‡] (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)	0.186
t_{max} [§] (h)	6	1.00	(0.50, 4.00)	6	3.51	(1.00, 6.00)	6	2.50	(0.50, 6.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ [‖] (h)							6	77.59	10.74			
100 mg MK-4618 (Panel C – Young Male)												
AUC_{0-24} [‡] (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)	0.196
C_{max} [‡] (nmol/L)	6	228	(165, 316)	6	318	(230, 440)	6	337	(243, 467)	1.48	(1.11, 1.98)	0.302
C_{24} [‡] (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)	0.186
t_{max} [§] (h)	6	1.00	(1.00, 4.00)	6	1.00	(0.50, 6.00)	6	1.00	(0.50, 4.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ [‖] (h)							6	80.21	13.67			
150 mg MK-4618 (Panel D – Young Male)												
AUC_{0-24} [‡] (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)	0.196
C_{max} [‡] (nmol/L)	6	460	(332, 636)	6	606	(437, 839)	6	560	(404, 775)	1.22	(0.91, 1.63)	0.302
C_{24} [‡] (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)	0.186
t_{max} [§] (h)	6	1.00	(0.50, 2.00)	6	1.00	(0.50, 2.00)	6	1.50	(0.50, 4.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ [‖] (h)							6	79.60	11.34			

表 2.7.6.2-18　外国人健康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時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 1 及び 4、パネル A～D 及び G～I) (2/2)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 Day 1			MK-4618 Day 7			MK-4618 Day 14			MK-4618 Day 14 / MK-4618 Day 1		rMSE †
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	N ¶	GM	90% CI	GMR	90% CI	
200 mg MK-4618 (Panel G – Young Male)												
AUC_{0-24} ‡ (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)	0.196
C_{max} ‡ (nmol/L)	6	456	(329, 632)	6	947	(684, 1310)	5	603	(428, 849)	1.32	(0.97, 1.80)	0.302
C_{24} ‡ (nmol/L)	6	69.7	(55.6, 87.3)	6	164	(130, 205)	5	130	(103, 165)	1.87	(1.55, 2.26)	0.186
t_{max} § (h)	6	3.00	(2.00, 4.00)	6	1.50	(1.00, 3.00)	5	2.00	(1.00, 3.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ ‖ (h)							5	64.82	10.39			
300 mg MK-4618 (Panel H – Young Male)												
AUC_{0-24} ‡ (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)	0.196
C_{max} ‡ (nmol/L)	6	1040	(749, 1440)	6	1750	(1270, 2430)	6	1610	(1170, 2230)	1.56	(1.16, 2.08)	0.302
C_{24} ‡ (nmol/L)	6	98.0	(78.2, 123)	6	257	(205, 323)	6	285	(228, 357)	2.91	(2.43, 3.48)	0.186
t_{max} § (h)	6	1.50	(0.50, 3.00)	6	2.00	(0.50, 4.00)	6	2.00	(2.00, 3.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ ‖ (h)							6	57.93	19.55			
400 mg MK-4618 (Panel I – Young Male)												
AUC_{0-24} ‡ (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)	0.196
C_{max} ‡ (nmol/L)	6	1630	(1170, 2250)	6	3340	(2410, 4620)	6	3100	(2240, 4290)	1.90	(1.43, 2.55)	0.302
C_{24} ‡ (nmol/L)	6	154	(123, 193)	6	440	(351, 551)	6	410	(328, 514)	2.67	(2.23, 3.19)	0.186
t_{max} § (h)	6	1.50	(0.50, 3.00)	6	1.00	(0.50, 3.00)	6	1.50	(1.00, 3.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ ‖ (h)							6	59.15	9.84			

† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed-effects model.
rMSE*100% approximates the within-subject %CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least-squares mean and confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median and (Minimum, Maximum) reported for t_{max}.
‖ Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$.
¶ One (1) subject in Panel A and one subject in Panel G each terminated early and no parameters were reported for Day 14 for these subjects.
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval
(5.3.3.1-2　Table 11-1 を一部改変)

表 2.7.6.2-19　外国人健康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時のビベグロンの用量比例性の検討結果(002 試験)

MK-4618 Pharmacokinetics	Estimate of Slope	SE	95% CI for Slope †
$AUC_{0\text{-}24}$ (μmol·h/L)	1.48	0.06	(1.37, 1.59)
C_{max} (nmol/L)	1.60	0.08	(1.44, 1.76)
C_{24} (nmol/L)	1.25	0.05	(1.15, 1.36)

† Confidence interval that includes 1.0 is consistent with dose proportionality.
(5.3.3.1-2　Table 11-2 を一部改変)

2.7.6.2.5.2.2.2　Part 2(高齢男女)

外国人健康高齢男女(各 6 例)にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-20 に示した。

投与 1 日目に対する 14 日目の累積係数は $AUC_{0\text{-}24}$ で 2.82、C_{max} で 1.64、C_{24} で 3.83 であった。また、投与 14 日目での $t_{1/2}$ は 88.86 時間、t_{max} は投与日数によらず、1～1.5 時間であった。

表 2.7.6.2-20　外国人健康高齢男女にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 2、パネル E)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 Day 1			MK-4618 Day 7			MK-4618 Day 14			MK-4618 Day 14 / MK-4618 Day 1		rMSE †
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}24}$ ‡ (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)	0.196
C_{max} ‡ (nmol/L)	12	277	(220, 348)	12	408	(324, 514)	12	454	(361, 571)	1.64	(1.34, 2.01)	0.302
C_{24} ‡ (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)	0.186
t_{max} § (h)	12	1.00	(0.50, 6.00)	12	1.50	(0.50, 6.00)	12	1.01	(0.50, 6.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ ‖ (h)							12	88.86	11.97			

† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed-effects model. rMSE*100% approximates the within-subject %CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least-squares mean and confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median and (Minimum, Maximum) reported for t_{max}.
‖ Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$.
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval.
(5.3.3.1-2　Table 11-8 を一部改変)

2.7.6.2.5.2.2.3　Part 3(若年男性及び中年男女)

外国人健康若年男性(2 例)及び中年男女(各 9 例)にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-21 に示した。

投与 1 日目に対する 28 日目の累積係数は $AUC_{0\text{-}24}$ で 2.04、C_{max} で 1.48、C_{24} で 2.65 であった。また、投与 14 日目での $t_{1/2}$ は 77.32 時間、t_{max} は投与日数によらず、1～2 時間であった。

表 2.7.6.2-21　外国人健康若年男性及び中年男女にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 3、パネル F)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 Day 1			MK-4618 Day 14			MK-4618 Day 28			MK-4618 Day 28 / MK-4618 Day 1		
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	N ¶	GM	90% CI	GMR	90% CI	rMSE †
AUC_{0-24} ‡ (µmol•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)	0.257
C_{max} ‡ (nmol/L)	20	397	(341, 461)	20	613	(528, 713)	18	588	(502, 689)	1.48	(1.21, 1.81)	0.364
C_{24} ‡ (nmol/L)	20	40.9	(37.1, 45.2)	20	117	(106, 130)	18	108	(97.7, 120)	2.65	(2.38, 2.95)	0.196
t_{max} § (h)	20	2.00	(0.50, 4.00)	20	2.00	(0.50, 4.00)	18	1.01	(0.50, 6.00)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ ‖ (h)							18	77.32	19.41			

† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed-effects model. rMSE*100% approximates the within-subject %CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least-squares mean and confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median and (Minimum, Maximum) reported for t_{max}.
‖ Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$.
¶ Two (2) subjects terminated early and each had no parameters for Day 28.
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval
(5.3.3.1-2　Table 11-12 を一部改変)

2.7.6.2.5.2.2.4　Part 5(中年及び高齢女性)

外国人健康中年女性(6 例)及び高齢女性(6 例)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時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-22 に示した。

投与 1 日目に対する 14 日目の累積係数は AUC_{0-24} で 3.12、C_{max} で 1.99、C_{24} で 3.23 であった。また、投与 14 日目での $t_{1/2}$ は 79.85 時間、t_{max} は定常状態(14 日目)で 6.00 時間であった。

表 2.7.6.2-22　外国人健康中年女性及び高齢女性にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回 14 日間、食後反復経口投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 5、パネル J)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 Day 1			MK-4618 Day 7			MK-4618 Day 14			MK-4618 Day 14 / MK-4618 Day 1		
	N	GM	90% CI	N	GM	90% CI	N ¶	GM	90% CI	GMR	90% CI	rMSE †
AUC_{0-24} ‡ (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)	0.177
C_{max} ‡ (nmol/L)	12	213	(165, 276)	12	452	(349, 584)	11	425	(326, 555)	1.99	(1.49, 2.67)	0.405
C_{24} ‡ (nmol/L)	12	44.3	(39.5, 49.8)	12	147	(131, 165)	11	143	(127, 161)	3.23	(2.95, 3.53)	0.123
t_{max} § (h)	12	3.00	(0.50, 6.00)	12	4.00	(1.00, 8.00)	11	6.00	(3.00, 6.07)			
Apparent Terminal $t_{1/2}$ ‖ (h)							11	79.85	12.20			

† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed-effects model.
‡ Back-transformed least-squares mean and confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median and (Minimum, Maximum) reported for t_{max}.
‖ Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$.
¶ One (1) subject terminated early and had no parameters for Day 14.
GM = Geometric least-squares mean; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = Confidence interval
(5.3.3.1-2　Table 11-15 を一部改変)

2.7.6.2.5.2.2.5　Part 6(高齢女性)

外国人健康高齢女性(8 例)にビベグロン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-23 に示した。

投与 7 日目での $t_{1/2}$ は 66.96 時間、t_{max} は定常状態(7 日目)で 2.02 時間であった。

表 2.7.6.2-23　外国人健康高齢女性にビベグロン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ(002 試験 Part 6、パネル K)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 Day 7		
	N	GM	90% CI
$AUC_{0\text{-}24}$ ‡ (μmol•h/L)	8	12.2	(9.59, 15.5)
C_{max} ‡ (nmol/L)	8	1400	(967, 2040)
C_{24} ‡ (nmol/L)	8	190	(166, 218)
t_{max} § (h)	8	2.02	(1.00, 4.02)
Apparent Terminal $t_{1/2}$ ‖ (h)	8	66.96	8.23

Panel K: Daily oral doses of 200 mg MK-4618 administered for 7 consecutive days under fasting conditions.
‡ Back-transformed mean and confidence interval performed on natural log-transformed values.
§ Median and (Minimum, Maximum) reported for t_{max}.
‖ Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$.
GM = Geometric mean; GMR = Geometric mean ratio; CI = Confidence interval
(5.3.3.1-2　Table 11-17 を一部改変)

2.7.6.2.5.2.3　薬力学(MA_4 心拍数)の結果

外国人健康若年男性にビベグロン 25～400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した時の最大 MA_4 心拍数の解析結果の要約を表 2.7.6.2-24、健康高齢男女にビベグロン 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した時の最大 MA_4 心拍数の解析結果の要約を表 2.7.6.2-25、健康中年及び高齢女性にビベグロン 150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、14 日間食後反復経口投与した時の最大 MA_4 心拍数の解析結果の要約を表 2.7.6.2-26、健康高齢女性にビベグロン 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した時の最大 MA_4 心拍数の解析結果の要約を表 2.7.6.2-27 に示した。

若年男性において、ビベグロンの用量増加に伴い、最大 MA_4 心拍数が増加する傾向が認められたが、ビベグロン 200 mg 以下の用量では、プラセボと比較して最大 MA_4 心拍数のベースラインからの変化量に臨床的に意味のある差(プラセボとの差の 90%信頼区間の上限が 10 bpm 以上)は認められなかった。また、健康高齢男女にビベグロン 100 mg を 14 日間投与した場合、健康中年及び高齢女性にビベグロン 150 mg を食後に 14 日間投与した場合及び健康高齢女性にビベグロン 200 mg を 7 日間投与した場合のいずれの場合も、プラセボと比較して最大 MA_4 心拍数のベースラインからの変化量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.2-24　外国人健康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時の MA_4 のベースラインからの最大変化量に対するプラセボ投与との差
(002 試験 Part 1 及び 4、パネル A～D 及び G～I)

Panel	Dose (mg)	N ‡	Maximum MA_4 HR §	Difference From Placebo ‖
A	25	5	1.47 (-3.24, 6.17)	-1.60 (-7.09, 3.88)
B	50	6	1.50 (-2.79, 5.79)	-1.57 (-6.70, 3.56)
C	100	6	3.28 (-1.02, 7.57)	0.21 (-4.93, 5.34)
D	150	6	3.17 (-1.13, 7.46)	0.10 (-5.04, 5.23)
G	200	5	5.67 (0.96, 10.37)	2.60 (-2.89, 8.08)
H	300	6	9.06 (4.76, 13.35)	5.98 (0.85, 11.12)
I	400	6	10.33 (6.04, 14.63)	7.26 (2.13, 12.39)
All	Placebo	14	3.07 (0.26, 5.88)	
rMSE †	6.314			

† rMSE = Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear fixed-effects model.
‡ One (1) subject each in Panels A and G discontinued and had no available data at Day 14.
§ Least-square mean and corresponding 90% confidence interval.
|| Difference of least-square means (Active - Placebo) and corresponding 90% confidence interval calculated from the linear fixed-effects model.
(5.3.3.1-2　Table 11-7 より)

表 2.7.6.2-25　外国人健康高齢男女にビベグロン 100 mg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した時の MA_4 のベースラインからの最大変化量に対するプラセボ投与との差
(002 試験 Part 2、パネル E)

Panel	Dose (mg)	N	Maximum MA_4 HR ‡	Difference From Placebo §
E	100	12	0.81 (-2.23, 3.84)	2.22 (-3.85, 8.30)
E	Placebo	4	-1.42 (-6.68, 3.84)	
rMSE †	6.314			

† rMSE = Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear fixed-effects model.
‡ Least-square mean and corresponding 90% confidence interval.
§ Difference of least-square means (Active - Placebo) and corresponding 90% confidence interval calculated from the linear fixed-effects model.
(5.3.3.1-2　Table 11-11 より)

表 2.7.6.2-26　外国人健康中年及び高齢女性にビベグロン 150 mg を 1 日 1 回、14 日間食後反復経口投与した時の MA_4 のベースラインからの最大変化量に対するプラセボ投与との差(002 試験 Part 5、パネル J)

Panel	Dose (mg)	N ‡	Maximum MA_4 HR §	Difference From Placebo ‖
J	150	11	10.30 (7.13, 13.47)	1.64 (-4.51, 7.78)
J	Placebo	4	8.67 (3.41, 13.93)	
rMSE †	6.314			

† rMSE = Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear fixed-effects model.
‡ One (1) subject discontinued and had no available data at Day 14.
§ Least-square mean and corresponding 90% confidence interval.
|| Difference of least-square means (Active - Placebo) and corresponding 90% confidence interval calculated from the linear fixed-effects model.
(5.3.3.1-2　Table 11-16 より)

表 2.7.6.2-27　外国人健康高齢女性にビベグロン 200 mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した時の MA_4 のベースラインからの最大変化量に対するプラセボ投与との差
(002 試験 Part 6、パネル K)

Panel	Dose (mg)	N	Maximum MA_4 HR ‡	Difference From Placebo §
J (Day 1)	200	8	3.54 (0.65, 6.43)	-0.54 (-5.55, 4.46)
J (Day 1)	Placebo	4	4.083 (-0.004, 8.171)	
J (Day 7)	200	8	6.06 (3.17, 8.95)	4.06 (-0.94, 9.07)
J (Day 7)	Placebo	4	2.00 (-2.09, 6.09)	
rMSE †	4.740			

† rMSE = Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed-effects model.
‡ Least-square mean and corresponding 90% confidence interval.
§ Difference of least-square means (Active - Placebo) and corresponding 90% confidence interval.
(5.3.3.1-2　Table 11-18 を一部改変)

2.7.6.2.5.2.4　安全性の結果

本試験において、健康若年男性並びに健康中年及び高齢男女に各用量のビベグロンを反復経口投与した時の忍容性は良好であった。また、本試験では死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止例が 4 例報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

本試験で治験薬投与後に発現した有害事象の大部分が治験責任医師により軽度と判断された。Part 1(健康若年男性)のビベグロン 50 mg 投与時に重症度が高度の有害事象(失神寸前の状態)が 1 例発現し、治験責任医師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。起立性の有害事象(体位性めまい、起立性低血圧)を発現した被験者の割合はビベグロン 150 mg 以上の用量で増加傾向を示したものの、本試験で報告されたその他の有害事象の発現頻度及び程度に用量依存的な傾向は認められなかった。

ビベグロン反復投与により、心拍数及び QRS 間隔に明らかな用量依存的な変化は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び他の心電図パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

Part 1 及び Part 4(若年男性)

56 例中 41 例に有害事象が報告された。Part 1 及び Part 4 で発現した全有害事象の発現割合は、Part 1 がビベグロン投与 70.8%(17/24 例)、プラセボ投与 75.0%(6/8 例)、Part 4 がビベグロン投与 88.9%(16/18 例)、プラセボ投与 33.3%(2/6 例)であった。このうち、治験責任医師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 56 例中 20 例であった[Part 1：ビベグロン投与 29.2%(7/24 例)、プラセボ投与 12.5%(1/8 例)、Part 4：ビベグロン投与 61.1%(11/18 例)、プラセボ投与 16.7%(1/6 例)]。

Part 1 及び Part 4 全体で比較的よくみられた有害事象は頭痛 25.0%(14/56 例)、腹痛 14.3%(8/56 例)、鼻咽頭炎 14.3%(8/56 例)、下痢 10.7%(6/56 例)、適用部位皮膚炎 8.9%(5/56 例)であった。最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛 14.3%(8/56 例)であった。

Part 1 及び Part 4 で報告された有害事象の大部分は軽度であった。高度の有害事象としてビベグロン 50 mg 投与後に失神寸前の状態が 1 例、中等度の有害事象としてビベグロン 200 mg 投与後に起立性低血圧及び体位性めまいが各 1 例報告された。これら 3 件の有害事象はいずれも治験責任医師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。その他、中等度の有害事象としてビベグロン 25 mg 投与後に胸部不快感が 1 例、ビベグロン 300 mg 投与後に背部痛及び胃腸炎が各 1 例報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

Part 2 及び Part 6(高齢男女)

29 例中 19 例に有害事象が報告された。Part 2 及び Part 6 で発現した全有害事象の発現割合は、Part 2 がビベグロン投与 76.9%(10/13 例)、プラセボ投与 75.0%(3/4 例)、Part 6 がビベグロン投与 50.0%(4/8 例)、プラセボ投与 50.0%(2/4 例)であった。このうち、治験責任医師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 29 例中 3 例であった[Part 2：ビベグロン投与 15.4%(2/13 例)、プラセボ投与 0.0%(0/8 例)、Part 6：ビベグロン投与 12.5%(1/8 例)、プラセボ投与 0.0%(0/4 例)]。

Part 2 及び Part 6 全体で比較的よくみられた有害事象は頭痛 27.6%(8/29 例)、霧視 10.3%(3/29 例)であった。治験責任医師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有害事象はいずれも 1 又は 2 例であった。

Part 2 及び Part 6 で報告された有害事象の大部分は軽度であった。中等度の有害事象としてビベグロン 200 mg 投与後に背部痛 1 例、プラセボ投与後に頭痛 1 例がそれぞれ報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

Part 3(若年男性及び中年男女)

28 例中 21 例に有害事象が報告された。Part 3 で発現した全有害事象の発現割合はビベグロン投与 70.0%(14/20 例)、プラセボ投与 87.5%(7/8 例)であった。このうち、治験責任医師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 28 例中 14 例であった[ビベグロン投与 50.0%(10/20 例)、プラセボ投与 50.0%(4/8 例)]。

Part 3 全体で比較的よくみられた有害事象は頭痛 39.3%(11/28 例)、潮紅 14.3%(4/28 例)、浮動性めまい 11.7%(3/28 例)、疲労 11.7%(3/28 例)であった。このうち、多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛 25.0%(7/28 例)、潮紅 14.3%(4/28 例)であった。

Part 3 で報告された有害事象の大部分は軽度であった。中等度の有害事象としてビベグロン 150 mg 投与後に頭痛、不整脈及び失神寸前の状態が各 1 例、プラセボ投与後に頭痛及び片頭痛が各 1 例それぞれ報告された。このうち、治験薬との因果関係は否定できないと判断された有害事象はプラセボ投与時の頭痛及び片頭痛のみであった。

Part 5(中年及び高齢女性、摂食後)

16 例中 14 例に有害事象が報告された。Part 5 で発現した全有害事象の発現割合はビベグロン投与 91.7%(11/12 例)、プラセボ投与 75.0%(3/4 例)であった。このうち、治験責任医師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 14 例中 12 例であった[ビベグロン投与 75.0%(9/12 例)、プラセボ投与 75.0%(3/4 例)]。

Part 5 全体で比較的よくみられた有害事象は潮紅 43.8%(7/16 例)、眼乾燥 31.3%(5/16 例)、頭痛 25.0%(4/16 例)、適用部位皮膚炎 25.0%(4/16 例)、多汗症 25.0%(4/16 例)、落ち着きのなさ 18.8%(3/16 例)、食欲減退 12.5%(2/16 例)、不眠症 12.5%(2/16 例)、悪心 12.5%(2/16 例)、頸部痛 12.5%(2/16 例)であった。多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は潮紅 43.8%(7/16 例)、眼乾燥 31.3%(5/16 例)、多汗症 25.0%(4/16 例)、落ち着きのなさ 18.8%(3/16 例)、頭痛 12.5%(2/16 例)、食欲減退 12.5%(2/16 例)であった。

Part 5 で発現した有害事象はすべて軽度であった。

2.7.6.2.5.3　結論

- 外国人健康若年男性(25～400 mg、14 日間投与)、健康高齢男女(100 mg、14 日間投与)、健康若年男性及び健康中年男女(150 mg、28 日間投与)、健康中年及び高齢女性(150 mg、14 日間投与、食後)及び健康高齢女性(200 mg、7 日間投与)にビベグロンを反復経口投与した時の忍容性は良好であった。
- 本試験で検討したビベグロンの用量及び対象集団において、ビベグロン反復経口投与した時の累積係数は $AUC_{0\text{-}24}$ が約 1.7～3.1、C_{max} が約 1.2～2.0、C_{24} が約 1.9～3.8 であった。
- 健康若年男性にビベグロン 25～400 mg を 14 日間反復投与した時、投与量比以上にビベグロンの曝露量が増加する傾向が認められた。
- 本試験で検討した対象集団に 200 mg 以下のビベグロンを反復経口投与したした場合、最高 MA_4 心拍数のベースラインからの変化量に対して、ビベグロン投与とプラセボ投与との間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.2.6　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)

2.7.6.2.6.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-28 に示した。

表 2.7.6.2-28　試験方法の概略(003 試験)

項目	内容
試験の標題	A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-4618 in Japanese Subjects
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	主要目的： - 日本人健康男性にビベグロンを単回用量漸増経口投与した時の安全性を検討する。 - 日本人健康男性にビベグロンを空腹時に単回経口投与した時の予備的な血漿中薬物動態データを獲得する。 副次的目的： - 日本人健康男性にビベグロンを単回経口投与した時の血漿中薬物動態に対する食事の影響を検討する。 - 日本人健康男性にビベグロンを単回経口投与した時の安静時最大心拍数への影響を検討する。
試験方法	本試験は日本人健康若年男性を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験として実施した。 2 つのパネル(A 及び B)に被験者各 8 例を組み入れた。各パネルの被験者をそれぞれビベグロン投与 6 例、プラセボ投与 2 例のいずれかに無作為に割り当て、3 期にわたり治験薬を単回経口投与した。各パネルの第 I 期と第 II 期の間に 15 日間、第 II 期と第 III 期の間に 19 日間の休薬期間を設定した。また、パネル A、B 間で少なくとも 72 時間の間隔を設定した。 各被験者の試験期間は約 52 日間であった。 各期の投与群は以下の通りである。

	パネル A	パネル B
第 I 期	ビベグロン 10 mg 又はプラセボ	ビベグロン 50 mg 又はプラセボ
第 II 期	ビベグロン 100 mg 又はプラセボ	ビベグロン 200 mg 又はプラセボ
第 III 期	ビベグロン 300 mg 又はプラセボ	ビベグロン 50 mg 又はプラセボ*
空腹時投与(ただし、*は食後投与)		

被験者数(計画時)	16 例
主な組み入れ基準	スクリーニング検査時の年齢が 18～45 歳、BMI が 18.5～30.0 kg/m^2 である日本人男性
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号	被験薬：

用量及び投与方法	ロット番号
ビベグロン 10 mg カプセル 1 又は 5 カプセルを経口投与	WL00035568 WL00037238

	ビベグロン 100 mg カプセル 1、2 又は 3 カプセルを経口投与	WL00035569 WL00037239
	対照薬：	
	用量及び投与方法	ロット番号
	ビベグロン 10 mg プラセボカプセル 1 又は 5 カプセルを経口投与	WL00031225
	ビベグロン 100 mg プラセボカプセル 1、2 又は 3 カプセルを経口投与	WL00031582
評価項目	主要評価項目： - 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図 - 薬物動態パラメータ(AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$) 副次的評価項目： - ビベグロン空腹時投与及び食後投与時の血漿中ビベグロン濃度及び薬物動態パラメータの比較 - ビベグロン単回経口投与後の安静時最大 MA_4 心拍数の変化(投与後 4 時間までの安静時心拍数のベースラインからの変化量の最大移動平均)	
統計手法	安全性： - 投与群別にバイタルサイン(血圧、心拍数)の要約統計量を算出した。その他の安全性項目については要約統計量を算出しなかった。 - 処置、パネル及び時期を固定効果、パネル内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、投与後 4 時間までの安静時心拍数のベースラインからの変化量の最大移動平均(MA_{4max})及び 95%信頼区間を算出した。また、同様の線形混合効果モデルを用いて、ビベグロンの各用量とプラセボとの MA_{4max} の差及び 90%信頼区間を算出した。 薬物動態： - 日本人健康若年男性に各用量のビベグロンを空腹時投与した時の自然対数変換した AUC_{inf}、AUC_{0-24} 及び C_{max} ついて、処置を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析を行った。 - 日本人健康若年男性における食事の影響を検討するために、個々の AUC_{inf} 及び C_{max} を自然対数変換後、処置(空腹時及び摂食後ビベグロン 50 mg 投与)を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いた解析を行った。これらのパラメータについて、幾何平均比(食後/空腹時)とその 90%信頼区間を算出した。	

2.7.6.2.6.2　試験成績

2.7.6.2.6.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者 16 例が組み入れられ、治験薬が投与された。第 II 期終了後に 3 例の被験者が有害事象の発現以外の理由で試験中止となったため、第 III 期開始時に新たに 3 例の被験者を追加した。19 例全例を安全性解析対象集団並びに薬物動態及び薬力学評価のための治験実施計画書に適合した解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.6.2.2　人口統計学的及び他の基準との特性

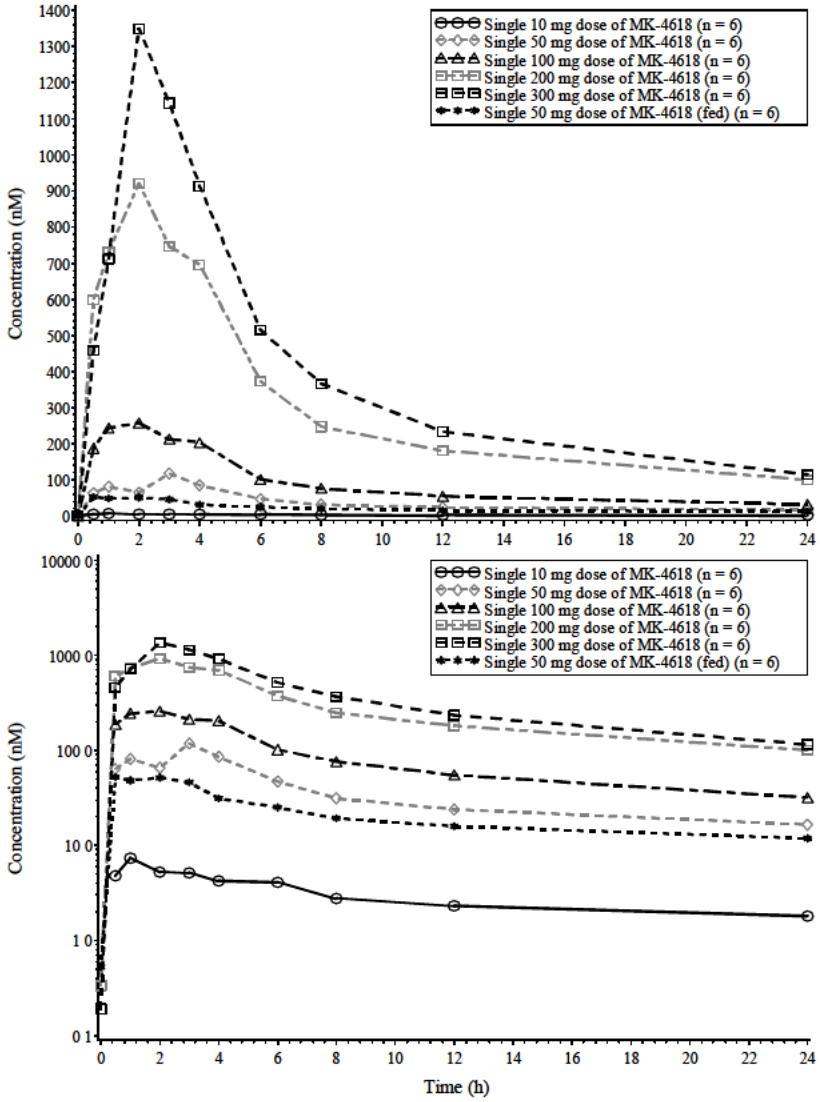
安全性解析対象集団19例はいずれも日本人男性であり、年齢の平均値(範囲)は31歳(21～44歳)、身長、体重及びBMIの平均値はそれぞれ172.8 cm、71.4 kg及び23.9 kg/m^{2}であった。

2.7.6.2.6.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.6.2.3.1　ビベグロンの血漿中薬物動態

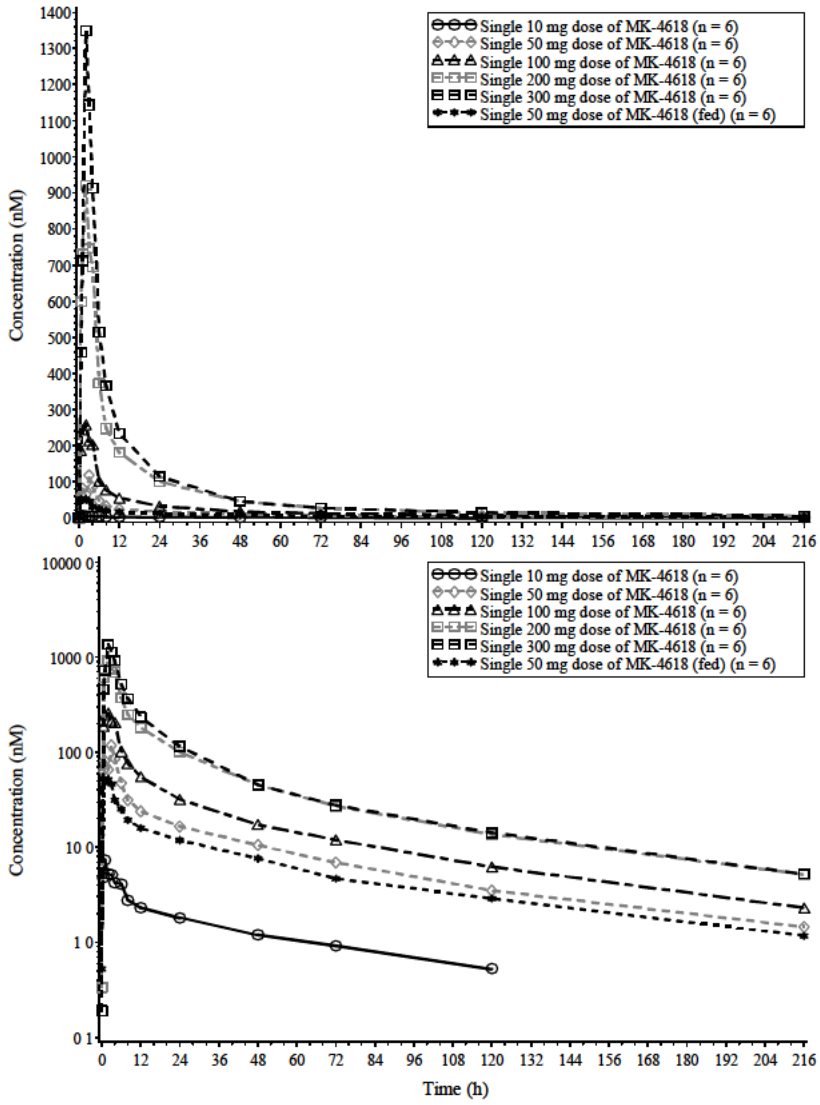
日本人健康若年男性にビベグロン 10～300 mg を単回経口投与後の血漿中ビベグロン濃度推移を図 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-3、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-29 及び表 2.7.6.2-30 に示した。ビベグロン 10、50、100、200 及び 300 mg を空腹時経口投与により、血漿中ビベグロンは t_{max} 1.00～3.00 時間でそれぞれ 6.59、133、363、1080 及び 1550 nmol/L の C_{max} に達し、58.9～64.0 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{inf} はそれぞれ 0.209、1.93、3.94、11.3 及び 13.5 μmol·h/L であった。

図 2.7.6.2-2　日本人健康若年男性にビベグロン 10～300 mg を空腹時及び食後に単回投与した時のビベグロンの平均血漿中濃度：投与後 24 時間(003 試験)



上：通常プロット、下：片対数プロット
(5.3.3.1-3　Figure 11-1 より)

図 2.7.6.2-3　日本人健康若年男性にビベグロン 10～300 mg を空腹時及び食後に単回投与した時のビベグロンの平均血漿中濃度：投与後 216 時間(003 試験)



上：通常プロット、下：片対数プロット
(5.3.3.1-3　Figure 11-2 より)

表 2.7.6.2-29　血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータ：幾何平均(95%信頼区間)(003 試験)

Dose (mg)	Study	Population	N	AUC_{inf} (μmol·h/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)
10	PN003	Japanese	6	0.209 (0.166 - 0.264)	0.0657 (0.0503 - 0.0858)	6.59 (4.25 - 10.2)
50	PN003	Japanese	6	1.93 (1.53 - 2.44)	0.835 (0.639 - 1.09)	133 (86.1 - 206)
50 (Fed)	PN003	Japanese	6	1.27 (1.01 - 1.61)	0.466 (0.357 - 0.610)	63.3 (40.9 - 98.0)
100	PN003	Japanese	6	3.94 (3.12 - 4.97)	2.03 (1.55 - 2.65)	363 (234 - 563)
200	PN003	Japanese	6	11.3 (8.93 - 14.2)	6.67 (5.10 - 8.72)	1080 (697 - 1670)
300	PN003	Japanese	6	13.5 (10.7 - 17.0)	8.32 (6.37 - 10.9)	1550 (1000 - 2400)

GM and 95%CI estimated based on the least-squares means from a linear mixed model with treatment as fixed effect and subject as random effect.
(5.3.3.1-3　Table 11-1 を一部改変)

表 2.7.6.2-30　血漿中ビベグロンの t_{max} 及び $t_{1/2}$ の要約統計量(003 試験)

Dose (mg)	Study	Population	N	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
10	PN003	Japanese	6	1.00 (1.00 - 4.00)	60.5 (40.8)
50	PN003	Japanese	6	3.00 (0.800 - 3.00)	64.0 (12.6)
50 (Fed)	PN003	Japanese	6	1.50 (0.500 - 3.00)	69.9 (10.0)
100	PN003	Japanese	6	2.50 (0.500 - 4.00)	58.9 (21.3)
200	PN003	Japanese	6	2.00 (0.500 - 4.00)	59.1 (16.7)
300	PN003	Japanese	6	2.00 (1.00 - 4.00)	60.7 (15.7)

Statistics for t_{max} are Median (Min - Max)
Statistics for $t_{1/2}$ are Geometric Mean (CV%)
Geometric Mean is calculated based on the arithmetic mean across subjects within dose of the natural log-scale parameter.
CV% = 100*sqrt(exp(s^2)-1), where s^2 is the observed between-subjects variance on the natural log-scale.
(5.3.3.1-3　Table 11-2 を一部改変)

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 の範囲で混合効果モデルにより用量比例性を解析した結果を表 2.7.6.2-31 に示した。

線形回帰分析により見積もられた直線の傾きはそれぞれ $lnAUC_{inf}$ が 1.252、lnC_{max} が 1.632 であり、日本人被験者において、ビベグロン 10～300 mg 経口投与により、AUC_{inf} 及び C_{max} が投与量比以上に増加する傾向が認められた。

表 2.7.6.2-31　日本人被験者の血漿中ビベグロン濃度データに基づく、対数変換した用量と PK パラメータとの線形回帰分析(003 試験)

Parameter	N	Trt	Estimate	95% CI for Estimate	Prob Estimate = 0
$ln(AUC_{inf})$	30	ln(dose)	1.252	1.172 , 1.333	<.0001
$ln(C_{max})$	30	ln(dose)	1.632	1.483 , 1.781	<.0001

A model with subject as a random effect and ln(dose) as a covariate was used to estimate the slope associated with ln(dose). A plot of the observed PK data versus dose was provided along with an overall estimated regression line and a 95% Scheffé confidence band.
(5.3.3.1-3　Table 11-5 を一部改変)

2.7.6.2.6.2.3.2　ビベグロンの血漿中薬物動態に対する食事の影響

日本人被験者にビベグロン 50 mg を単回投与した時の血漿中ビベグロン濃度に及ぼす食事の影響の要約を表 2.7.6.2-32 に示した。

食後投与時の AUC_{inf} 及び C_{max} は空腹時投与と比較してそれぞれ平均で35%及び53%低かった。

表 2.7.6.2-32　血漿中ビベグロン濃度に基づく食事の影響の要約(003 試験)

	Single 50 mg dose of MK-4618 (fasting)			Single 50 mg dose of MK-4618 (fed)			Fed/Fasting		
PK Parameter‡	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI for GMR	Intra-Sbj % CV†
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

† Estimated based on the residual variance as: CV(%) = 100*sqrt[exp(σ^2) - 1]
‡ Back-transformed least-squares mean and confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least squares mean ratio between treatments
(5.3.3.1-3　Table 11-7 を一部改変)

2.7.6.2.6.2.4　安全性の結果

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.2-33、器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-34 及び表 2.7.6.2-35 に示した。

本試験では、19 例中 7 例 9 件の有害事象が報告された。このうち、重症度が中等度と判断された有害事象は 1 件、残り 8 件はすべて軽度と判断された。9 件の有害事象のうち 1 件はプラセボ投与時に発現した事象であった。9 件のうち 6 件の有害事象は治験薬との因果関係はなしと判断された。本試験にて 2 例以上で認められた有害事象は頭痛、上気道感染及び起立性低血圧(各 2 例)であった。ビベグロン 10 mg、50 mg (空腹時)、200 mg 及び 300 mg 投与時に有害事象の発現が認められたが、用量増加に伴う発現割合の増加はみられなかった。

本試験では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。また、被験者の安全性及び試験結果の整合性に大きな影響を及ぼすような有害事象は認められなかった。

ビベグロン単回投与により、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-33　有害事象の概要(003 試験)

		MK-4618 Treatment Group									Total
		10 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	50 mg (fed)	MK-Total	Placebo	Placebo Fed	
Severity	Mild	1	4	0	1	1	0	7	1	0	8
	Moderate	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Relationship to Study Drug	Related	0	0	0	1	1	0	2	1	0	3
	Not Related	1	5	0	0	0	0	6	0	0	6
Action Taken	No Action With Test Drug	1	5	0	1	1	0	8	1	0	9

(5.3.3.1-3　Table 12-1 を一部改変)

表 2.7.6.2-34　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(003 試験)

	MK-4618 by Treatment Group									
System Organ Class Term Preferred Term	10 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	50 mg (fed) (N=6)	MK-Total (N=18)	Placebo (N=10)	PlaceboFed (N=2)	Total (N=19)
Subjects with One or More Adverse Events	1 (16.7%)	3 (50.0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	6 (33.3%)	1 (10.0%)	0 (0%)	7 (36.8%)
Subjects with No Adverse Events	5 (83.3%)	3 (50.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	12 (66.7%)	9 (90.0%)	2 (100.0%)	12 (63.2%)
心臓障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
起立性頻脈症候群	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
感染症および寄生虫症	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10.5%)
上気道感染	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10.5%)
神経系障害	0 (0%)	3 (50.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (15.8%)
頭痛	0 (0%)	2 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10.5%)
失神	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
鼻漏	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
血管障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (10.0%)	0 (0%)	2 (10.5%)
起立性低血圧	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (10.0%)	0 (0%)	2 (10.5%)

Although a subject may have had 2 or more clinical adverse experiences, the subject is counted only once within a category.
The same subject may appear in different categories.
Adverse experience terms are from MedDRA Version 17.1.
The clinical adverse experiences were organized based on the onset date/time in respect to study phases.
(5.3.3.1-3　Table 12-2 を一部改変)

表 2.7.6.2-35　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(003 試験)

	MK-4618 by Treatment Group									
System Organ Class Term Preferred Term	10 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=6)	200 mg (N=6)	300 mg (N=6)	50 mg (fed) (N=6)	MK-Total (N=18)	Placebo (N=10)	PlaceboFed (N=2)	Total (N=19)
Subjects with One or More Drug-Related Adverse Events	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	2 (11.1%)	1 (10.0%)	0 (0%)	3 (15.8%)
Subjects with No Drug-Related Adverse Events	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	16 (88.9%)	9 (90.0%)	2 (100.0%)	16 (84.2%)
心臓障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
起立性頻脈症候群	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (5.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
血管障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (10.0%)	0 (0%)	2 (10.5%)
起立性低血圧	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.6%)	1 (10.0%)	0 (0%)	2 (10.5%)

Although a subject may have had 2 or more clinical adverse experiences, the subject is counted only once within a category.
The same subject may appear in different categories.
Adverse experience terms are from MedDRA Version 17.1.
The clinical adverse experiences were organized based on the onset date/time in respect to study phases.
(5.3.3.1-3　Table 12-3 を一部改変)

心拍数の変動

日本人被験者にビベグロン 10～300 mg を単回投与した時の MA_{4max}(最小二乗平均及び 95%信頼区間)を表 2.7.6.2-36、MA_{4max} のプラセボとの差(最小二乗平均及び 90%信頼区間)を表 2.7.6.2-37 に示した。

ビベグロン 10 mg 群を除くすべての空腹時投与群(プラセボ群を含む)で MA_{4max} はベースラインから有意に増加したものの、いずれの用量もビベグロン投与群とプラセボ群との差に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-36　日本人被験者にビベグロン 10～300 mg を単回投与した時の MA_{4max}(003 試験)

Dose (mg)	N	LSMean	95% CI for LSMean	Prob LSMean = 0	Significantly Different from 0 (a = 0.05)
Placebo	10	6.00	2.688 , 9.303	0.0007	Yes
10	6	4.08	-0.808 , 8.959	0.0991	No
50	6	8.73	3.855 , 13.603	0.0009	Yes
50 (Fed)	6	8.38	3.337 , 13.422	0.0018	Yes
100	6	9.74	4.861 , 14.628	0.0003	Yes
200	6	8.62	3.792 , 13.458	0.0009	Yes
300	6	9.71	4.897 , 14.525	0.0002	Yes

MA_{4max} = Maximum values for the moving average (MA_4) of the change from baseline in the heart rate.
MA_4 was calculated over subsets of 3 consecutive heart rate values accross the first 4 hours post-dose.
LSMean = Least-squares means calculated from a linear model with Panel and Dose as fixed effect and Subject-within-Panel as random effect.
(5.3.3.1-3　Table 12-4 を一部改変)

表 2.7.6.2-37　日本人被験者にビベグロン 10～300 mg を単回投与した時の MA_{4max} のプラセボとの差(003 試験)

Dose (mg)	N	LSMean Difference	90% CI for LSMean Difference	Prob LSMean Difference = 0	Significantly Different from 0 (a = 0.05)
10	6	-1.92	-6.173 , 2.332	0.4483	No
50	6	2.73	-2.107 , 7.573	0.3447	No
50 (Fed)	6	2.38	-2.677 , 7.445	0.4303	No
100	6	3.75	-0.503 , 8.001	0.1447	No
200	6	2.63	-2.162 , 7.421	0.3580	No
300	6	3.71	-0.432 , 7.862	0.1386	No

MA_{4max} = Maximum values for the moving average (MA_4) of the change from baseline in the heart rate
MA_4 was calculated over subsets of 3 consecutive heart rate values accross the first 4 hours post-dose.
LSMean Difference = Difference between the Least-squares means and Placebo calculated from a linear model with Panel and Dose as fixed effect and Subject-within-Panel as random effect
(5.3.3.1-3　Table 12-5 を一部改変)

2.7.6.2.6.3 結論

- 本試験に参加した日本人健康被験者における治験薬の忍容性は概ね良好であった。
- 日本人被験者において、ビベグロン投与後 4 時間にわたる心拍数の移動平均の最大値の増加の程度はプラセボを上回らなかった。
- 日本人被験者において、ビベグロン 10～300 mg 経口投与により、用量の増加に伴い AUC_{inf} 及び C_{max} が投与量比以上に上昇する傾向が認められた。
- 食後の AUC_{inf} 及び C_{max} は空腹時と比較してそれぞれ平均で 35%及び 53%低下した。

2.7.6.2.7　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)

2.7.6.2.7.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-38 に示した。

表 2.7.6.2-38　試験方法の概略(009 試験)

項目	内容
試験の標題	A Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-4618 in Healthy Japanese Subjects
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	Part 1： 主要目的： - 日本人健康成人男性にビベグロンを反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 副次的目的： - 日本人健康成人男性にビベグロンを空腹時に反復経口投与した時の定常状態での予備的な血漿中薬物動態データを獲得する。 - 日本人健康成人男性にビベグロンを反復経口投与した時の心拍数及び血圧への影響を検討する。 Part 2： 主要目的： - 日本人健康高齢男女にビベグロンを反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 副次的目的： - 日本人健康高齢男女にビベグロンを空腹時に反復経口投与した時の定常状態での予備的な血漿中薬物動態データを獲得する。 - 日本人健康高齢男女にビベグロンを反復経口投与した時の心拍数及び血圧への影響を検討する。
試験方法	本試験は 2 パート構成の試験であった。 Part 1 は日本人健康若年男性を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増反復投与試験として実施した。 3 つのパネル(A、B 及び C)に被験者各 8 例を組み入れた。各パネルの被験者をそれぞれビベグロン投与 6 例、プラセボ投与 2 例のいずれかに無作為に割り当て、14 日間連日空腹時経口投与した。 Part 2 は日本人健康高齢男女を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験として実施した。 1 つのパネル(D)に被験者 16 例(男女各 8 例)を組み入れた。被験者をそれぞれビベグロン投与 12 例、プラセボ投与 4 例のいずれかに無作為に割り当て、14 日間連日空腹時経口投与した。 各被験者の試験期間は約 7 週間であった。 各パネルの投与群は以下の通りである。

<table>
<tr><td></td><td>パネル A
(Part 1)</td><td>パネル B
(Part 1)</td><td>パネル C
(Part 1)</td><td>パネル D
(Part 2)</td></tr>
<tr><td></td><td>ビベグロン 50 mg 又はプラセボ</td><td>ビベグロン 100 mg 又はプラセボ</td><td>ビベグロン 200 mg 又はプラセボ</td><td>ビベグロン 100 mg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td colspan="4">40 例</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="4">Part 1：
　スクリーニング検査時の年齢が 18～45 歳、BMI が 18.5～30.0 kg/m^2 である日本人男性
Part 2：
　スクリーニング検査時の年齢が 65～80 歳、BMI が 18.5～30.0 kg/m^2 である日本人男性又は妊娠の可能性がない女性</td></tr>
<tr><td rowspan="8">治験薬、用量及び投与方法、
ロット番号</td><td colspan="4">被験薬：</td></tr>
<tr><td colspan="3">用量及び投与方法</td><td>ロット番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">ビベグロン 10 mg カプセル 5 カプセルを経口投与</td><td>WL00042280
WL00041206
WL00040492</td></tr>
<tr><td colspan="3">ビベグロン 100 mg カプセル 1 又は 2 カプセルを経口投与</td><td>WL00042281
WL00041207
WL00040493</td></tr>
<tr><td colspan="4">対照薬：</td></tr>
<tr><td colspan="3">用量及び投与方法</td><td>ロット番号</td></tr>
<tr><td colspan="3">ビベグロン 10 mg プラセボカプセル 5 カプセルを経口投与</td><td>WL00042279
WL00041205
WL00040494</td></tr>
<tr><td colspan="3">ビベグロン 100 mg プラセボカプセル 1 又は 2 カプセルを経口投与</td><td>WL00042282
WL00041208
WL00040495</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="4">主要評価項目：
- 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
副次的評価項目：
- 薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}、C_{24}、t_{max}、$t_{1/2}$、累積係数)
- ビベグロン投与 14 日目の安静時最大 MA_4 心拍数の変化(投与後 4 時間までの安静時心拍数のベースラインからの変化量の最大移動平均)</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="4">安全性：
- 投与 1、7 及び 14 日目の血圧(収縮期及び拡張期)の要約統計量を算出した。
- 投与群を固定効果、ベースラインを共変量とした線形固定効果モデルを用い、14 日目の投与 4 時間までの安静時心拍数のベースラインからの変化量の最大移動平均(MA_{4max})及び 95%信頼区間を算出した。
- ビベグロンの各用量とプラセボとの間における MA_{4max} 最小二乗平均の差に対して 90%信頼区間を算出した。
薬物動態：
- ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。</td></tr>
</table>

	- 自然対数変換した AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24} について、投与群/集団、投与日及び投与群/集団と投与日の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用い、各投与日(1 日目、14 日目)と投与群/集団[50 mg、100 mg、200 mg、100 mg(高齢女性)、100 mg(高齢男性)]の組み合わせごとに、各薬物動態パラメータの幾何平均及び 95%信頼区間を推定した。また、14 日目の 1 日目に対する幾何平均比(累積係数)及び 90%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.7.2　試験成績

2.7.6.2.7.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者 40 例(パネル A～C：各 8 例、パネル D：16 例)が組み入れられ、治験薬が投与された。パネル A(50 mg 投与)で 1 例が有害事象発現のため、パネル B(100 mg 投与)で 1 例が同意撤回により、それぞれ試験中止となった。40 例全例を安全性解析対象集団並びに薬物動態評価のための治験実施計画書に適合した解析対象集団として採用した。ただし、最大 MA_4 心拍数の変化量については、試験中止となった 2 例を除く 38 例で解析を行った。

2.7.6.2.7.2.2　人口統計学的及び他の基準との特性

本試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-39 に示した。

表 2.7.6.2-39　人口統計学的及び他の基準との特性(009 試験)

		Treatment Groups					
		Panel A: 50 mg doses of MK-4618	Panel B: 100 mg doses of MK-4618	Panel C: 200 mg doses of MK-4618	Panel D: 100 mg doses of MK-4618	Placebo	Total
		N = 6	N = 6	N = 6	N = 12	N = 10	N = 40
Age (years)	Mean ± SD	31 ± 4	32 ± 8	26 ± 3	69 ± 4	46 ± 22	45 ± 20
	Range	26 - 36	23 - 45	22 - 30	65 - 76	23 - 74	22 - 76
Age Group	<18	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	18 - 40	6 (100%)	5 (83.3%)	6 (100%)	0 (0%)	5 (50.0%)	22 (55.0%)
	41 - 64	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10.0%)	2 (5.0%)
	65 - 75	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (91.7%)	4 (40.0%)	15 (37.5%)
	>75	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
Sex	Female	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (50.0%)	2 (20.0%)	8 (20.0%)
	Male	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (50.0%)	8 (80.0%)	32 (80.0%)
Race	Asian	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	10 (100%)	40 (100%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	10 (100%)	40 (100%)
Height	Mean ± SD	169.6 ± 5.1	172.4 ± 3.0	174.3 ± 5.7	159.2 ± 9.4	167.4 ± 8.8	167.0 ± 9.2
	Range	160.5 - 175.3	169.0 - 178.1	165.0 - 180.4	146.4 - 171.0	151.3 - 177.5	146.4 - 180.4
Weight	Mean ± SD	68.0 ± 6.1	70.6 ± 6.5	63.3 ± 4.6	59.6 ± 11.9	64.7 ± 10.3	64.3 ± 9.6
	Range	61.0 - 75.8	64.3 - 83.2	57.7 - 68.9	45.5 - 79.8	49.7 - 84.0	45.5 - 84.0
BMI	Mean ± SD	23.6 ± 1.7	23.8 ± 2.3	20.8 ± 1.4	23.4 ± 3.0	23.0 ± 2.0	23.0 ± 2.4
	Range	21.1 - 25.3	21.5 - 28.1	19.6 - 23.4	18.6 - 27.6	20.7 - 26.7	18.6 - 28.1
Other Factors		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

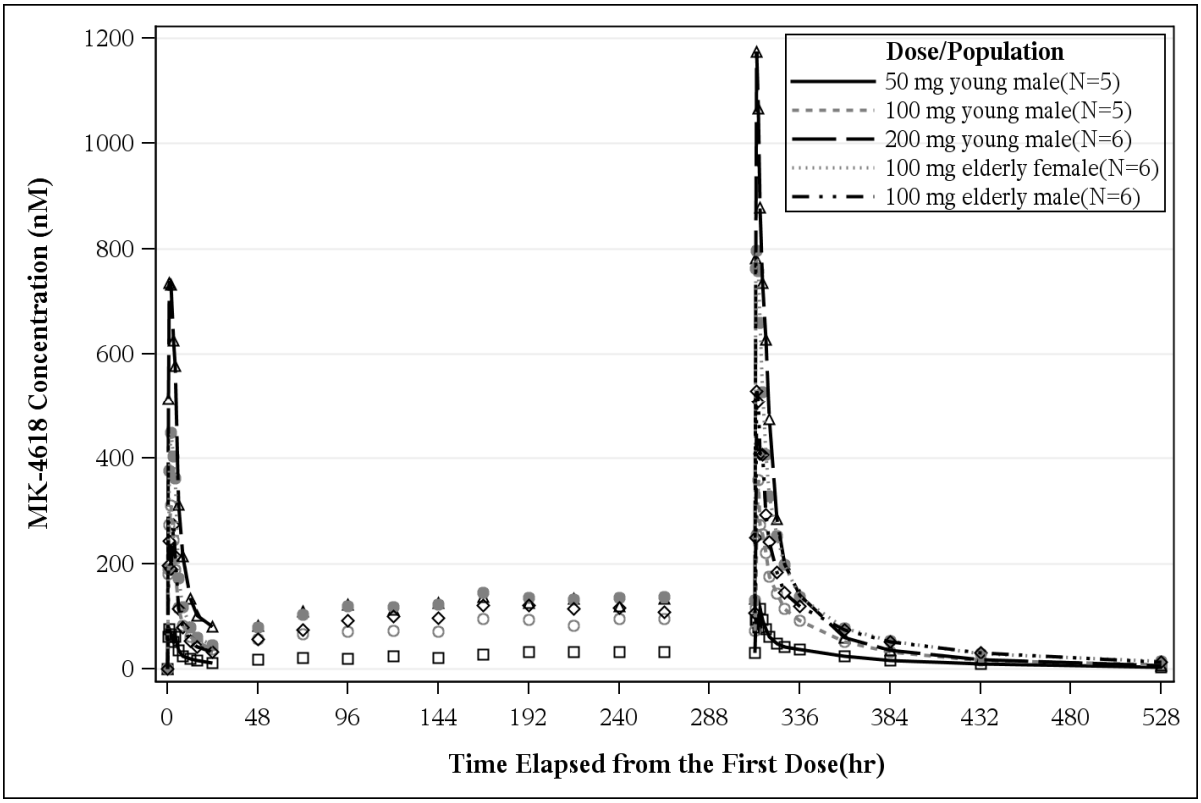
(5.3.3.1-4　Table 10-2 を一部改変)

2.7.6.2.7.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.7.2.3.1　ビベグロンの血漿中薬物動態

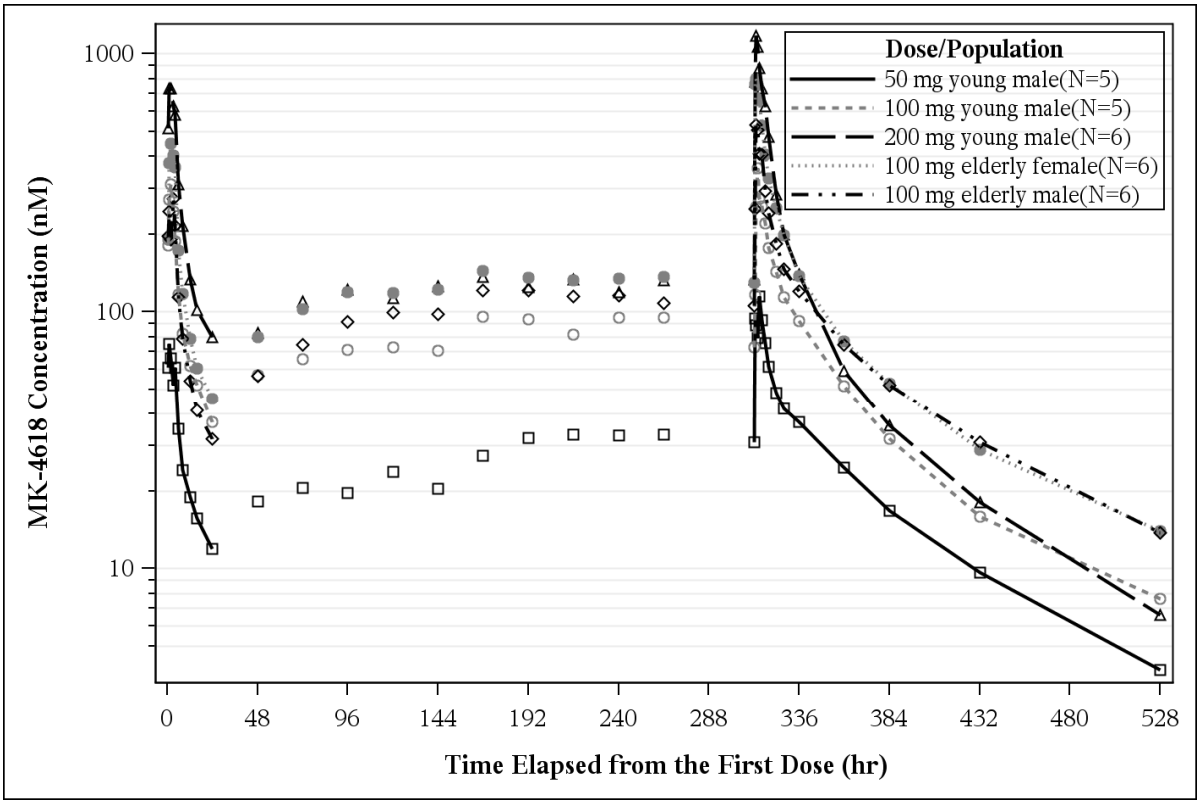
日本人健康若年男性及び日本人健康高齢男女にビベグロンを 14 日間反復経口投与した時の血漿中ビベグロン濃度推移を図 2.7.6.2-4 及び図 2.7.6.2-5、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-40 に示した。ビベグロン 50、100 及び 200 mg 反復経口投与により投与 7 日目までにビベグロンの血漿中濃度は定常状態に達した。投与 14 日目の日本人若年男性の血漿中ビベグロンは t_{max} 1.00～3.00 時間でそれぞれ 50 mg 投与では 133 nmol/L、100 mg 投与では 309 nmol/L、200 mg 投与では 1380 nmol/L の C_{max} に達し、それぞれ 69.6 時間、64.9 時間、59.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。日本人高齢者へビベグロン 100 mg を反復投与した時の投与 14 日目の血漿中ビベグロンはそれぞれ女性では t_{max} 1.50 時間で 1020 nmol/L、男性では t_{max} 1.50 時間で 667 nmol/L の C_{max} に達した。日本人高齢者の定常状態での $t_{1/2}$ は日本人若年男性と比較して長く、女性では 75.1 時間、男性では 76.8 時間であった。

図 2.7.6.2-4　日本人健康成人にビベグロン 50、100 及び 200 mg を 14 日間空腹時に反復経口投与した時のビベグロンの平均血漿中濃度：通常プロット(009 試験)



(5.3.3.1-4　Figure 11-1 より)

図 2.7.6.2-5　日本人健康成人にビベグロン 50、100 及び 200 mg を 14 日間空腹時に反復経口投与した時のビベグロンの平均血漿中濃度：片対数プロット(009 試験)



(5.3.3.1-4　Figure 11-2 より)

表 2.7.6.2-40　血漿中ビベグロンの薬物動態パラメータの要約統計量(009 試験)

	Day 1				
	Part I			Part II	
PK Parameter†	50 mg young male (N=6)	100 mg young male (N=6)	200 mg young male (N=6)	100 mg elderly female (N=6)	100 mg elderly male (N=6)
AUC_{0-24} (μmol·h/L)	0.559 (0.399 , 0.783)	1.89 (1.35 , 2.64)	5.31 (3.79 , 7.43)	3.14 (2.24 , 4.39)	2.08 (1.49 , 2.91)
C_{24} (nmol/L)	10.7 (8.07 , 14.2)	32.5 (24.5 , 43.0)	77.2 (58.3 , 102)	44.7 (33.7 , 59.2)	31.5 (23.8 , 41.8)
C_{max} (nmol/L)	90.1 (57.8 , 140)	324 (208 , 504)	778 (499 , 1210)	606 (389 , 944)	352 (226 , 549)
t_{max} (h)‡	1.00 (0.50 , 4.00)	1.50 (0.50 , 6.00)	2.00 (1.00 , 4.00)	2.50 (0.50 , 4.00)	2.00 (0.50 , 4.00)
	Day 14				
	Part I			Part II	
PK Parameter†	50 mg young male (N=5)	100 mg young male (N=5)	200 mg young male (N=6)	100 mg elderly female (N=6)	100 mg elderly male (N=6)
AUC_{0-24} (μmol·h/L)	1 24 (0.865 , 1.78)	3.37 (2.35 , 4.83)	9.76 (6 97 , 13.7)	7.61 (5.44 , 10.7)	5.40 (3.86 , 7.56)
C_{24} (nmol/L)	34.5 (25.5 , 46.7)	82.6 (61.1 , 112)	138 (104 , 183)	134 (101 , 178)	119 (89.6 , 157)
C_{max} (nmol/L)	113 (70.1 , 181)	309 (192 , 495)	1380 (886 , 2150)	1020 (656 , 1590)	667 (428 , 1040)
t_{max} (h)‡	3.00 (0.50 , 3.00)	2.00 (2.00 , 4.00)	1.00 (0 50 , 6.00)	1.50 (0.50 , 3.00)	1.50 (0.50 , 4.00)
$t_{1/2}$ (h)#	69.6 (9.9)	64.9 (34.9)	59.7 (3.3)	75 1 (7.8)	76.8 (6.6)

† Back-transformed least-squares mean and 95% confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values　‡ Median (range)　# Geometric mean (CV%),
CV % = 100*sqrt(exp(s^2)-1), where s^2 is the observed between-subjects variance on the natural log-scale
(5.3.3.1-4　Table 11-1 を一部改変)

日本人若年男性被験者にビベグロン 50～200 mg を反復投与した時の定常状態での用量比例性について、線形回帰モデルを用い線形回帰分析を行った結果を表 2.7.6.2-41 に示した。

定常状態での AUC_{0-24} 及び C_{max} の線形回帰分析による傾きはそれぞれ 1.46 及び 1.83 であり、95%信頼区間下限は共に 1.0 を超え、投与量 50～200 mg の範囲で定常状態の C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与量比以上の増加を示した。

表 2.7.6.2-41　日本人若年男性の投与 14 日目における血漿中ビベグロン濃度データに基づく、対数変換した用量と PK パラメータとの線形回帰分析(009 試験)

Parameter	Regression Parameter	Estimate	95% CI for Estimate
AUC_{0-24} (μmol·h/L)	Slope	1.46	1.20 , 1.73
C_{max} (nmol/L)	Slope	1.83	1.38 , 2.27
C_{24} (nmol/L)	Slope	0.97	0.72 , 1.22

(5.3.3.1-4　Table 11-7 を一部改変)

自然対数変換した AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24} について、投与群/集団、投与日及び投与群/集団と投与日の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用い、投与 14 日目の投与 1 日目に対する血漿中ビベグロンの累積係数を算出した結果を表 2.7.6.2-42 に示した。

日本人健康成人(若年男性及び高齢男女)での血漿中ビベグロンの累積係数(14 日目/1 日目)はそれぞれ AUC_{0-24} では 2～2.5 倍、C_{max} では 1～2 倍、C_{24} では 2～4 倍であった。

表 2.7.6.2-42　血漿中ビベグロンの累積係数(14 日目/1 日目)(009 試験)

Accumulation Ratio (Day 14/Day 1)§					
	Part I			Part II	
PK Parameter	50 mg young male	100 mg young male	200 mg young male	100 mg elderly female	100 mg elderly male
AUC_{0-24}	2.22 (1.65 , 2.98)	1.79 (1.33 , 2.40)	1.84 (1.40 , 2.42)	2.42 (1.84 , 3.19)	2.59 (1.97 , 3.42)
C_{max}	1.25 (0.855 , 1.82)	0.954 (0.653 , 1.39)	1.77 (1.25 , 2.52)	1.69 (1.19 , 2.40)	1.89 (1.33 , 2.69)
C_{24}	3.23 (2.51 , 4.16)	2.54 (1.97 , 3.27)	1.79 (1.42 , 2.27)	3.01 (2.38 , 3.80)	3.76 (2.97 , 4.76)

§ Back-transformed difference of least-squares means and 90% confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values
(5.3.3.1-4　Table 11-2 を一部改変)

2.7.6.2.7.2.4　安全性の結果

本試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.2-43、器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-44 及び表 2.7.6.2-45 に示した。

本試験では 40 例中 21 例 39 件の有害事象が報告された。このうち、重症度が中等度と判断された有害事象は 4 件、残り 35 件はすべて軽度と判断された。39 件の有害事象のうち 2 件は治験薬投与前に発現したため、試験治療下で発現した有害事象は 37 件であった。また、37 件の有害事象のうち 3 件はプラセボ投与後に発現した事象であった。

ビベグロン 50 mg 群 3 例、100 mg 群 3 例、200 mg 群 5 例で有害事象が報告された。100 mg 群で有害事象を発現した被験者の割合は若年者 50.0%(3/6 例)、高齢者 50.0%(6/12 例)と同程度であった。

本試験では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。また、被験者の安全性及び試験結果の整合性に大きな影響を及ぼすような有害事象は認められなかった。

ビベグロン 50～200 mg 反復投与により、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図(ホルター心電計)結果で臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-43　有害事象の概要(009 試験)

		Predose	Panel A: 50 mg doses of MK-4618	Panel B: 100 mg doses of MK-4618	Panel C: 200 mg doses of MK-4618	Panel D: 100 mg doses of MK-4618	MK-Total	Placebo	Total
Severity	Mild	2	4	6	12	8	30	3	35
	Moderate	0	0	2	1	1	4	0	4
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
Relationship to Study Drug	Related	0	1	5	11	5	22	0	22
	Not Related	2	3	3	2	4	12	3	17
Action Taken	No Action With Test Drug	2	3	7	13	9	32	3	37
	Discontinued	0	1	1	0	0	2	0	2

(5.3.3.1-4　Table12-1 を一部改変)

表 2.7.6.2-44　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(009 試験)(1/2)

		Reported Incidence by Treatment Group						
System Organ Class Term Preferred Term	Predose N = 40	Panel A: 50 mg doses of MK-4618 N = 6	Panel B: 100 mg doses of MK-4618 N = 6	Panel C: 200 mg doses of MK-4618 N = 6	Panel D: 100 mg doses of MK-4618 N = 12	MK-Total N = 30	Placebo N = 10	Total N = 40
心臓障害								
期外収縮	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
動悸	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
起立性頻脈症候群	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50.0%)	1 (8.3%)	4 (13.3%)	0 (0%)	4 (10.0%)
頻脈	0 (0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6.7%)	0 (0%)	2 (5.0%)
眼障害								
眼刺激	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
睫毛乱生	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
胃腸障害								
便秘	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
口内乾燥	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16.7%)	2 (6.7%)	0 (0%)	2 (5.0%)
悪心	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態								
発熱	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
感染症および寄生虫症								
上気道感染	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0 (0%)	2 (6.7%)	1 (10.0%)	3 (7.5%)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10.0%)	1 (2.5%)
靭帯捻挫	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)

表 2.7.6.2-44　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(009 試験)(2/2)

		Reported Incidence by Treatment Group						
System Organ Class Term Preferred Term	Predose N = 40	Panel A: 50 mg doses of MK-4618 N = 6	Panel B: 100 mg doses of MK-4618 N = 6	Panel C: 200 mg doses of MK-4618 N = 6	Panel D: 100 mg doses of MK-4618 N = 12	MK-Total N = 30	Placebo N = 10	Total N = 40
臨床検査								
血圧上昇	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
起立血圧低下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)	0 (0%)	2 (6.7%)	0 (0%)	2 (5.0%)
尿中血陽性	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16.7%)	2 (6.7%)	0 (0%)	2 (5.0%)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
側腹部痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
神経系障害								
体位性めまい	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
頭部不快感	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
頭痛	1 (2.5%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	2 (5.0%)
頭部ふらふら感	1 (2.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.5%)
腎および尿路障害								
頻尿	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
皮膚および皮下組織障害								
接触性皮膚炎	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10.0%)	1 (2.5%)
血管障害								
起立性低血圧	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)	0 (0%)	2 (6.7%)	0 (0%)	2 (5.0%)
Total	2 (5.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	6 (50.0%)	17 (56.7%)	3 (30.0%)	21 (52.5%)

MedDRA ver.17.1
(5.3.3.1-4　Table 12-2 を一部改変)

表 2.7.6.2-45　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(009 試験)

		Reported Incidence by Treatment Group						
System Organ Class Term Preferred Term	Predose N = 40	Panel A: 50 mg doses of MK-4618 N = 6	Panel B: 100 mg doses of MK-4618 N = 6	Panel C: 200 mg doses of MK-4618 N = 6	Panel D: 100 mg doses of MK-4618 N = 12	MK-Total N = 30	Placebo N = 10	Total N = 40
心臓障害								
動悸	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
起立性頻脈症候群	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (50.0%)	0 (0%)	3 (10.0%)	0 (0%)	3 (7.5%)
胃腸障害								
便秘	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
口内乾燥	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16.7%)	2 (6.7%)	0 (0%)	2 (5.0%)
悪心	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態								
発熱	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
臨床検査								
起立血圧低下	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)	0 (0%)	2 (6.7%)	0 (0%)	2 (5.0%)
尿中血陽性	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (16.7%)	2 (6.7%)	0 (0%)	2 (5.0%)
神経系障害								
体位性めまい	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
頭部不快感	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
腎および尿路障害								
頻尿	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (2.5%)
血管障害								
起立性低血圧	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33.3%)	0 (0%)	2 (6.7%)	0 (0%)	2 (5.0%)
Total	0 (0%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	5 (83.3%)	4 (33.3%)	12 (40.0%)	0 (0%)	12 (30.0%)

MedDRA ver.17.1
(5.3.3.1-4　Table 12-3 を一部改変)

心拍数の変化

本試験では、ビベグロン投与とプラセボ投与との MA_{4max} の差(最小二乗平均)の 90%信頼区間の上限が 10 bpm 未満であった場合、両投与間で MA_{4max} に臨床的に意味のある差はないと判断することとした。

日本人若年男性及び高齢男女にビベグロンを 14 日間反復経口投与した時の投与 14 日目における MA_{4max} のプラセボとの差(90%信頼区間)を表 2.7.6.2-46 に示した。

若年男性では、プラセボを含むすべての投与群において、、投与 14 日目の安静時心拍数はベースラインより高値であった($MA_{4max} \geq 0$)。また、ビベグロン 50～200 mg のいずれの用量も、MA_{4max} についてプラセボと有意な差は認められなかったものの、90%信頼区間の上限が 10 bpm 未満であったビベグロンの用量は 200 mg のみであり(9.71 bpm)、50 mg 及び 100 mg の用量では、90%信頼区間の上限が共に 10 bpm 以上(それぞれ 10.00 bpm、11.18 bpm)であった。

高齢男女では、ビベグロン 100 mg 群とプラセボ群との MA_{4max} の差が 9.60 bpm (4.47～14.74 bpm)となった。この差は、高齢男女プラセボ群の被験者が 4 例と少数であり(ビベグロン 100 mg 群は 12 例)、投与 14 日目のプラセボ群の MA_{4max} が想定外の低値(−6.08 bpm)となったことによるアーチファクトの可能性が推察された。

表 2.7.6.2-46　日本人若年男性及び高齢男女にビベグロンを 14 日間反復投与した時の投与 14 日目における MA_{4max} のプラセボとの差(009 試験)

Panel	Dose Population	LSMean	95% CI of LSMean	LSMean Difference from Placebo	90% CI of Difference
A	50 mg young male	6.74	-0.82 , 14.31	1.59	-6.82 , 10.00
B	100 mg young male	8.09	0.71 , 15.47	2.93	-5.32 , 11.18
C	200 mg young male	6.98	0.15 , 13.81	1.83	-6.05 , 9.71
P	Placebo young male	5.16	-1.59 , 11.90		
D	100 mg elderly	3.53	0.43 , 6.62	9.60	4.47 , 14.74
P	Placebo elderly	-6.08	-11.48 , -0.67		

(5.3.3.1-4　Table 12-6 を一部改変)

2.7.6.2.7.3　結論

- 日本人健康若年男性にビベグロン 50、100 若しくは 200 mg、又は日本人健康高齢男女にビベグロン 100 mg を 14 日間反復投与した時の忍容性は概ね良好であった。
- 日本人健康若年男性にビベグロンを反復経口投与した時、ビベグロンの血漿中濃度は投与 7 日目までに定常状態に達した。ビベグロン 50～200 mg の用量では、定常状態での $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は投与量比以上の増加を示した。
- 日本人健康若年男性及び高齢男女での血漿中ビベグロンの累積係数(14 日目/1 日目)はそれぞれ $AUC_{0\text{-}24}$ では 2～2.5 倍、C_{max} では 1～2 倍、C_{24} では 2～4 倍であった。
- 本試験からは、日本人健康若年男性及び高齢男女にビベグロンを 14 日間経口投与した時の安静時最大 MA_4 について、プラセボ投与時と臨床的に意味のある差はないと判断することはできなかった。

2.7.6.2.8　海外マスバランス試験(011 試験)

(5.3.3.1-5)

2.7.6.2.8.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-47 に示した。

表 2.7.6.2-47　試験方法の概略(011 試験)

項目	内容	
試験の標題	A Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of MK-4618	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	主要目的： - 健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg (約 92 μCi)を単回経口投与した時のビベグロンの消失経路及びマスバランスを検討する。 - 健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg (約 92 μCi)を単回経口投与した時の血漿中の総放射能及びビベグロン濃度の経時推移を定量的に検討する。 - ヒトでのビベグロンの代謝を検討し、生体試料中の主要な代謝物を同定する。 副次適目的： - 健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg (約 92 μCi)を単回経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	
試験方法	本試験は[^{14}C]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非盲検単回投与試験として実施した。 外国人健康成人男性 6 例に[^{14}C]ビベグロン 100 mg (約 92 μCi)を空腹時(投与前 10 時間以上)に水 240 mL とともに単回経口投与した。被験者は[^{14}C]ビベグロン投与後、放射能の大部分が回収されるまで入院させ、経時的に血液、尿及び糞検体を採取した。入院期間は最長 28 日間とした。	
被験者数(計画時)	6 例	
主な 組み入れ基準	スクリーニング時の年齢が 19 歳以上 55 歳以下、BMI が 20 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下であり、喫煙歴がなく、試験期間中に特定の避妊法を使用することに同意した健康成人男性	
治験薬、用量及び投与方法、 ロット番号	治験薬、用量及び投与方法	ロット番号
	[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を経口投与	005X003
評価項目	主要評価項目： 薬物動態： - ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ(AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、t_{max}、t_{last}、$t_{1/2}$ 等) - ビベグロンの尿中薬物動態パラメータ(累積尿中排泄量(Ae)、累積尿中排泄率(fe)、CL_r、尿中未変化体排泄率) - 尿糞中放射能の累積排泄率 - プール血漿、尿及び糞中のビベグロン代謝物の比率	

	副次的評価項目： 安全性： - 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査
統計手法	薬物動態： - 血漿中ビベグロン薬物動態パラメータ及び総放射能、尿中薬物動態パラメータ並びに尿糞中排泄率について、要約統計量を算出した。 安全性： - 有害事象発現被験者数及び発現割合を記述的に要約した。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図については要約統計量を算出しなかった。

2.7.6.2.8.2　試験成績

2.7.6.2.8.2.1　被験者の内訳

本試験では被験者 6 例が組み入れられ、治験薬が投与され、6 例全例が試験を完了した。6 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.8.2.2　薬物動態の結果

2.7.6.2.8.2.2.1　血漿中薬物動態パラメータ

外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時の血漿中総放射能及びビベグロンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-48 に示した。

血漿中ビベグロン濃度は t_{max} (中央値)1.00 時間で C_{max} (幾何平均)170 nmol/L を示した。一方、総放射能は t_{max} (中央値)2.50 時間で C_{max} (幾何平均)413 nmol eq/L を示した。ビベグロンの $t_{1/2}$ (幾何平均)は 135 時間であった。

表 2.7.6.2-48　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時の血漿中ビベグロン及び総放射能の薬物動態パラメータ(011 試験)

	MK-4618							Total Radioactivity				
	AUC_{last} (μmol·h/L)	t_{last} (h)	AUC_{0-6} (μmol·h/L)	AUC_{inf} (μmol·h/L)	C_{max} (nmol/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (μmol eq.·h/L)	t_{last} (h)	AUC_{0-6} (μmol eq.·h/L)	C_{max} (nmol eq./L)	t_{max} (h)
N	6	6	6	6	6	6	6	3	4	3	4	4
AM	3.55	408.08	0.813	3.75	218	1.33	139	2.94	7.00	2.23	453	2.50
SD	1.88	77.37	0.563	1.92	147	0.98	36.9	1.33	4.16	0.588	210	0.58
ACV(%)	52.8	18.96	69.3	51.2	67.4	73.72	26.5	45.4	59.44	26.3	46.3	23.07
GM	3.12	401.53	0.634	3.32	170	1.07	135	2.71	5.83	2.17	413	2.45
GCV(%)	62.7	20.28	98.8	59.7	102	82.94	28.4	54.1	89.44	29.5	54.5	23.71
Med	3.28	432.00	0.654	3.51	177	1.00	133	3.03	7.00	2.48	444	2.50
Min	1.41	312.06	0.179	1.58	40.8	0.50	86.2	1.56	2.00	1.56	214	2.00
Max	6.08	480.20	1.53	6.38	431	3.00	184	4.22	12.01	2.65	708	3.01

ACV=Arithmetic coefficient of variation is calculated in the original scale with the equation: 100 x (SD/AM);
GCV = Geometric coefficient of variation is calculated in the natural log-scale with the equation: 100*sqrt[exp(σ^2)-1] where σ^2 is the observed variance on the natural log scale.
(5.3.3.1-5　Table 11-2 を一部改変)

2.7.6.2.8.2.2.2　尿中薬物動態パラメータ

[^{14}C]ビベグロン投与後 480 時間までの尿中ビベグロン濃度より算出したビベグロンの尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-49 に示した。

ビベグロンの CL_r(幾何平均、以下同様)は 152 mL/min であり、13.5%が未変化体として尿中に排泄された。

表 2.7.6.2-49　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時の尿中薬物動態パラメータ(011 試験)

	Ae (mg)	CL_r (mL/min)	fe	Percent of Dose Excreted Unchanged (%)
N	6	6	6	6
AM	14.3	157	0.143	14.3
SD	5.25	39.9	0.0529	5.29
ACV(%)	36.8	25.4	36.9	36.9
GM	13.5	152	0.135	13.5
GCV(%)	38.1	28.1	38.3	38.3
Med	13.6	153	0.137	13.7
Min	8.64	95.0	0.0860	8.60
Max	22.2	205	0.224	22.4

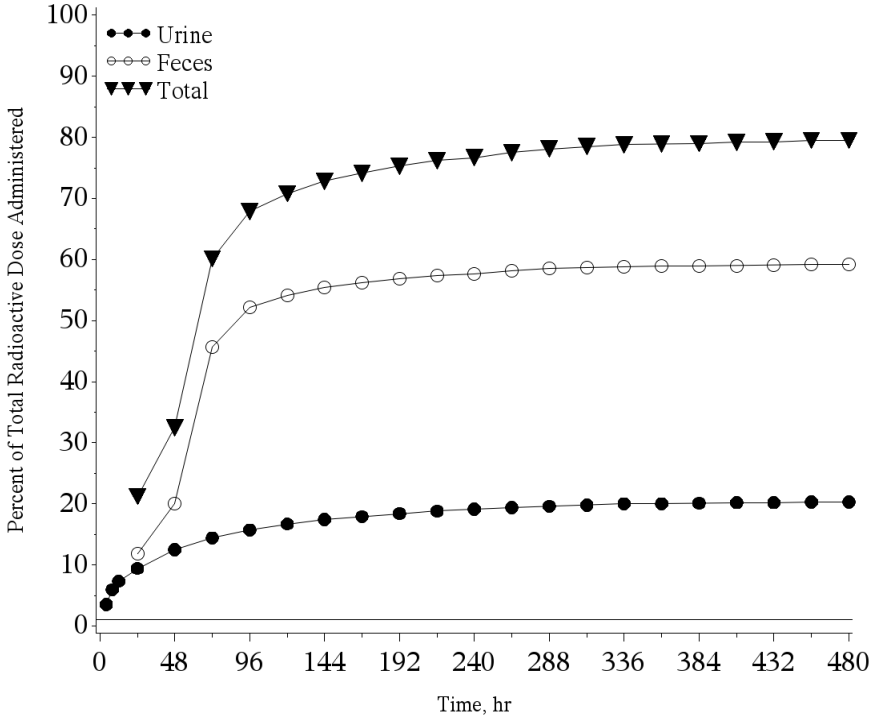
Percent of Dose = Percent of dose excreted/recovered
(5.3.3.1-5　Table 11-3 を一部改変)

2.7.6.2.8.2.2.3　尿糞中排泄

[^{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 2.7.6.2-6 及び表 2.7.6.2-50 に示した。

投与された放射能の大部分は、尿中及び糞中に投与後 6～7 日までに排泄された。[^{14}C]ビベグロン投与後の放射能の総排泄率[幾何平均(変動係数)、以下同様]は 79.1%(10.6%)であり、内訳は尿中が 19.0%(40.8%)、糞中が 59.1%(6.3%)であった。

図 2.7.6.2-6　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時の尿糞中放射能の累積排泄率の推移(011 試験)



(5.3.3.1-5　Figure 11-2 より)

表 2.7.6.2-50　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時の投与後 480 時間までの尿糞中放射能の累積排泄率(011 試験)

	Urine		Feces		Total Radioactivity (Urine + Feces)	
	Ae (mg eq.)	Percent of Dose (%)	Ae (mg eq.)	Percent of Dose (%)	Ae (mg eq.)	Percent of Dose (%)
N	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
95%CI*	12.1, 28.3	12.1, 28.4	55.0, 63.0	55.4, 63.1	70.1, 88.2	70.4, 88.6
ACV(%)	38.2	38.3	6.4	6.2	10.9	10.9
GM	19.0	19.0	58.9	59.1	78.8	79.1
GCV(%)	40.8	40.8	6.5	6.3	10.7	10.6
Med	19.6	19.7	59.9	60.1	75.9	76.1
Min	11.7	11.7	53.2	53.3	69.2	70.2
Max	31.3	31.5	63.5	63.2	92.8	93.5

*: Confidence interval of the arithmetic mean.
Percent of Dose = Percent of dose excreted/recovered;
ACV = Arithmetic coefficient of variation is calculated in the original scale with the equation: 100 x (SD/AM);
GCV = Geometric coefficient of variation is calculated in the natural log-scale with the equation: 100*sqrt[exp(σ^2)-1]
where σ^2 is the observed variance on the natural log-scale.
(5.3.3.1-5　Table 14-9 を一部改変)

2.7.6.2.8.2.2.4　代謝物の検索

[^{14}C]ビベグロン投与後の血漿中のビベグロン由来代謝物の割合を表 2.7.6.2-51 に示した。

[^{14}C]ビベグロン投与後の血漿中放射能の 73%～78%が未変化体であった。血漿中に認められたビベグロンの主要な代謝物は *O*-グルクロン酸抱合体(M7)であり、血漿中放射能の 12%～14%であった。その他、酸化的代謝物は M4 及び M17 が血漿中放射能のそれぞれ 4%～6%及び 6%～7%であった。

表 2.7.6.2-51　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時のヒト血漿中のビベグロン由来代謝物の割合(011 試験)

Metabolite ID	Percent of Total*	
	2 h	4 h
MK-4618	78	73
M4	4	6
M7	12	14
M17	6	7
Total	100	100

* Estimated based on HPLC-radioactivity detection and MS analysis of the peaks of interest.
2h: The 0 – 2 hour pooled human plasma sample (n = 3)
4h: The 2 – 4 hour pooled human plasma sample (n = 3)
(5.3.3.1-5　Table 11-4 を一部改変)

[^{14}C]ビベグロン投与後に回収した尿中及び糞中のビベグロン由来代謝物の割合を表 2.7.6.2-52 に示した。

ヒト尿中及び糞中に含まれる主要な放射能は未変化体であり、投与放射能のうち未変化体として 18.5%が尿中に、53.7%が糞中に排泄された。その他、尿中の酸化的代謝物(M3、M4 及び M6)並びに *O*-グルクロン酸抱合体(M7)がそれぞれ投与放射能の 0.2%、0.2%、0.3%及び 0.3%、糞中の酸化的代謝物(M1、M3 及び M11)がそれぞれ投与放射能の 1.2%、1.8%及び 1.8%であった。

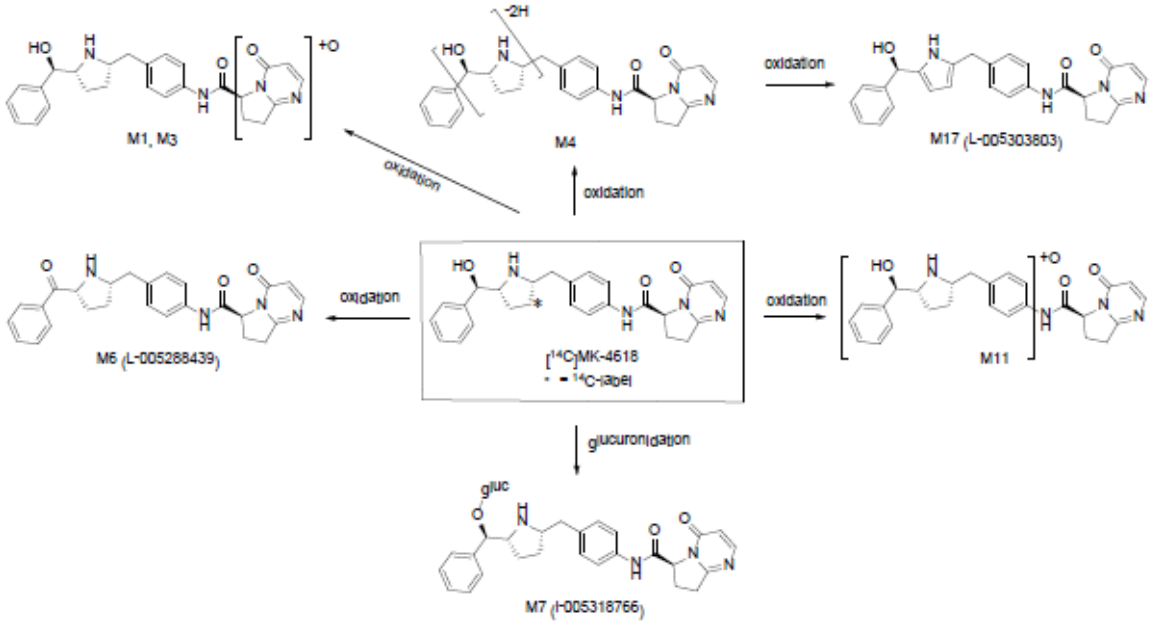
表 2.7.6.2-52　外国人健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg(約 92 μCi)を単回経口投与した時のヒト尿中及び糞中のビベグロン由来代謝物の割合(011 試験)

Metabolite ID	Metabolites in Human Urine (0 - 120 h, N = 6) Represents 21% of Total Dose		Metabolites in Human Feces (0 - 120 h, N = 6) Represents 59% of Total Dose	
	% Radioactivity	% Dose*	% Radioactivity	% Dose*
MK-4618	92.7	18.5	91.0	53.7
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
Total	97.7	19.5	97.0	57.2

*: Estimated based on HPLC-radioactivity detection and MS analysis.
ND = Not detected; NA = Not applicable.
(5.3.3.1-5　Table 11-5 を一部改変)

ビベグロン及びその代謝物のヒト血漿、尿及び糞中での *in vivo* 代謝経路を図 2.7.6.2-7 に示した。

図 2.7.6.2-7　[^{14}C]-ビベグロン及びその代謝物 M6、M7 及び M17 の代謝経路(011 試験)



2.7.6.2.8.2.3　安全性の結果

本試験では、6 例中 3 例 4 件の有害事象が報告された。そのうち 2 件は頭痛であった。本試験で発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

本試験で、死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.8.3　結論

- 健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg を単回経口投与後のヒト血漿中で未変化体が占める放射能の割合は 73%～78%であった。
- [^{14}C]ビベグロン投与後の 480 時間での放射能の総排泄率(幾何平均)は 79.1%であり、内訳は尿中が 19.0%、糞中が 59.1%であった。
- 未変化体の投与放射能に対する排泄率は尿中が 18.5%、糞中が 53.7%あった。
- 血漿中に認められたビベグロンの主要な代謝物は *O*-グルクロン酸抱合体(M7)であり、血漿中放射能の 12%～14%であった。その他、酸化的代謝物(M4 及び M17)は血漿中放射能のそれぞれ 4%～6%及び 6%～7%であった。
- ヒト尿及び糞中で検出されたビベグロンの代謝物は 7 種類であった。そのうち 6 種類(M1、M3、M4、M6、M11、M17)は酸化的代謝物、1 種類(M7)は *O*-グルクロン酸抱合体であり、いずれも投与放射能の 2%以下であった。
- 経口投与されたビベグロンは血漿中及び尿糞中に大部分が未変化体として存在しており、代謝を受ける割合は少なかった。
- 健康成人男性に[^{14}C]ビベグロン 100 mg を単回経口投与した時の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.9　海外薬物動態試験(肝機能障害患者)(013 試験)

(5.3.3.3-1)

2.7.6.2.9.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-53 に示した。

表 2.7.6.2-53　試験方法の概略(013 試験)

項目	内容
試験の標題	A Two-Part, Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-4618 in Patients With Hepatic Insufficiency
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	Part 1： 主要目的： - 中等度の肝機能障害を有する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時の血漿中ビベグロン濃度及び薬物動態パラメータを比較する。 副次的目的： - 中等度の肝機能障害を有する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時のビベグロンの安全性及び忍容性を検討する。 Part 2： Part 2 は、Part 1 の安全性及び薬物動態の結果、軽度の肝機能障害患者に対する検討が必要と判断された場合に実施することとした。 主要目的： - 軽度の肝機能障害を有する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時の血漿中ビベグロン濃度及び薬物動態パラメータを比較する。 副次的目的： - 軽度の肝機能障害を有する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時のビベグロンの安全性及び忍容性を検討する。
試験方法	本試験は 2 パート構成の非盲検単回投与試験であった。 Part 1 では中等度の肝機能障害を有する外国人患者(Child-Pugh 分類に基づく)並びに年齢、性別及び BMI でマッチングした健康対照被験者各 8 例にビベグロン 100 mg(50 mg 錠 × 2)を絶食下で単回経口投与した。投与後 336 時間にわたり薬物動態及び安全性評価のための観察、検査及び調査を行った。 Part 2 は軽度の肝機能障害を有する患者にビベグロン 100 mg を単回経口投与し、薬物動態及び安全性について Part 1 の健康対照被験者と比較する計画であったが、Part 1 の安全性及び薬物動態の結果、軽度の肝機能障害患者に対する検討は不要と判断し、Part 2 は実施しなかった。 Part 1 の各被験者の試験期間は約 6 週間(スクリーニング期 4 週間、治療期 2 週間)であった。
被験者数(計画時)	16 例(中等度の肝機能障害患者 8 例、健康被験者 8 例)

<table>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="2">肝機能障害患者：
- 年齢 18 歳以上 80 歳以下、BMI が 39 kg/m^2 以下の中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類スコア 7～9)を有する男性及び女性患者
- 対象患者 8 例中 3 例以上は Child-Pugh 分類スコアのうち、血清ビリルビン、血清アルブミン又はプロトロンビン活性値の少なくとも 1 つ以上のスコアが 2 点以上であること
健康被験者：
- 肝機能障害患者に対して、年齢(±15 歳)、性別及び BMI(±3 単位)がマッチする健康男性及び女性</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験薬、用量及び投与方法、
ロット番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>ロット番号</td></tr>
<tr><td>ビベグロン錠 50 mg 2 錠を経口投与</td><td>WL00050483</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目：
薬物動態：
- ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ(AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、Vd/F)
副次的評価項目：
安全性：
- 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">薬物動態：
- 被験者集団(中等度の肝機能障害患者、マッチした健康対照被験者)をカテゴリカル変数、年齢及び BMI を連続的な共変量とした共分散分析モデルを用い、自然対数変換した血漿中ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} について、最小二乗平均及び 95%信頼区間、並びに最小二乗平均の比及び 90%信頼区間を算出し、これらは逆変換して結果を報告した。
- 被験者集団別に、ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。
安全性：
- 被験者集団別に、有害事象発現被験者数及び発現割合を記述的に要約した。
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALP)、アルカリホスファターゼ(ALP)及び総ビリルビンについて、ベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。</td></tr>
</table>

2.7.6.2.9.2　試験成績

2.7.6.2.9.2.1　被験者の内訳

本試験(Part 1)では中等度の肝機能障害を有する患者 8 例(男性 7 例、女性 1 例)及びマッチした健康対照被験者 8 例(男性 7 例、女性 1 例)計 16 例が組み入れられ、16 例全例が試験を完了した。16 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.9.2.2　薬物動態の結果

中等度の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時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.6.2-54 に示した。

中等度の肝機能障害患者及び健康被験者の AUC_{inf} の GM(最小二乗幾何平均)はそれぞれ 4.10 µmol·h/L 及び 3.23 µmol·h/L、GMR(中等度の肝機能障害患者/健康被験者)は 1.27 であった。また、中等度の肝機能障害患者及び健康被験者の C_{max} の GM はそれぞれ 378 nmol/L 及び 281 nmol/L、GMR(中等度の肝機能障害患者/健康被験者)は 1.35 であった。

中等度の肝機能障害患者では健康被験者と比較して、AUC_{inf}及び C_{max} が高値であったが、その程度はわずかであった。

表 2.7.6.2-54　中等度の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時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較(013 試験)

MK-4618 Pharmacokinetic Parameter	Patients With Moderate Hepatic Insufficiency			Healthy Matched Control Subjects			Moderate Hepatic/ Healthy Matched		rMSE ¶
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC_{inf} † (µmol•h/L)	8	4.10	(3.25, 5.16)	8	3.23	(2.56, 4.07)	1.27	(0.96, 1.67)	0.291
C_{max} † (nmol/L)	8	378	(265, 540)	8	281	(197, 401)	1.35	(0.88, 2.06)	0.448
t_{max} ‡ (h)	8	1.00	(0.50, 3.00)	8	1.50	(0.50, 4.00)			
Apparent terminal $t_{1/2}$ § (h)	8	94.54	8.88	8	92.48	9.37			
CL/F § (L/h)	8	56.0	31.2	8	68.3	36.0			
Vd/F § (L)	8	7640	33.3	8	9120	30.7			

Treatment: Single oral dose of 100 mg MK-4618 (2 x 50 mg tablets) administered orally with approximately 240 mL of water on the morning of Day 1 following an overnight fast of at least 8 hours
Moderate Hepatic Insufficiency: Patients with a score of 7 to 9 on the Child-Pugh scale enrolled in Part 1 of the study
Healthy Matched Control: Healthy subjects matched for age, gender, and BMI, enrolled in Part 1 of the study
† Back-transformed least-squares mean and confidence interval from the analysis of covariance (ANCOVA) model performed on natural log-transformed values.
‡ Median (Minimum, Maximum) reported for t_{max}.
§ Geometric mean and percent geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$, CL/F, and Vd/F.
¶ rMSE = root mean square error calculated by taking the square root of the residual variance component from the tatistical program outputs. When multiplied by 100, approximates the between-subject coefficient of variation.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio between treatment populations
(5.3.3.3-1　Table 11-1 を一部改変)

2.7.6.2.9.2.3　安全性の結果

本試験では、安全性解析対象被験者 16 例中 1 例 1 件の有害事象が報告された。健康被験者 1 例にて潮紅が発現し、治験責任医師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。本有害事象の重症度は軽度であり、処置なく回復した。中等度の肝機能障害患者では有害事象の報告はなかった。

本試験では、死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図において、被験者集団間で臨床的に意味のある差は認められなかった。中等度の肝機能障害患者では健康被験者と比較して、試験期間を通して AST、ALT、ALP 及び総ビリルビンの高値が認められたが、ベースラインからの変化量については、中等度の肝機能障害患者及び健康被験者の間で顕著な違いは認められなかった。

2.7.6.2.9.3 結論

- ビベグロン 100 mg を単回経口投与した時に、中等度の肝機能障害患者では健康被験者と比較して、血漿中ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 27%及び 35%高値であったが、臨床的に意味のある差ではなかった。
- 中等度の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時の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.10　海外薬物動態試験(腎機能障害患者)(014 試験)

(5.3.3.3-2)

2.7.6.2.10.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-55 に示した。

表 2.7.6.2-55　試験方法の概略(014 試験)

項目	内容
試験の標題	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-4618 in Patients With Renal Insufficiency
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	主要目的： - ビベグロン 100 mg を単回経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討する。 副次的目的： - 腎機能障害を有する患者にビベグロン 100 mg を単回経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 - 腎機能障害を有する患者にビベグロン 100 mg を単回経口投与した時の尿中排泄パラメータ[腎クリアランス(CL_r)、尿中排泄率(fe)]について、健康被験者と比較する。
試験方法	本試験は非盲検単回投与試験であった。 腎機能障害を有する外国人患者 24 例(軽度 8 例、中等度 8 例、重度 8 例)及び健康被験者 8 例にビベグロン 100 mg(50 mg 錠 × 2)を絶食下で単回経口投与した。投与後 336 時間にわたり薬物動態及び安全性評価のための観察、検査及び調査を行った。 各被験者の試験期間は約 6 週間(スクリーニング期 4 週間、治療期 2 週間)であった。
被験者数(計画時)	32 例(腎機能障害患者 24 例、健康被験者 8 例)
主な 組み入れ基準	腎機能障害患者： - 年齢 18 歳以上 80 歳以下、BMI が 40 kg/m^2 以下の軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する男性及び女性患者 健康被験者： - 腎機能障害患者に対して、年齢(±15 歳)及び平均体重(±10 kg)がマッチする健康男性及び女性 腎機能障害の程度と eGFR(mL/min/1.73 m^2)の関係は以下のとおりとした。

腎機能障害の程度	eGFR (mL/min/1.73 m^2)
重度	30 未満
中等度	30 以上 60 未満
軽度	60 以上 90 未満
正常	90 以上

治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	ビベグロン錠 50 mg 2 錠を経口投与	WL00045949
評価項目	薬物動態： - ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ(AUC_{inf}、AUC_{0-48}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F) - ビベグロンの尿中薬物動態パラメータ{CL_r、0～48 時間の累積尿中排泄量[Ae(urine)]、0～48 時間の累積尿中排泄率[$fe(urine)_{48h}$]} - 腎機能パラメータ[クレアチニンクリアランス(Ccr)、尿中総クレアチニン量] 安全性： - 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査	
統計手法	薬物動態： - 血漿中ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} について、被験者集団(軽度の腎機能障害患者、中等度の腎機能障害患者、重度の腎機能障害患者、マッチした健康対照被験者)をカテゴリカル変数、年齢及び BMI を連続的な共変量、性別をカテゴリカルな共変量とした共分散分析によりモデル化した。AUC_{inf} 及び C_{max} について、健康被験者に対する腎機能障害患者(軽度、中等度及び重度)の GMR 及び 90%信頼区間を算出した。 - 被験者集団別に、ビベグロンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 安全性： - 被験者集団別に、有害事象発現被験者数及び発現割合を記述的に要約した。 - 被験者集団別に、バイタルサイン及び 12 誘導心電図を記述的に要約した。臨床検査値については、個々の臨床検査値に臨床的に意味のある変化が認められなかったため、要約統計量を算出しなかった。	

2.7.6.2.10.2　試験成績

2.7.6.2.10.2.1　被験者の内訳

本試験では腎機能障害を有する患者 24 例(軽度 8 例、中等度 8 例、重度 8 例、いずれの集団も男性 6 例、女性 2 例)及びマッチした健康対照被験者 8 例(男性 6 例、女性 2 例)計 32 例が組み入れられ、32 例全例が試験を完了した。32 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.10.2.2　薬物動態の結果

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者並びに健康被験者にビベグロン 100 mg を単回経口投与した時のビベグロンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.6.2-56 に示した。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者の AUC_{inf}(平均値)は健康被験者と比較してそれぞれ 49%、106%及び 83%高かった。また、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者の C_{max}(平均値)は健康被験者と比較してそれぞれ 96%、68%及び 42%高かった。一方、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者の CL/F(平均値)は健康被験者と比較してそれぞれ 33%、51%及び 45%低かった。

CL_r は腎機能障害の程度の上昇に伴い低下した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者での CL_r はそれぞれ 6.3 L/h、3.6 L/h 及び 1.9 L/h であった(健康被験者での CL_r は 10.4 L/h)。$fe(urine)_{48h}$ は軽度の腎機能障害患者(8.5%)と健康被験者(7.9%)の間で同程度であり、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者ではそれぞれ 5.5%及び 2.1%であった。

表 2.7.6.2-56　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時のビベグロンの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの統計学的比較(014 試験)

Pharmacokinetic Parameter	Patients With Severe Renal Insufficiency		Patients With Moderate Renal Insufficiency		Patients With Mild Renal Insufficiency		Healthy Matched Control Subjects		rMSE †
	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	
AUC_{inf} ‡ (nmol•h/L)	8	6337.17 (4940.96, 8127.91)	8	7137.53 (5615.70, 9071.77)	8	5156.07 (4045.44, 6571.60)	8	3466.04 (2663.08, 4511.11)	0.315
C_{max} ‡ (nmol/L)	8	342.83 (232.00, 506.62)	8	404.50 (277.65, 589.30)	8	473.01 (323.26, 692.12)	8	240.80 (159.24, 364.11)	0.494
CL/F ‡ (L/h)	8	35.5 (27.68, 45.53)	8	31.5 (24.80, 40.06)	8	43.6 (34.23, 55.61)	8	64.9 (49.87, 84.47)	0.315
t_{max} § (h)	8	0.50 (0.50, 4.00)	8	1 25 (0.50, 3.00)	8	1.00 (0.50, 3.00)	8	1 50 (0.50, 4.00)	
Apparent terminal $t_{1/2}$ ‖ (h)	8	130.6 (10.0)	8	108.2 (21.0)	8	96.2 (11.5)	8	98.8 (13.9)	
CL_r ‖ (L/h)	8	1.9 (30.9)	8	3.6 (34.5)	7	6.3 (31.1)	8	10.4 (20.2)	
$fe(urine)_{48h}$ ‖ (%)	8	2.1 (57.6)	8	5.5 (53.2)	7	8.5 (43.9)	8	7.9 (43.0)	

Comparison	GMR (90% CI) ¶		
	AUC_{inf}	C_{max}	CL/F
Patients with Severe Renal Insufficiency/ Healthy Matched Control Subjects	1.83 (1.36, 2.46)	1.42 (0.89, 2.27)	0.55 (0.41, 0.74)
Patients with Moderate Renal Insufficiency/ Healthy Matched Control Subjects	2.06 (1.55, 2.74)	1.68 (1.07, 2.63)	0.49 (0.36, 0.65)
Patients with Mild Renal Insufficiency/ Healthy Matched Control Subjects	1.49 (1.11, 2.00)	1.96 (1.23, 3.13)	0.67 (0.50, 0.90)

A single 100 mg dose of MK-4618 administered orally on Day 1.
† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the ANCOVA model. rMSE × 100% approximates the %CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least-squares mean and confidence interval from ANCOVA model performed on natural log-transformed values.
§ Median (min, max) reported for t_{max}.
‖ Geometric mean (percent geometric coefficient of variation) was reported for apparent terminal $t_{1/2}$, CLr, and fe(urine)48h.
¶ GMR = Geometric least-squares mean ratio between groups.
GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval
Subject [redacted]'s CL_r and $fe(urine)_{48h}$ pharmacokinetic parameters were not included in the statistical analysis.
(5.3.3.3-2　Table 11-1 を一部改変)

2.7.6.2.10.2.3　安全性の結果

本試験では、安全性解析対象被験者 32 例中 9 例 15 件の有害事象が報告された。内訳は、軽度の腎機能障害患者が 8 例中 3 例 5 件、中等度の腎機能障害患者が 8 例中 4 例 7 件、健康被験者が 8 例中 2 例 3 件であり、重度の腎機能障害患者 8 例では有害事象の発現は認められなかった。これらの有害事象の重症度はすべて軽度であった。比較的よくみられた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頭痛(3 例：中等度の腎機能障害患者 1 例、軽度の腎機能障害患者 1 例、健康被験者 1 例)、浮動性めまい(2 例：中等度の腎機能障害患者 1 例、軽度の腎機能障害患者 1 例)、腹痛(2 例：中等度の腎機能障害患者 1 例、健康被験者 1 例)であった。有害事象の種

類､発現頻度及び重症度と腎機能障害の程度との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

本試験では、死亡例は認められなかった。また、治験薬投与後に重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図において、被験者集団間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者では、試験期間を通して臨床検査値(例：重炭酸塩、リン、尿素、クレアチニン、尿酸、グルコース、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数) 異常を示す被験者が散見されたが、これらは原疾患の状態と一致するものであった。

2.7.6.2.10.3 結論

- ビベグロン 100 mg 経口投与後の見かけの全身クリアランス(CL/F)は軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者では健康被験者と比較して､それぞれ 33%､51%及び 45%低かった。一方、ビベグロンの血漿中 AUC_{inf} は軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者では健康被験者と比較して、それぞれ 49%、106%及び 83%高かった。
- 腎クリアランス(CL_r)は腎機能障害の程度の悪化に伴い低下した。健康被験者の平均 CL_r は 10.4 L/h であったのに対し、軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者の平均 CL_r はそれぞれ 6.3 L/h、3.6 L/h 及び 1.9 L/h であった。
- 軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者並びに健康被験者にビベグロン 100 mg を単回経口投与した時の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.11　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)

2.7.6.2.11.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-57 に示した。

表 2.7.6.2-57　試験方法の概略(007 試験)

項目	内容
試験の標題	A Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-4618 Administered Alone and in Combination with Tolterodine ER
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	主要目的： - 健康成人男性にビベグロンとトルテロジン徐放性製剤(ER)を反復経口併用投与した時の定常状態での心拍数に対する影響を検討する。 副次的目的： - 健康成人男性にビベグロンとトルテロジン ER を反復経口併用投与した時とビベグロン又はトルテロジン ER をそれぞれ反復経口単独投与した時との間で、定常状態での心拍数のベースラインからの変化量の差を推定する。 - 健康成人男性を対象として、ビベグロンの定常状態での血漿中薬物動態に対するトルテロジン ER 併用投与の影響を検討する。 - 健康成人男性を対象として、トルテロジンの定常状態での血漿中薬物動態に対するビベグロン併用投与の影響を検討する。 - 健康成人男性を対象として、トルテロジンの 5-ヒドロキシメチル活性代謝物(5-HM)の定常状態での血漿中薬物動態に対するビベグロン併用投与の影響を検討する。
試験方法	本試験は外国人健康成人男性を対象として、ビベグロン単独投与及びトルテロジン ER 4 mg との併用投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。 本試験は 2～3 パネル構成(パネル 1、パネル 2、パネル 3)として計画された。パネル 1 でのビベグロンの用量は 100 mg とし、パネル 1 での安全性評価を実施した後に次パネルのビベグロンの用量を決定することとした。パネル 1 での安全性評価の結果、パネル 2 のビベグロンの用量を 150 mg と決定し、パネル 3 は実施しないこととした。 結局、本試験は 2 パネル(パネル 1 及びパネル 2)で構成され、各パネルはさらに 2 グループに分けられた。各グループ内で被験者を 2 投与順序のいずれかに無作為に割り当て、各時期に治験薬を 7 日間経口投与した。各時期の間に 3 週間のウォッシュアウト期間を設定した。 各被験者の試験期間はパネル 1、パネル 2 共に約 11 週間(4 週間のスクリーニング期間を含む)であった。 各パネルでの無作為化の詳細は以下のとおりである。

<table>
<tr><td></td><td>
パネル 1：
<table>
<tr><td></td><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td></tr>
<tr><td rowspan="2">グループ 1</td><td>処置 B</td><td>処置 A</td></tr>
<tr><td>処置 A</td><td>処置 B</td></tr>
<tr><td rowspan="2">グループ 2</td><td>処置 C</td><td>処置 A</td></tr>
<tr><td>処置 A</td><td>処置 C</td></tr>
</table>
処置 A＝ ビベグロン 100 mg＋トルテロジン ER 4 mg
処置 B＝ ビベグロン 100 mg＋トルテロジン ER プラセボ
処置 C＝ トルテロジン ER 4 mg＋ビベグロンプラセボ
パネル 2：
<table>
<tr><td></td><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td></tr>
<tr><td rowspan="2">グループ 1</td><td>処置 B</td><td>処置 A</td></tr>
<tr><td>処置 A</td><td>処置 B</td></tr>
<tr><td rowspan="2">グループ 2</td><td>処置 C</td><td>処置 A</td></tr>
<tr><td>処置 A</td><td>処置 C</td></tr>
</table>
処置 A＝ ビベグロン 150 mg＋トルテロジン ER 4 mg
処置 B＝ ビベグロン 150 mg＋トルテロジン ER プラセボ
処置 C＝ トルテロジン ER 4 mg＋ビベグロンプラセボ
</td></tr>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td>48 例[各パネル 24 例(各投与順序 6 例)]</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td>年齢 18 歳以上 45 歳以下、BMI が 30 kg/m^2 以下であり、重大な心電図異常がなく、試験開始前の QRS 間隔が 110 msec 以下の健康男性</td></tr>
<tr><td>治験薬、用量及び投与方法、
製造番号</td><td>
被験薬：
<table>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 10 mg カプセル 5 カプセルを経口投与</td><td>DL00016254</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 100 mg カプセル 1 カプセルを経口投与</td><td>DL00016252</td></tr>
</table>
併用薬：
<table>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>トルテロジン ER 4 mg カプセル 1 カプセルを経口投与</td><td>WL00038865
WL00038680</td></tr>
</table>
対照薬：
<table>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 10 mg プラセボカプセル 5 カプセルを経口投与</td><td>DL00014796</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 100 mg プラセボカプセル 1 カプセルを経口投与</td><td>WL00031582</td></tr>
<tr><td>トルテロジン ER プラセボカプセル 1 カプセルを経口投与</td><td>FL00004027</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
安全性：
- 24 時間平均心拍数(ホルター心電計)のベースラインからの変化量(主要評価項目)
- 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査(眼底検査を含む)
薬物動態：
- 投与 7 日目のビベグロン、トルテロジン及び 5-HM の血漿中薬物動態パラメータ(AUC_{0-24}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$)
</td></tr>
</table>

統計手法	安全性： - 処置及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用い、各グループでの 24 時間重み付け平均心拍数のベースラインからの変化量を評価した。本モデルを用いて、ビベグロン及びトルテロジン ER の併用投与後のベースラインからの最小二乗平均及び 97%両側信頼区間を算出した。97%信頼区間の上限が 10 を下回った場合に、「本用量のビベグロンでは、健康成人男性に当該用量のビベグロン及びトルテロジン ER 4 mg を 7 日間反復併用投与した時に、投与 7 日目の心拍数をベースラインより増加させない」と判断した。 - 本線形混合効果モデルを用い、各用量のビベグロン及びトルテロジン ER 4 mg 併用投与後のベースラインからの変化量[以下、(ビベグロン+トルテロジン ER)]と各単独投与後のベースラインからの変化量との差[(ビベグロン+トルテロジン ER)−ビベグロン単独、(ビベグロン+トルテロジン ER)−トルテロジン ER 単独]の最小二乗平均及び 90%信頼区間を算出した。 - 各パネルを併合し、処置別に有害事象の発現被験者数及び発現割合を記述的に要約した。 薬物動態： - ビベグロン、トルテロジン及び 5-HM の自然対数変換した AUC_{0-24} 及び C_{max} について、時期、投与順序及び処置を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて評価した。ビベグロンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均比([ビベグロン+トルテロジン ER]/ビベグロン単独)及び両側 90%信頼区間、並びにトルテロジン ER 及び 5-HM の AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均比([ビベグロン+トルテロジン ER]/トルテロジン ER 単独)及び両側 90%信頼区間を算出した。 - 処置別に薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。

2.7.6.2.11.2　試験成績

2.7.6.2.11.2.1　被験者の内訳

本試験では被験者 50 例が組み入れられ、うち 46 例が試験を完了した。中止被験者は 4 例(パネル 1：1 例、パネル 2：3 例)であった。パネル 1 では 1 例が第 2 期(トルテロジン ER 4 mg+ビベグロンプラセボ投与)の 8 日目に同意撤回のため試験を中止した。パネル 2 では 1 例が第 2 期(ビベグロン 150 mg+トルテロジン ER 4 mg 投与)の 2 日目投与前に同意撤回のため、1 例が第 1 期(トルテロジン ER 4mg+ビベグロンプラセボ投与)の 13 日目に追跡不能のため、1 例が第 2 期(トルテロジン ER 4mg+ビベグロンプラセボ投与)開始前[第 1 期(ビベグロン 150 mg+トルテロジン ER 4 mg 投与)は完了]に同意撤回のため、それぞれ試験を中止した。試験に組み入れられた被験者 50 例のうち 2 例は、パネル 2 で試験を中止した 2 例に対する代替の被験者であった。50 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.11.2.2　薬物動態の結果

2.7.6.2.11.2.2.1　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

健康成人男性にビベグロン 100 mg 又は 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-58 及び表 2.7.6.2-59 に示

した。

ビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を併用投与した時のビベグロンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の GMR[(ビベグロン+トルテロジン ER)/ビベグロン単独]はそれぞれ 1.08 及び 1.03 であった。ビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を併用投与した時のビベグロンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の GMR[(ビベグロン+トルテロジン ER)/ビベグロン単独]はそれぞれ 1.12 及び 1.13 であった。

表 2.7.6.2-58　健康成人男性にビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ
(007 試験 パネル 1-グループ 1)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 + Tolterodine ER			MK-4618 Alone			Ratio (MK-4618 + Tolterodine ER / MK-4618 Alone)		rMSE ‡
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC_{0-24} (µmol·h/L) ‡	12	3.94	(3.01, 5.17)	12	3.66	(2.80, 4.80)	1.08	(0.94, 1.23)	0.177
C_{max} (nmol/L) ‡	12	366.04	(238.81, 561.06)	12	355.02	(231.61, 544.16)	1.03	(0.74, 1.43)	0.443
t_{max} (h) §	12	2.1	(0.6, 6.1)	12	2.1	(1.1, 4.1)			
Apparent $t_{1/2}$ (h) %	12	80.9	12.8	12	80.7	11.7			

† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effect model. rMSE*100% approximates the within-subject % CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least squares mean and confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median, minimum, maximum.
% Harmonic mean, jack-knife SD.
(5.3.3.4-1　Table 11-5 を一部改変)

表 2.7.6.2-59　健康成人男性にビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ
(007 試験 パネル 2-グループ 1)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 + Tolterodine ER			MK-4618 Alone			Ratio (MK-4618 + Tolterodine ER / MK-4618 Alone)		rMSE ‡
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC_{0-24} (µmol·h/L) ‡	11	6.72	(5.59, 8.09)	12	6.03	(5.03, 7.22)	1.12	(0.98, 1.27)	0.171
C_{max} (nmol/L) ‡	11	640.75	(512.95, 800.38)	12	566.97	(458.85, 700.55)	1.13	(0.90, 1.42)	0.294
t_{max} (h) §	11	2.1	(0.6, 6.1)	12	1.1	(0.5, 6.1)			
Apparent $t_{1/2}$ (h) %	11	83.7	13.2	12	83.4	9.0			

rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effect model. rMSE*100% approximates the within-subject % CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least squares mean and confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median, minimum, maximum.
% Harmonic mean, jack-knife SD.
(5.3.3.4-1　Table 11-6 を一部改変)

2.7.6.2.11.2.2.2　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

健康成人男性にビベグロン 100 mg 又は 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルテロジンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-60 及び表 2.7.6.2-61 に示した。

ビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を併用投与した時のトルテロジンの AUC_{0-24} 及び

C_{max} の GMR[(ビベグロン+トルテロジン ER)/トルテロジン ER 単独]はそれぞれ 1.08 及び 1.12 であった。ビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を併用投与した時のトルテロジンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の GMR[(ビベグロン+トルテロジン ER)/トルテロジン ER 単独]はそれぞれ 1.23 及び 1.37 であった。

表 2.7.6.2-60　健康成人男性にビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルテロジンの血漿中薬物動態パラメータ
(007 試験 パネル 1-グループ 2)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 + Tolterodine ER			Tolterodine ER Alone			Ratio (MK-4618 + Tolterodine ER / Tolterodine ER Alone)		rMSE †
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC_{0-24} (ng·h/mL) ‡	12	30.66	(16.24, 57.89)	12	28.37	(15.03, 53.56)	1.08	(0.97, 1.21)	0.147
C_{max} (ng/mL) ‡	12	2.57	(1.48, 4.45)	12	2.28	(1.32, 3.96)	1.12	(1.00, 1.26)	0.157
t_{max} (h) §	12	6.10	(4.00, 6.20)	12	6.10	(4.10, 8.10)			
Apparent $t_{1/2}$ (h) %	12	9.48	3.0	12	9.34	3.6			

† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effect model. rMSE*100% approximates the within-subject % CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least squares mean and confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median: minimum, maximum.
% Harmonic mean: jack-knife SD.
(5.3.3.4-1　Table 11-9 を一部改変)

表 2.7.6.2-61　健康成人男性にビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のトルテロジンの血漿中薬物動態パラメータ
(007 試験 パネル 2-グループ 2)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 + Tolterodine ER			Tolterodine ER Alone			Ratio (MK-4618 + Tolterodine ER / Tolterodine ER Alone)		rMSE †
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC_{0-24} (ng·h/mL) ‡	12	13.25	(7.39, 23.76)	11	10.80	(6.02, 19.38)	1.23	(1.11, 1.35)	0.124
C_{max} (ng/mL) ‡	12	1.26	(0.66, 2.39)	11	0.92	(0.48, 1.75)	1.37	(1.20, 1.57)	0.171
t_{max} (h) §	12	5.05	(3.00, 8.10)	11	6.10	(3.00, 12.10)			
Apparent $t_{1/2}$ (h) %	12	9.89	4.5	11	9.23	3.1			

† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effect model. rMSE*100% approximates the within-subject % CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least squares mean and confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median: minimum, maximum.
% Harmonic mean: jack-knife SD.
(5.3.3.4-1　Table 11-10 を一部改変)

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

健康成人男性にビベグロン 100 mg 又は 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の 5-HM の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-62 及び表 2.7.6.2-63 に示した。

ビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を併用投与した時の 5-HM の AUC_{0-24} 及び C_{max} の GMR[(ビベグロン+トルテロジン ER)/トルテロジン ER 単独]はそれぞれ 1.11 及び 1.16 であった。

ビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を併用投与した時の 5-HM の AUC_{0-24} 及び C_{max} の GMR[(ビベグロン+トルテロジン ER)/トルテロジン ER 単独]はそれぞれ 1.10 及び 1.28 であった。

表 2.7.6.2-62　健康成人男性にビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の 5-HM の血漿中薬物動態パラメータ
(007 試験 パネル 1-グループ 2)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 + Tolterodine ER			Tolterodine ER Alone			Ratio (MK-4618 + Tolterodine ER / Tolterodine ER Alone)		
	N #	GM	95% CI	N #	GM	95% CI	GMR	90% CI	rMSE †
AUC_{0-24} (ng·h/mL) ‡	10	29.37	(23.92, 36.07)	10	26.36	(21.47, 32.37)	1.11	(1.06, 1.17)	0.063
C_{max} (ng/mL) ‡	12	1.47	(0.60, 3.60)	12	1.27	(0.52, 3.11)	1.16	(1.03, 1.31)	0.164
t_{max} (h) §	12	6.10	(4.10, 6.20)	12	6.10	(6.10, 6.20)			
Apparent $t_{1/2}$ (h) %	10	9.53	2.4	10	8.92	2.0			

† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effect model. rMSE*100% approximates the within-subject % CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least squares mean and confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median: minimum, maximum.
% Harmonic mean: jack-knife SD.
# [redacted] and [redacted] were poor metabolyzers and did not have sufficient data to calculate AUC_{0-24} or Apparent $t_{1/2}$
(5.3.3.4-1　Table 11-13 を一部改変)

表 2.7.6.2-63　健康成人男性にビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の 5-HM の血漿中薬物動態パラメータ
(007 試験 パネル 2-グループ 2)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 + Tolterodine ER			Tolterodine ER Alone			Ratio (MK-4618 + Tolterodine ER / Tolterodine ER Alone)		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	rMSE †
AUC_{0-24} (ng·h/mL) ‡	12	28.20	(22.12, 35.96)	11	25.57	(20.02, 32.66)	1.10	(1.00, 1.22)	0.126
C_{max} (ng/mL) ‡	12	2.73	(2.01, 3.69)	11	2.13	(1.56, 2.90)	1.28	(1.08, 1.52)	0.219
t_{max} (h) §	12	6.10	(3.00, 8.10)	11	6.00	(3.00, 6.10)			
Apparent $t_{1/2}$ (h) %	12	11.13	3.8	11	10.71	4.1			

† rMSE: Square root of conditional mean squared error (residual error) from the linear mixed effect model. rMSE*100% approximates the within-subject % CV on the raw scale.
‡ Back-transformed least squares mean and confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median: minimum, maximum.
% Harmonic mean: jack-knife SD.
(5.3.3.4-1　Table 11-14 を一部改変)

2.7.6.2.11.2.3　安全性の結果

本試験で 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合はそれぞれビベグロン 100 mg 単独投与が 58.3%(7/12 例)、ビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用投与が 66.7%(16/24 例)、ビベグロン 150 mg 単独投与が 41.7%(5/12 例)、ビベグロン 150 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用投与が 50.0%(13/26 例)、トルテロジン ER 4 mg 単独投与が 53.8%(14/26 例)、プラセボ投与が 24.0%(12/50 例)であった。各処置別で比較的よくみられた有害事象は、ビベグロン 100 mg 単独投与では体位性めまいが 25.0%(3/12 例)及び起立性低血圧が 16.7%(2/12 例)、ビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用投与では頭痛が 29.2%(7/24 例)及び体位性めまいが 16.7%(4/24 例)、ビベグロン

150 mg 単独投与では頭痛が 25.0%(3/12 例)、傾眠が 16.7%(2/12 例)及び体位性めまいが 16.7%(2/12 例)、ビベグロン 150 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用投与では頭痛が 19.2%(5/26 例)、便秘が 15.4%(4/26 例)及び体位性めまいが 11.5%(3/26 例)、トルテロジン ER 4 mg 単独投与では頭痛が 15.4%(4/26 例)、起立性低血圧が 11.5%(3/26 例)及び接触性皮膚炎が 11.5%(3/26 例)であった。

本試験で、死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

心拍数に対する影響

健康成人男性にビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の、投与 7 日目での 24 時間重み付け平均心拍数のベースラインからの変化量について、線形混合効果モデルを用いて検討した結果を表 2.7.6.2-64 に示した。

ビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用投与した時の平均心拍数のベースラインからの変化量(最小二乗平均)の 97%両側信頼区間は 4.40～7.86 であり、信頼区間の上限は 10 未満であった。

ビベグロン 100 mg 又はトルテロジン ER 4 mg 単独投与に対するビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用投与の平均心拍数のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均(90%信頼区間)はそれぞれ 1.35(−0.84, 3.53)及び−0.15(−2.34, 2.04)であり、共に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-64　健康成人男性にビベグロン 100 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の、投与 7 日目での 24 時間重み付け平均心拍数のベースラインからの変化量の解析結果(007 試験 パネル 1)

Treatment	Least Squares Change From Baseline †			
	N	Least Square Mean	97% CI	rMSE
4 mg tolterodine ER alone	12	6.29	(3.80, 8.77)	3.510
100 mg MK-4618 alone	12	4.79	(2.30, 7.27)	-
100 mg MK-4618 + 4 mg tolterodine ER	24	6.13	(4.40, 7.86)	-
Treatment Difference			Least Squares Mean	90% CI
100 mg MK-4618 + 4 mg tolterodine ER vs. 100 mg MK-4618 alone			1.35	(-0.84, 3.53)
100 mg MK-4618 + 4 mg tolterodine ER vs. 4 mg tolterodine ER alone			-0.15	(-2.34, 2.04)

† Time weighted average of Day -1 measurements serve as baseline, analysis performed on raw scale.
Note: A 97% CI was calculated as a multiplicity adjustment was required to maintain the overall Type I error at 0.05.
(5.3.3.4-1　Table 11-1 を一部改変)

健康成人男性にビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の、投与 7 日目での 24 時間重み付け平均心拍数のベースラインからの変化量について、線形混合効果モデルを用いて検討した結果を表 2.7.6.2-65 に示した。

ビベグロン 150 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用投与した時の平均心拍数のベースラインからの変化量(最小二乗平均)の 97%両側信頼区間は 3.88～8.71 であり、信頼区間の上限は 10 未満であった。

ビベグロン 150 mg 又はトルテロジン ER 4 mg 単独投与に対するビベグロン 150 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用投与の平均心拍数のベースラインからの変化量の差の最小二乗平均(90%信頼区間)はそれぞれ 4.56(1.26, 7.85)及び 2.62(−0.58, 5.82)であった。ビベグロン 150 mg + トルテロジン

ER 4 mg 併用投与とトルテロジン ER 4 mg 単独投与との間で有意差は認められなかった。ビベグロン 150 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用投与ではビベグロン 150 mg 単独投与と比較して心拍数が有意に高値であったが、臨床的に意味のある差ではなかった。

表 2.7.6.2-65　健康成人男性にビベグロン 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の、投与 7 日目での 24 時間重み付け平均心拍数のベースラインからの変化量の解析結果(007 試験 パネル 2)

Treatment	Least Squares Change From Baseline †			
	N	Least Square Mean	97% CI	rMSE
4 mg tolterodine ER alone	13	3.67	(0.22, 7.13)	5.141
150 mg MK-4618 alone	12	1.74	(-1.84, 5.32)	-
150 mg MK-4618 + 4 mg tolterodine ER	24	6.29	(3.88, 8.71)	-
Treatment Difference			Least Squares Mean	90% CI
150 mg MK-4618 + 4 mg tolterodine ER vs. 150 mg MK-4618 alone			4.56	(1.26, 7.85)
150 mg MK-4618 + 4 mg tolterodine ER vs. 4 mg tolterodine ER alone			2.62	(-0.58, 5.82)

† Time weighted average of Day -1 measurements serves as baseline, analysis performed on raw scale
Note: A 97% CI was calculated as a multiplicity adjustment was required to maintain the overall Type I error at 0.05.
(5.3.3.4-1　Table 11-2 を一部改変)

2.7.6.2.11.3　結論

- ビベグロン 100 mg 及び 150 mg の用量では、健康成人男性に当該用量のビベグロン及びトルテロジン ER 4 mg を 7 日間反復併用投与した時に、投与 7 日目の心拍数をベースラインより増加させなかった。
- 健康成人男性にビベグロン 100 mg 及び 150 mg を単独投与又はトルテロジン ER 4 mg と併用投与した時の忍容性は良好であった。
- ビベグロン 100 mg 又は 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を併用投与した時のビベグロンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の GMR[(ビベグロン+トルテロジン ER)/ビベグロン単独]はそれぞれ 1.08 又は 1.12 及び 1.03 又は 1.13 であった。ビベグロン 100 mg 又は 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を併用投与した時のトルテロジンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の GMR[(ビベグロン+トルテロジン ER)/トルテロジン ER 単独]はそれぞれ 1.08 又は 1.23 及び 1.12 又 1.37 はであった。
- ビベグロン 100 mg 又は 150 mg とトルテロジン ER 4 mg を併用投与した時の 5-HM の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の GMR[(ビベグロン+トルテロジン ER)/トルテロジン ER 単独]はそれぞれ 1.11 又は 1.10 及び 1.16 又は 1.28 であった。

2.7.6.2.12　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)

2.7.6.2.12.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-66 に示した。

表 2.7.6.2-66　試験方法の概略(010 試験)

項目	内容
試験の標題	A Study to Evaluate the Co-Administration of MK-4618 with Antihypertensive Agents
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	主要目的： - 成人男性及び女性にビベグロンと降圧薬(β 遮断薬：メトプロロール、血管拡張薬：アムロジピン)を反復経口併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 - 成人男性及び女性にビベグロンとメトプロロール又はアムロジピンを反復経口併用投与した時の血圧に対する影響を検討する。 副次的目的： - 成人男性及び女性にビベグロンとメトプロロール又はアムロジピンを反復経口併用投与し、定常状態のビベグロンの予備的な血漿中薬物動態データを取得する。
試験方法	本試験は本態性又は特発性高血圧を有する外国人成人男性及び女性患者を対象として、ビベグロン単独投与並びに β 遮断薬(メトプロロール)又は血管拡張薬(アムロジピン)との併用投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、無作為化、一部盲検(ビベグロンのみ)、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。 本試験は 2 パネル(パネル A 及びパネル B)で構成された。組入れ 6 週間以上前より試験期間中を通して、パネル A ではメトプロロール、パネル B ではアムロジピンをそれぞれ非盲検下で投与した。両パネル共に、被験者を 2 投与順序のいずれかに無作為に割り当て、各時期に治験薬(ビベグロン 100 mg 又はプラセボ)を 1 日 1 回 7 日間、メトプロロール(パネル A)又はアムロジピン(パネル B)と反復経口併用投与した。各時期の間に治験薬に対する 2 週間のウォッシュアウト期間を設定した。 各被験者の試験期間はパネル A、パネル B 共に約 10 週間(4 週間のスクリーニング期間及び 2 週間の後観察期間を含む)であった。 各パネルでの無作為化の詳細は以下のとおりである。

	第 1 期	第 2 期
パネル A	処置 A	処置 B
	処置 B	処置 A

処置 A＝ ビベグロン 100 mg＋ メトプロロール
処置 B＝ ビベグロン 100 mg プラセボ ＋ メトプロロール

	第 1 期	第 2 期
パネル B	処置 C	処置 D
	処置 D	処置 C

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">処置 C = ビベグロン 100 mg + アムロジピン
処置 D = ビベグロン 100 mg プラセボ + アムロジピン</td></tr>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td colspan="2">24 例[各パネル 12 例(各投与順序 6 例)]</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="2">年齢 18 歳以上 80 歳以下、BMI が 40 kg/m^2 以下であり、合併症を有しない本態性又は特発性高血圧治療のため、少なくとも組み入れ 6 週間以上前よりβ遮断薬(パネル A)又はアムロジピン(パネル B)の投与を継続しており、試験期間中もメトプロロール(パネル A)又はアムロジピン(パネル B)の投与を継続が可能な成人男性及び女性(女性の場合は妊娠の可能性がない)</td></tr>
<tr><td rowspan="8">治験薬、用量及び投与方法、
ロット番号</td><td colspan="2">被験薬：</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>ロット番号</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 50 mg 錠 2 錠を経口投与</td><td>WL00042420</td></tr>
<tr><td colspan="2">対照薬：</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>ロット番号</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 50 mg 錠プラセボ 2 錠を経口投与</td><td>WL00042421</td></tr>
<tr><td colspan="2">併用薬：</td></tr>
<tr><td colspan="2">用法及び投与方法</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験期間中継続して、同一用量のメトプロロール ER 錠(市販薬)を経口投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験期間中継続して、同一用量のアムロジピン錠(市販薬)を経口投与</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目(安全性)：
- 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図
- 投与 1～7 日目の収縮期血圧のベースラインからの変化量(最大値、最小値)及び起立性低血圧
副次的評価項目(薬物動態)：
- 投与 1 日目及び 7 日目のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ(AUC_{0-24}、C_{max}、t_{max})</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">安全性：
- 処置別に有害事象の発現被験者数及び発現割合を記述的に要約した。
- パネル別に、処置、時期、日(1 日目、7 日目)を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用い、平均収縮期血圧(半臥位、立位)のベースラインからの最大増加量について、ビベグロン投与時のブラセボ投与時に対する差及び 90%信頼区間を算出した。90%信頼区間の上限がそれぞれ 20 mmHg を下回った場合に「ビベグロン 100 mg とβ遮断薬(メトプロロール)又は血管拡張薬(アムロジピン)との併用投与によっても収縮期血圧に臨床的に意味のある変化はもたらさない」と判断した。
薬物動態：
- パネル別に、自然対数変換した AUC_{0-24} 及び C_{max} について、日を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用い、投与 1 日目及び投与 7 日目のビベグロンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の GM 及び 90%信頼区間、並びに投与 1 日目に対する投与 7 日目のビベグロンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の GMR 及び 90%信頼区間を算出した。
- 処置別に薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。</td></tr>
</table>

2.7.6.2.12.2　試験成績

2.7.6.2.12.2.1　被験者の内訳

本試験ではパネル A に被験者 13 例(男性 5 例、女性 8 例)、パネル B に被験者 13 例(男性 9 例、女性 4 例)計 26 例が組み入れられ、うち 23 例が試験を完了した。中止被験者は 3 例(パネル A：1 例、パネル B：2 例)であった。パネル A では 1 例が時期 1(ビベグロンプラセボ＋メトプロロール投与)の期間中に有害事象(貧血)発現のため試験を中止した。当該被験者中止のため代替の被験者が組み入れられた。パネル B では 1 例が時期 1(ビベグロンプラセボ＋アムロジピン投与)の期間中に同意撤回のため、1 例が時期 2(ビベグロン 100 mg＋アムロジピン投与)の 7 日目の投与終了後の採血実施前に同意撤回のため、それぞれ試験を中止した。パネル B で中止した 2 例のうち時期 1 で中止した被験者 1 例のかわりに代替の被験者が組み入れられた。治験薬が投与された 26 例全例を安全性解析対象集団に、うちビベグロン 100 mg が投与された 24 例を薬物動態解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.12.2.2　薬物動態の結果

2.7.6.2.12.2.2.1　メトプロロール併用時のビベグロンの薬物動態

高血圧患者にビベグロン 100 mg とメトプロロールを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-67 に示した。

ビベグロンとメトプロロールを併用投与した時の投与 1 日目及び投与 7 日目の血漿中ビベグロンの $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 1.21 及び 2.60 μmol·h/L、C_{max} はそれぞれ 209.18 及び 277.72 nmol/L であった。また、投与 1 日目に対する投与 7 日目の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 2.15 及び 1.33 であった。

表 2.7.6.2-67　男性及び女性の高血圧患者にビベグロン 100 mg とメトプロロールを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ
(010 試験　パネル A)

PK Parameter	N	Day 1 GM (90% CI)	Day 7 GM (90% CI)	Accumulation Ratio (D7/D1) GMR (90% CI)	rMSE ‡
$AUC_{0\text{-}24}$ (μmol•h/L) †	12	1.21 (0.97, 1.51)	2.60 (2.09, 3.24)	2.15 (1.82, 2.53)	0.223
C_{max} (nmol/L) †	12	209.18 (159.90, 273.66)	277.72 (212.29, 363.33)	1.33 (1.03, 1.70)	0.340
t_{max} (h) §	12	0.7 (0.7, 3.2)	1.2 (0.7, 3.2)		
$t_{1/2}$ (h) ‖	12	*	74.4 (9.6)		

CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; GMR = geometric mean ratio;
LS Mean = least-squares mean; rMSE = square root of conditional mean squared error (residual error).
† Back-transformed LS mean and CI from mixed effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median, Minimum and Maximum.
‖ GM, % CV.
* Terminal phase can not be assessed during 24 hour dosing interval
‡ rMSE from the linear mixed effect model.
rMSE*100% approximates the within-subject % CV on the raw scale.
(5.3.3.4-2　Table 11-9 を一部改変)

2.7.6.2.12.2.2.2　アムロジピン併用時のビベグロンの薬物動態

高血圧患者にビベグロン 100 mg とアムロジピンを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-68 に示した。

ビベグロンとアムロジピンを併用投与した時の投与 1 日目及び投与 7 日目の血漿中ビベグロンの $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 1.76 及び 4.60 μmol·h/L、C_{max} はそれぞれ 268.59 及び 495.28 nmol/L であった。また、投与 1 日目に対する投与 7 日目の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 2.61 及び 1.84

であった。

表 2.7.6.2-68　男性及び女性の高血圧患者にビベグロン 100 mg とアムロジピンを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ
(010 試験 パネル B)

PK Parameter	N	Day 1 GM (90% CI)	Day 7 GM (90% CI)	Accumulation Ratio (D7/D1) GMR (90% CI)	rMSE ‡
$AUC_{0\text{-}24}$ (μmol•h/L) †	12	1.76 (1.41, 2.20)	4.60 (3.69, 5.74)	2.61 (2.13, 3.19)	0.276
C_{max} (nmol/L) †	12	268.59 (196.23, 367.64)	495.28 (361.84, 677.92)	1.84 (1.27, 2.67)	0.505
t_{max} (h) §	12	1.7 (0.6, 6.1)	1.1 (0.6, 4.3)		
$t_{1/2}$ (h) ‖	12	*	63.0 (38.7)		

LS Mean= least-squares mean; rMSE = square root of conditional mean squared error (residual error).
† Back-transformed LS mean and CI from mixed effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median, Minimum and Maximum.
‖ GM, % CV.
* Terminal phase can not be assessed during 24 hour dosing interval
‡ rMSE from the linear mixed effect model.
rMSE*100% approximates the within-subject % CV on the raw scale.
(5.3.3.4-2　Table 11-11 を一部改変)

2.7.6.2.12.2.3　安全性の結果

本試験で 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合はそれぞれメトプロロール単独投与が 53.8%(7/13 例)、ビベグロン 100 mg + メトプロロール併用投与が 33.3%(4/12 例)、アムロジピン単独投与が 61.5%(8/13 例)、ビベグロン 100 mg + アムロジピン併用投与が 41.7%(5/12 例)であった。本試験で比較的よくみられた有害事象は頭痛であり、メトプロロール単独投与が 38.5%(5/13 例)、ビベグロン 100 mg + アムロジピン併用投与が 16.7%(2/12 例)、アムロジピン単独投与が 15.4%(2/13 例)、ビベグロン 100 mg + メトプロロール併用投与が 8.3%(1/12 例)であった。本試験で発現した有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、大部分が一過性であった。

本試験で、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。1 例がメトプロロール単独投与(ビベグロンプラセボ + メトプロロール投与)時に有害事象(貧血)により試験を中止した。治験責任医師は当該事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。その他、各処置間で起立性低血圧及び高血圧に関連する有害事象の発現頻度に臨床的に意味のある差は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン(血圧、心拍数)及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

収縮期血圧に対する影響

高血圧患者にビベグロン 100 mg とメトプロロールを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の、投与 7 日目での収縮期血圧のベースラインからの最大増加量について、線形混合効果モデルを用いて検討した結果を表 2.7.6.2-69 に示した。

ビベグロン 100 mg + メトプロロール併用投与した時の 1 日目及び 7 日目での平均収縮期血圧のベースラインからの最大増加量の差[(ビベグロン 100 mg + メトプロロール) – (ビベグロンプラセボ + メトプロロール)]及びその 90%信頼区間は、半臥位が−1.22 mmHg(−8.42, 5.98 mmHg)及び 2.29 mmHg(−4.92, 9.49 mmHg)、立位が 1.65 mmHg(−5.31, 8.62 mmHg)及び−1.09 mmHg(−8.06, 5.88 mmHg)であり、いずれも 90%信頼区間の上限は 20 mmHg 未満であった。

表 2.7.6.2-69　男性及び女性の高血圧患者にビベグロン 100 mg とメトプロロールを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の収縮期血圧のベースラインからの最大増加量に対する解析結果(010 試験 パネル 1)

Position	Day	Treatment	N	Baseline (mmHg) Mean (SD)	Maximum Increase from Baseline (mmHg) Mean (95% CI) †	Difference vs. Placebo Mean (90% CI) †
Semi-recumbent	1	MK-4618	12	123.67 (12.86)	16.03 (9.46, 22.61)	-1.22 (-8.42, 5.98)
		Placebo	13	127.12 (13.08)	17.25 (10.93, 23.57)	-
	7	MK-4618	12	123.67 (12.86)	14.38 (7.81, 20.96)	2.29 (-4.92, 9.49)
		Placebo	13	127.12 (13.08)	12.10 (5.78, 18.42)	-
Standing	1	MK-4618	12	132.00 (12.63)	14.79 (7.43, 22.15)	1.65 (-5.31, 8.62)
		Placebo	13	129.62 (11.67)	13.14 (6.01, 20.26)	-
	7	MK-4618	12	123.67 (12.86)	6.12 (-1.24, 13.49)	-1.09 (-8.06, 5.88)
		Placebo	13	127.12 (13.08)	7.21 (0.09, 14.34)	-

CI = confidence interval; SD = standard deviation
† Mean and CI obtained from linear mixed effects model performed on maximum increase from baseline values.
(5.3.3.4-2　Table 11-1 を一部改変)

高血圧患者にビベグロン 100 mg とアムロジピンを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の、投与 7 日目での収縮期血圧のベースラインからの最大増加量について、線形混合効果モデルを用いて検討した結果を表 2.7.6.2-70 に示した。

ビベグロン 100 mg + アムロジピン併用投与した時の 1 日目及び 7 日目での平均収縮期血圧のベースラインからの最大増加量の差[(ビベグロン 100 mg + アムロジピン) – (ビベグロンプラセボ + アムロジピン)]及びその 90%信頼区間は、半臥位が 1.95 mmHg(−2.85, 6.75 mmHg)及び−5.91 mmHg(−10.71, −1.11 mmHg)、立位が−6.25 mmHg(−11.47, −1.03 mmHg)及び−1.57 mmHg(−6.79, 3.65 mmHg)であり、いずれも 90%信頼区間の上限は 20 mmHg 未満であった。

表 2.7.6.2-70　男性及び女性の高血圧患者にビベグロン 100 mg とアムロジピンを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の収縮期血圧のベースラインからの最大増加量に対する解析結果(010 試験 パネル 2)

Position	Day	Treatment	N	Baseline (mmHg) Mean (SD)	Maximum Increase from Baseline (mmHg) Mean (95% CI) †	Difference vs. Placebo Mean (90% CI) †
Semi-recumbent	1	MK-4618	12	128.52 (11.46)	14.69 (9.65, 19.72)	1.95 (-2.85, 6.75)
		Placebo	13	127.34 (12.73)	12.74 (7.87, 17.61)	-
	7	MK-4618	12	128.52 (11.46)	10.52 (5.48, 15.55)	-5.91 (-10.71, -1.11)
		Placebo	13	127.34 (12.73)	16.43 (11.56, 21.30)	-
Standing	1	MK-4618	12	133.42 (14.21)	6.50 (1.27, 11.73)	-6.25 (-11.47, -1.03)
		Placebo	13	129.08 (12.17)	12.75 (7.70, 17.79)	-
	7	MK-4618	12	133.42 (14.21)	6.33 (1.10, 11.57)	-1.57 (-6.79, 3.65)
		Placebo	13	129.08 (12.17)	7.90 (2.85, 12.95)	-

CI = confidence interval; SD = standard deviation
† Mean and CI obtained from linear mixed effects model performed on maximum increase from baseline values.
(5.3.3.4-2　Table 11-2 を一部改変)

2.7.6.2.12.3 結論

- 本態性又は特発性高血圧を有する成人男性及び女性患者にビベグロン 100 mg とメトプロロール(β 遮断薬)又はアムロジピン(血管拡張薬)を 1 日 1 回 7 日間反復経口併用投与した時の忍容性は良好であった。
- ビベグロン 100 mg とメトプロロール又はアムロジピンとの併用投与により、収縮期血圧に臨床的に意味のある変化はもたらさなかった。
- ビベグロンとメトプロロールを併用投与した時の投与 1 日目に対する投与 7 日目の血漿中ビベグロンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 2.15 及び 1.33 であった。
- ビベグロンとアムロジピンを併用投与した時の投与 1 日目に対する投与 7 日目の血漿中ビベグロンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 2.61 及び 1.84 であった。

2.7.6.2.13　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)

2.7.6.2.13.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-71 に示した。

表 2.7.6.2-71　試験方法の概略(015 試験)

項目	内容
試験の標題	A Study to Assess the Effects of Multiple Oral Doses of Ketoconazole and Diltiazem on the Single-Dose Pharmacokinetics of MK-4618 in Healthy Subjects
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	主要目的： - ビベグロン単回経口投与した時のビベグロンの薬物動態に対するケトコナゾール(強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬)反復投与の影響を検討する。 - ビベグロン単回経口投与した時のビベグロンの薬物動態に対するジルチアゼム(中程度の CYP3A4 及び P-gp 阻害薬)反復投与の影響を検討する。 副次的目的： - ケトコナゾール反復経口投与時にビベグロンを単回経口併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 - ジルチアゼム反復経口投与時にビベグロンを単回経口併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。
試験方法	本試験は外国人健康成人男性及び女性を対象として、ビベグロンを単回併用投与した時の薬物動態及び安全性に対するケトコナゾール又はジルチアゼム反復経口投与の影響について評価する、無作為化、非盲検、2 期投与順固定試験であった。 本試験は 2 パネル(パネル 1 及びパネル 2)で構成された。被験者をパネル 1 又はパネル 2 のいずれかに無作為に割り当てた。 パネル 1： 被験者に処置 A、処置 B の順に処置を行った。 処置 A(第 1 期)：ビベグロン 100 mg を単回投与 処置 B(第 2 期)：ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 12 時間ごとに 16 日間(1～16 日目)投与し、2 日目の朝にケトコナゾール投与と共にビベグロン 100 mg を単回投与 パネル 2： 被験者に処置 A、処置 C の順に処置を行った。 処置 A(第 1 期)：ビベグロン 100 mg を単回投与 処置 C(第 2 期)：ジルチアゼム徐放性製剤(ER)240 mg を 1 日 1 回、1 日目及び 3～16 日目に投与。ただし、2 日目はジルチアゼム即放性製剤(IR)60 mg を 1 日 3 回 8 時間ごとに投与。2 日目の朝にジルチアゼム投与と共にビベグロン 100 mg を単回投与 パネル 1、パネル 2 共に、第 1 期のビベグロン投与と第 2 期のケトコナゾール又はジルチアゼムの初回投与との間に 14 日間のウォッシュアウト期間

<table>
<tr><td></td><td>を設定した。
各被験者の試験期間は約 9 週間(4 週間のスクリーニング期間及び 2 週間のフォローアップ期間を含む)であった。</td></tr>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td>22 例(パネル 1：10 例、パネル 2：12 例)</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td>年齢 19 歳以上 55 歳以下、BMI が 32 kg/m^2 以下であり、喫煙歴のない、健康成人男性及び女性(女性の場合は妊娠中若しくは授乳中ではない、又は妊娠の可能性がない)</td></tr>
<tr><td>治験薬、用量及び投与方法、
製造番号</td><td>被験薬：<table><tr><td>用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr><tr><td>ビベグロン 50 mg 錠 2 錠を経口投与</td><td>WL00045949</td></tr></table>併用薬：<table><tr><td>用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr><tr><td>ケトコナゾール 200 mg 錠(市販薬)1 錠を経口投与</td><td>3036319</td></tr><tr><td>ジルチアゼム ER 240 mg 錠(市販薬)1 錠を経口投与</td><td>[redacted]M052P</td></tr><tr><td>ジルチアゼム IR 60 mg 錠(市販薬)1 錠を経口投与</td><td>3036704</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>主要評価項目(薬物動態)：
- ビベグロン単独投与時及びビベグロンとケトコナゾール又はジルチアゼムとの併用投与時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ(AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$)
副次的評価項目(安全性)：
- 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>薬物動態：
- パネル別に、自然対数変換した薬物動態パラメータについて、処置を固定効果とした線形混合効果モデルを用い、ビベグロンの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均比[(ビベグロン＋ケトコナゾール)/ビベグロン単独(パネル 1)、(ビベグロン＋ジルチアゼム)/ビベグロン単独(パネル 2)]及び 90%信頼区間を算出した。
- 処置別に薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。
安全性：
- 処置別に有害事象の発現被験者数及び発現割合、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図結果を記述的に要約した。</td></tr>
</table>

2.7.6.2.13.2　試験成績

2.7.6.2.13.2.1　被験者の内訳

本試験ではパネル 1 に被験者 10 例(男性 9 例、女性 1 例)、パネル 2 に被験者 12 例(男性 8 例、女性 4 例)計 22 例が組み入れられ、うち 21 例が試験を完了した。中止被験者は 1 例(パネル 1)であった。パネル 1 では 1 例が第 2 期の 5 日目の朝のケトコナゾール 200 mg 投与後に、ケトコナゾールのみに関連する有害事象(クレアチニン増加)発現のため試験を中止した。当該被験者については、第 1 期のビベグロン 100 mg 単回単独投与及び第 2 期 2 日目のビベグロン 100 mg とケトコナゾール 200 mg との併用投与は実施された。治験薬が投与された 22 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.13.2.2　薬物動態の結果

健康成人男性及び女性にビベグロン 100 mg を単回経口単独投与した時及びケトコナゾールを反復投与下で単回経口併用投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-72 に示した。

ビベグロンの AUC_{inf} の GMR[(ビベグロン＋ケトコナゾール)/ビベグロン単独]は 2.08、C_{max} の GMR は 2.22 であった。

表 2.7.6.2-72　健康成人男性及び女性にビベグロン 100 mg を単回経口単独投与及びケトコナゾール反復投与下で単回経口併用投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ(015 試験 パネル 1)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 Alone (Reference)			MK-4618 With Ketoconazole (Test)			(MK-4618 With Ketoconazole / MK-4618 Alone)		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo Within Subject %CV ‡
AUC_{inf} † (nmol･h/L)	10	3079.17	(1772.59, 5348.85)	10	6411.28	(4723.22, 8702.67)	2.08	(1.66, 2.61)	0.277
C_{max} † (nmol/L)	10	254.75	(119.50, 543.05)	10	565.31	(375.02, 852.15)	2.22	(1.50, 3.28)	0.477
t_{max} || (h)	10	1.50	(0.50, 4.00)	10	1.98	(0.50, 3.00)			
Apparent terminal $t_{1/2}$ § (h)	10	76.98	18.77	10	75.44	29.10			

MK-4618 Alone: 100 mg MK-4618 (single dose, Day 1) (Period 1) (Reference)
MK-4618 With Ketoconazole: 200 mg Q12h ketoconazole on Days 1 through 16 with a 100 mg MK-4618 (single dose) administered with the morning dose of ketoconazole on Day 2 (Period 2, Panel 1) (Test)
†Back-transformed least squares mean and confidence interval from mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
‡Pseudo Within-Subject %CV = 100*sqrt[(σ 2 A + σ 2 B - 2 σ AB)/2], where σ 2 A and σ 2 B are the estimated variances on the log scale for the 2 treatment groups, and σ AB is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.
§Geometric Mean and %CV provided for $t_{1/2}$. The %CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt(exp(s^2) - 1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale.
|| Median (min, max) reported for t_{max}.
GM = Geometric least-square mean; GMR = Geometric least-square mean ratio; CI = Confidence interval.
(5.3.3.4-3　Table 11-1 を一部改変)

健康成人男性及び女性にビベグロン 100 mg を単回経口単独投与した時及びジルチアゼムを反復投与下で単回経口併用投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-73 に示した。

ビベグロンの AUC_{inf} の GMR[(ビベグロン＋ジルチアゼム)/ビベグロン単独]は 1.63、C_{max} の GMR は 1.68 であった。

表 2.7.6.2-73　健康成人男性及び女性にビベグロン 100 mg を単回経口単独投与及びジルチアゼム反復投与下で単回経口併用投与した時のビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ (015 試験 パネル 2)

Pharmacokinetic Parameter	MK-4618 Alone (Reference)			MK-4618 With Diltiazem (Test)			(MK-4618 With Diltiazem / MK-4618 Alone)		
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	Pseudo Within Subject %CV ‡
AUC_{inf} † (nmol·h/L)	12	2990.71	(2535.07, 3528.25)	12	4878.65	(4268.84, 5575.56)	1.63	(1.44, 1.85)	0.174
C_{max} † (nmol/L)	12	224.49	(166.07, 303.47)	12	376.24	(290.30, 487.63)	1.68	(1.41, 1.99)	0.235
t_{max} ‖ (h)	12	2.00	(0.50, 4.01)	12	1.50	(0.50, 4.00)			
Apparent terminal $t_{1/2}$ § (h)	12	72.75	19.47	12	80.22	23.25			

MK-4618 Alone: 100 mg MK-4618 (single dose, Day 1) (Period 1) (Reference)
MK-4618 With Diltiazem: 240 mg ER diltiazem on Day 1 and Days 3 through 16, and 60 mg (IR) TID diltiazem on Day 2 with 100 mg MK-4618 (single dose) co-administered with the morning dose of diltiazem on Day 2 (Period 2, Panel 2) (Test)
†Back-transformed least squares mean and confidence interval from mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
‡Pseudo Within-Subject %CV = 100*sqrt[(σ 2 A + σ 2 B - 2 σ AB)/2], where σ 2 A and σ 2 B are the estimated variances on the log scale for the 2 treatment groups, and σ AB is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.
§ Geometric Mean and %CV provided for $t_{1/2}$. The %CV is calculated in the natural log-scale with the equation: 100 x sqrt($\exp(s^2)$ - 1), where s^2 is the observed variance on the natural log-scale.
|| Median (min, max) reported for t_{max}.
GM = Geometric least-square mean; GMR = Geometric least-square mean ratio; CI = Confidence interval.
(5.3.3.4-3　Table 11-2 を一部改変)

2.7.6.2.13.2.3　安全性の結果

パネル 1 で 1 件以上の有害事象を発現した被験者はそれぞれビベグロン 100 mg + ケトコナゾール併用投与時が 10 例中 3 例(30.0%)、ビベグロン 100 mg 単独投与時が 10 例中 1 例(10.0%)であり、ケトコナゾール単独投与時では有害事象の発現は認められなかった。また、パネル 2 で 1 件以上の有害事象を発現した被験者はそれぞれビベグロン 100 mg + ジルチアゼム併用投与時が 12 例中 4 例(33.3%)、ビベグロン 100 mg 単独投与時が 12 例中 2 例(16.7%)であり、ジルチアゼム単独投与時では有害事象の発現は認められなかった。本試験で比較的よくみられた有害事象は頭痛であった。本試験で発現した有害事象の重症度はすべて軽度であり、一過性であった。

本試験で、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。パネル 1 で 1 例が時期 2(ケトコナゾール 200 mg 単独投与)の 5 日目の朝の投与後に有害事象(クレアチニン増加)発現のため試験を中止した。治験責任医師は本事象とビベグロンとの因果関係はなしと判断した。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.13.3 結論

- 健康成人男性及び女性にビベグロン 100 mg を単回単独投与した時及びケトコナゾールを反復投与下で単回併用投与した時のビベグロンの AUC_{inf} の GMR[(ビベグロン + ケトコナゾール)/ビベグロン単独]は 2.08、C_{max} の GMR は 2.22 であった。
- 健康成人男性及び女性にビベグロン 100 mg を単回単独投与した時及びジルチアゼムを反復投与下で単回併用投与した時のビベグロンの AUC_{inf} の GMR[(ビベグロン + ジルチアゼム)/ビベグロン単独]は 1.63、C_{max} の GMR は 1.68 であった。
- 健康成人男性及び女性にケトコナゾール又はジルチアゼムを反復経口投与時にビベグロン 100 mg を単回経口投与した時の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.14　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)

2.7.6.2.14.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-74 に示した。

表 2.7.6.2-74　試験方法の概略(022 試験)

項目	内容	
試験の標題	A Study to Assess the Effect of Multiple Oral Doses of MK-4618 on the Single-Dose Pharmacokinetics of the Components (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel) of an Oral Contraceptive Pill in Postmenopausal Female Subjects	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	主要目的： - 経口避妊薬を単回経口投与した時の各成分[エチニルエストラジオール(EE)及びレボノルゲストレル(LNG)]の薬物動態パラメータに対するビベグロン反復投与の影響を検討する。 副次的目的： - 閉経後又は卵巣摘除後の健康成人女性にビベグロンを反復経口投与時に経口避妊薬を単回経口併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	
試験方法	本試験は閉経後又は卵巣摘除後の外国人健康成人女性を対象として、経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 配合剤)を単回併用投与した時の薬物動態及び安全性に対するビベグロン反復経口投与の影響について評価する、非盲検、2 期投与順固定試験であった。 被験者に第 1 期、第 2 期の順に処置を行った。 第 1 期：経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg)を単回投与 第 2 期：ビベグロン 100 mg を 1 日 1 回、1～13 日目に投与。ただし、10 日目に経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg)を単回併用投与 第 1 期の経口避妊薬投与と第 2 期のビベグロン初回投与との間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設定した。 各被験者の試験期間は約 8 週間(2 週間のフォローアップ期間を含む)であった。	
被験者数(計画時)	18 例	
主な組み入れ基準	年齢 18 歳以上 65 歳以下、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の閉経後又は卵巣摘除歴のある健康成人女性	
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	被験薬：	
	用量及び投与方法	製造番号
	ビベグロン 50 mg 錠 2 錠を経口投与	WL00031574
	併用薬：	
	用量及び投与方法	製造番号
	経口避妊薬[Nordette 28(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg 配合剤)]	33803617A

	(市販薬)1 錠を経口投与	
評価項目	主要評価項目(薬物動態)： - 経口避妊薬単独投与時及び経口避妊薬とビベグロンとの併用投与時の EE 及び LNG の血漿中薬物動態パラメータ(AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F) 副次的評価項目(安全性)： - 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、理学的検査	
統計手法	薬物動態： - 自然対数変換した AUC_{last}、AUC_{inf} 及び C_{max} について、処置を固定効果とした線形混合効果モデルを用い、EE 及び LNG の各薬物動態パラメータの幾何平均比[(経口避妊薬 + ビベグロン)/経口避妊薬単独]及び 90%信頼区間を算出した。 - 処置別に薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 安全性： - 処置別に有害事象の発現被験者数及び発現割合、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図結果を記述的に要約した。	

2.7.6.2.14.2　試験成績

2.7.6.2.14.2.1　被験者の内訳

本試験では被験者 18 例が組み入れられ、18 例全例が試験を完了した。治験薬が投与された 18 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.14.2.2　薬物動態の結果

閉経後又は卵巣摘除後の健康成人女性に経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg)を単回経口単独投与した時及びビベグロン 100 mg 反復投与下で単回経口併用投与した時の EE の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-75 に示した。

EE の AUC_{last} の GMR[(経口避妊薬 + ビベグロン)/経口避妊薬単独]は 1.03、AUC_{inf} の GMR は 1.04、C_{max} の GMR は 0.96 であった。

表 2.7.6.2-75　経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg)を単回経口単独投与及びビベグロン 100 mg 反復投与下で単回経口併用投与した時の EE の血漿中薬物動態パラメータ(022 試験)

	Nordette28 Alone			Nordette28 With MK-4618			Nordette28 With MK-4618/ Nordette28 Alone		Pseudo Within-Subject
Pharmacokinetic Parameter	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	%CV †
AUC_{last} (pg•h/mL)	18	767.93	(676.19, 872.13)	18	788.67	(689.72, 901.83)	1.03	(0.99, 1.06)	5.961
AUC_{inf} (pg•h/mL)	18	809.64	(712.88, 919.53)	18	838.48	(733.74, 958.17)	1.04	(1.00, 1.07)	5.639
C_{max} (pg/mL)	18	71.85	(62.32, 82.85)	18	68.79	(60.45, 78.29)	0.96	(0.90, 1.02)	10.520
t_{max} ‡ (h)	18	1.50	(0.50, 2.09)	18	1.50	(1.00, 3.00)			.
Apparent terminal $t_{1/2}$ § (h)	18	19.98	15.64	18	20.02	20.53			.
CL/F § (L/h)	18	37.05	26.02	18	35.78	27.32			.

Nordette28 (oral contraceptive pill) Alone: Single oral dose of 0.03 mg EE/0.15 mg LNG (1 x 0.03 mg/0.15 mg tablet) on Day 1 (Period 1).
Nordette28 With MK-4618: Multiple oral doses of 100 mg of MK-4618 (2 x 50 mg tablets) once-daily for 13 consecutive

days (Days 1 to 13) and a single oral dose of 0.03 mg EE/0.15 mg LNG (1 x 0.03 mg/0.15 mg tablet) on Day 10 (Period 2).
† Pseudo Within-Subject %CV = 100*Sqrt((σ^2_A + σ^2_B - 2*σ_{AB})/2), where σ^2_A and σ^2_B are the estimated variances on the log scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
‡ Back-transformed least-squares mean and confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median (min, max) reported for t_{max}.
|| Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$ and CL/F.
EE = Ethinyl estradiol; LNG = Levonorgestrel; GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CV = Coefficient of variation.
(5.3.3.4-4　Table 11-1 を一部改変)

閉経後又は卵巣摘除後の健康成人女性に経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg)を単回経口単独投与した時及びビベグロン 100 mg 反復投与下で単回経口併用投与した時の LNG の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-76 に示した。

LNG の AUC_{last} の GMR[(経口避妊薬 + ビベグロン)/経口避妊薬単独]は 1.19、AUC_{inf} の GMR は 1.21、C_{max} の GMR は 1.18 であった。

表 2.7.6.2-76　経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg)を単回経口単独投与及びビベグロン 100 mg 反復投与下で単回経口併用投与した時の LNG の血漿中薬物動態パラメータ (022 試験)

Pharmacokinetic Parameter	Nordette28 Alone			Nordette28 With MK-4618			Nordette28 With MK-4618/ Nordette28 Alone		Pseudo Within-Subject %CV †
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
AUC_{last} (pg•h/mL)	18	25422.78	(22189.31, 29127.44)	18	30230.14	(26295.85, 34753.06)	1.19	(1.11, 1.27)	11.843
AUC_{inf} || (pg•h/mL)	18	30995.02	(26755.88, 35905.79)	18	37607.33	(32349.28, 43720.03)	1.21	(1.13, 1.30)	12.010
C_{max} (pg/mL)	18	2067.94	(1766.65, 2420.62)	18	2436.8	(2091.76, 2838.75)	1.18	(1.09, 1.27)	12.990
t_{max} ‡ (h)	18	1.03	(1.00, 4.04)	18	1.02	(1.00, 3.12)			.
Apparent terminal $t_{1/2}$ §, || (h)	18	40.68	28.37	18	43.38	26.17			.
CL/F §, || (L/h)	18	4.84	30.23	18	3.99	30.99			.

Nordette28 (oral contraceptive pill) Alone: Single oral dose of 0.03 mg EE/0.15 mg LNG (1 x 0.03 mg/0.15 mg tablet) on Day 1 (Period 1).
Nordette28 With MK-4618: Multiple oral doses of 100 mg of MK-4618 (2 x 50 mg tablets) once-daily for 13 consecutive days (Days 1 to 13) and a single oral dose of 0.03 mg EE/0.15 mg LNG (1 x 0.03 mg/0.15 mg tablet) on Day 10 (Period 2).
† Pseudo Within-Subject %CV = 100*Sqrt((σ^2_A + σ^2_B - 2*σ_{AB})/2), where σ^2_A and σ^2_B are the estimated variances on the log scale for the 2 treatment groups, and σ_{AB} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed-effects model.
‡ Back-transformed least-squares mean and confidence interval from linear mixed-effects model performed on natural log-transformed values.
§ Median (min, max) reported for t_{max}.
|| Geometric mean and geometric coefficient of variation reported for apparent terminal $t_{1/2}$ and CL/F.
†† Note that > 25% of the AUC_{inf} was extrapolated for 2 subjects following Nordette28 alone, and for 1 subject following Nordette28 with MK-4618.
EE = Ethinyl estradiol; LNG = Levonorgestrel; GM = Geometric least-squares mean; CI = Confidence interval; GMR = Geometric least-squares mean ratio; CV = Coefficient of variation.
(5.3.3.4-4　Table 11-2 を一部改変)

2.7.6.2.14.2.3　安全性の結果

本試験では 18 例中 8 例(44.4%)21 件の有害事象が報告された。比較的よくみられた有害事象は潮紅[ビベグロン 100 mg 単独投与 3 例(16.7%)]、浮動性めまい[ビベグロン 100 mg 単独投与 2 例

(11.1%)]、頭痛[経口避妊薬単独投与 2 例(11.1%)]であった。本試験で発現した有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、いずれも試験終了時までに回復した。

本試験で、死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.14.3　結論

- 経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg)を単回経口単独投与した時及びビベグロン 100 mg 反復投与下で単回経口併用投与した時の EE の AUC_{inf} の GMR[(経口避妊薬 + ビベグロン)/経口避妊薬単独]は 1.04、C_{max} の GMR は 0.96 であった。
- 経口避妊薬(EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg)を単回経口単独投与した時及びビベグロン 100 mg 反復投与下で単回経口併用投与した時の LNG の AUC_{inf} の GMR[(経口避妊薬 + ビベグロン)/経口避妊薬単独]は 1.21、C_{max} の GMR は 1.18 であった。
- 閉経後又は卵巣摘除後の健康成人女性にビベグロン 100 mg を反復経口投与時に経口避妊薬を単回経口投与した時の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.15　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)

2.7.6.2.15.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-77 に示した。

表 2.7.6.2-77　試験方法の概略(024 試験)

項目	内容	
試験の標題	A Study to Assess the Effects of MK-4618 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	主要目的： - ジゴキシンを単回経口投与した時の薬物動態に対する、ビベグロン反復投与による定常状態曝露の影響を検討する。 副次的目的： - 健康被験者にビベグロンを反復経口投与時にジゴキシンを単回経口併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	
試験方法	本試験は外国人健康成人男性及び女性を対象として、絶食下投与のジゴキシンに対するビベグロンの薬物相互作用を評価する、非盲検、2 期投与順固定試験であった。 被験者に第 1 期、第 2 期の順に処置を行った。 第 1 期：ジゴキシン 0.25 mg を単回投与 第 2 期：ビベグロン 150 mg を 1 日目に単回投与、その後 100 mg を 1 日 1 回、2～6 日目に投与。ただし、2 日目にジゴキシン 0.25 mg を単回併用投与 第 1 期と第 2 期のジゴキシン投与の間に 10 日間のウォッシュアウト期間を設定した。 各被験者の試験期間は 35 日間であった。	
被験者数(計画時)	18 例	
主な 組み入れ基準	年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、スクリーニング時の収縮期血圧が 90 mmHg 以上である、喫煙歴のない健康成人男性及び女性	
治験薬、用量及び投与方法、ロット番号	被験薬：	
	用量及び投与方法	ロット番号
	ビベグロン 50 mg 錠 1 錠を経口投与	WL00051449
	ビベグロン 100 mg 錠 1 錠を経口投与	WL00051450
	併用薬：	
	用量及び投与方法	ロット番号
	ジゴキシン 0.25 mg 錠(市販薬)1 錠を経口投与	JW9106
評価項目	主要評価項目： 薬物動態： - ジゴキシン単独投与時及びジゴキシンとビベグロンとの併用投与時の	

	ジゴキシンの AUC_{inf} 安全性： - 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図 副次的評価項目： 薬物動態： - ジゴキシン単独投与時及びジゴキシンとビベグロンとの併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ(C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$)
統計手法	薬物動態： - 自然対数変換した AUC_{inf} 及び C_{max} について、処置を固定効果とした線形混合効果モデルを用い、ジゴキシンの各薬物動態パラメータの GMR [(ジゴキシン + ビベグロン)/ジゴキシン単独]及び 90%信頼区間を算出した。 - 処置別に薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 安全性： - 処置別に有害事象の発現被験者数及び発現割合、並びに臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図結果を記述的に要約した。

2.7.6.2.15.2　試験成績

2.7.6.2.15.2.1　被験者の内訳

本試験では被験者 18 例(男性 13 例、女性 5 例)が組み入れられ、うち 17 例が試験を完了した。1 例は第 2 期の投与 4 日目の治験薬投与後に有害事象(発熱)のため試験を中止した。治験薬が投与された 18 例全例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.15.2.2　薬物動態の結果

外国人健康成人男性及び女性にジゴキシン 0.25 mg を単回経口単独投与した時(処置 A)及びビベグロン 100 mg (1 日目のみ 150 mg)を反復投与下で単回経口併用投与した時(処置 B)のジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-78 に示した。

ジゴキシンの AUC_{inf} の GMR[(ジゴキシン + ビベグロン)/ジゴキシン単独]は 1.11、C_{max} の GMR は 1.21 であった。

表 2.7.6.2-78　ジゴキシン 0.25 mg を単回経口単独投与及びビベグロン 100 mg (1 日目のみ 150 mg) 反復投与下で単回経口併用投与した時のジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータ (024 試験)

Based on Measured Plasma Digoxin Concentrations								
Parameter	Trt	n	GM	95% CI for GM	Contrast	GMR	90% CI for GMR	Pseudo Intra- Sbj CV(%) *
AUC_{inf}	A	18	16640.7	14560.2 - 19018.5	B vs A	1.11	1.03 - 1.19	11.9
(pg·h/mL)	B	17 †	18439.3	16206.9 - 20979.3		-	-	-
C_{max}	A	18	1162.1	965.0 - 1399.4	B vs A	1.21	1.09 - 1.35	18.5
(pg/mL)	B	18	1404.8	1165.9 - 1692.8		-	-	-
			Median	Range				
t_{max}	A	18	1.00	0.50- 1.50				
(h)	B	18	1.00	0.50- 1.50				
			GM	CV(%) **				
$t_{1/2}$	A	18	36.06	21.43				
(h)	B	17 †	38.79	17.82				

* Estimated based on the elements of the variance-covariance matrix as: $CV(\%) = 100*sqrt[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2*\sigma_{AB})/2]$
** $CV(\%) = 100*sqrt(exp(s^2)-1)$, where s^2 is the observed between-subjects variance on the natural log-scale.
† Subject [redacted] was discontinued during Period 2 and was not included in the analysis of AUC_{inf} and $t_{1/2}$.
Treatment A: Digoxin 1 x 0.25 mg tablet (Day 1 Period 1)
Treatment B: Digoxin 1 x 0.25 mg tablet (Day 2 Period 2) + MK-4618 [150 mg(Day 1 Period 2) & 100 mg qd (Day 2-6 Period 2)]
(5.3.3.4-5　Table 11-1 を一部改変)

2.7.6.2.15.2.3　安全性の結果

本試験では全体として 18 例中 12 例(66.7%)26 件の有害事象が報告された。第 1 期(ジゴキシン単独投与時)で発現した有害事象は 7 例、第 2 期(ジゴキシン + ビベグロン併用投与時)で発現した有害事象は 9 例であった。第 2 期で最もよくみられた有害事象は傾眠 3 例(16.7%)であった。本試験で発現した有害事象の重症度はすべて軽度であった。

本試験で、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.15.3　結論

- ジゴキシン 0.25 mg を単回経口単独投与した時及びビベグロン 100 mg(初回のみ 150 mg) 反復投与下で単回経口併用投与した時のジゴキシンの AUC_{inf} の GMR[(ジゴキシン + ビベグロン)/ジゴキシン単独]は 1.11、C_{max} の GMR は 1.21 であった。
- 外国人健康成人男性及び女性にビベグロン 100 mg(初回のみ 150 mg)を反復経口投与時にジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与した時の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.16　海外 QT/QTc 評価試験(012 試験)

(5.3.4.1-1)

2.7.6.2.16.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-79 に示した。

表 2.7.6.2-79　試験方法の概略(012 試験)

項目	内容	
試験の標題	A Single Dose Study to Assess the Effect of MK-4618 on QTc Interval	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	主要目的： - 臨床用量を超える用量のビベグロンを投与した時の QTc 間隔への影響を検討する。 - 推定臨床用量(100 mg)の定常状態時での曝露量に相当する用量のビベグロンを投与した時の QTc 間隔への影響を検討する。 副次的目的： - モキシフロキサシンを陽性対照として、QTc 試験の分析感度を検証する。 - 健康成人被験者に臨床用量を超える用量、若しくは推定臨床用量の定常状態時での曝露量に相当する用量のビベグロンを単回投与した時の安全性及び忍容性を検討する。	
試験方法	本 QT/QTc 評価試験は、外国人健康成人被験者を対象とした、無作為化、二重盲検(陽性対照であるモキシフロキサシンは非盲検)、プラセボ及び陽性対照、4 群 4 期クロスオーバー試験であった。 各被験者は、無作為に割り当てられた順序で以下の投与を受けた。 - ビベグロン 400 mg (臨床用量を超える用量) - ビベグロン 200 mg (推定臨床用量の定常状態時での曝露量に相当する用量) - モキシフロキサシン 400 mg - ビベグロンプラセボ 治験薬又はモキシフロキサシンを空腹時に単回経口投与した。各期の休薬期間は 14 日間以上とした。 各被験者の試験期間は約 7 週間であった。	
被験者数(計画時)	45 例	
主な 組み入れ基準	18 歳以上 55 歳以下であり、非喫煙、BMI が 32.0 kg/m^2 以下である健康成人男女とした。また、被験者の約 40%が女性であることとした。	
治験薬、用量及び投与方法、 ロット番号	治験薬、用量及び投与方法	ロット番号
	ビベグロン 50 mg 錠 4 又は 8 錠を経口投与	WL00050087
	ビベグロンプラセボ錠 4 又は 8 錠を経口投与	WL00050088
	陽性対照薬、用量及び投与方法	ロット番号
	モキシフロキサシン塩酸塩錠 1 錠を経口投与	5402C44

評価項目	心臓力学(主要評価項目、副次的評価項目)： - ビベグロン各投与群及びモキシフロキサシン投与群の各投与期の QTcF(Fridericia 法で補正した QT)のベースライン(投与前日の平均値)からの変化量とプラセボ投与群の各投与期の QTcF のベースラインからの変化量との差の最小二乗平均及び 90%信頼区間 安全性(副次的評価項目)： - 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図 薬物動態： - ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}23\ 5}$、C_{max}、t_{max})
統計手法	心臓力学： (1) QTcF に対するビベグロンの影響(主要評価項目) 4 期クロスオーバーデザインに適切な反復測定混合効果モデルを用いて、QTcF のベースラインからの変化量を解析した。このモデルでは、各投与期のベースラインでの固定因子を回帰共変量とし、投与期、投与群、時点、投与群と時点との間の交互作用を固定効果とし、二重複合対称型の共分散構造を仮定した。時期を通じての被験者内相関をモデル化するために、被験者を変量効果として指定した。投与期内の時点を通じての被験者内相関をモデル化するために、被験者と投与期との間の交互作用を反復測定として指定し、複合対称型の残差を仮定した。 各時点において、QTcF のベースラインからの変化量のビベグロン各投与群とプラセボ投与群との平均差の最小二乗平均及び両側 90%信頼区間(片側 90%信頼区間の上限と同等)を算出した(ビベグロン投与群間の多重性の調整は閉手順を用いた)。関心のある用量のビベグロン投与群とプラセボ投与群との差の 90%信頼区間の上限がすべて 10 msec を下回る場合、ビベグロン単回投与はその用量では臨床的意義のある程度まで QTc 間隔を延長しないとの仮説が支持されるものとした。 (2) QT/QTc 評価試験の分析感度(副次的評価項目) 投与後 1、2、3 及び 4 時間における QTcF のベースラインからの変化量のモキシフロキサシン投与群とプラセボ投与群との平均差の最小二乗平均及び 90%信頼区間、並びに 5 msec(QT/QTc 間隔の平均値が延長したと判断される値)と比較した場合の p 値を主要評価項目の解析で用いた反復測定混合効果モデルを用いて算出した。Simes 法により仮説検定全体の有意水準を 0.05 と設定した。 (3) QTcF のカテゴリー分析 投与群及び時点ごとに、QTcF 絶対値及び QTcF のベースラインからの変化量のカテゴリー別頻度集計を行った。QTcF 絶対値の区分は「450 msec 以下」「450 msec 超」「480 msec 超」「500 msec 超」、QTcF のベースラインからの変化量の区分は「30 msec 未満」「30 msec 以上」「60 msec 以上」とした。 (4) 心電図パラメータの要約統計 QTcF のベースラインからの変化量について、投与群及び時点ごとに、主要評価項目の解析と同じモデルを用いて、最小二乗平均及び 95%信頼区間を算出した。QTcF(絶対値)については、投与群及び時点ごとに平均値及び 95%信頼区間を算出した。

	薬物動態： 投与群ごとに、各薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 安全性(副次的評価項目)： 有害事象(器官別大分類別/基本語別)の発現被験者数及び発現割合(%)を算出した。その他の安全性評価項目について、要約統計量を用いて要約した。

2.7.6.2.16.2　試験成績

2.7.6.2.16.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者 52 例が組み入れられ、治験薬が投与された。そのうち、1 例は有害事象発現のため第 3 期投与開始前に、1 例はその他の理由(被験者の来院なし)のため第 3 期の 1 日目に、それぞれ試験中止となった。試験を完了した被験者は 50 例であった。52 例全例をそれぞれ心臓力学的、安全性、薬物動態及び薬力学的解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.16.2.2　人口統計学的及び他の基準との特性

安全性解析対象集団 52 例(男女各 26 例)はいずれも白人であり、年齢の平均値(範囲)は 38 歳(20～54 歳)、身長、体重及び BMI の平均値はそれぞれ 163.6 cm、71.8 kg、26.82 kg/m^2 であった。

2.7.6.2.16.2.3　心臓力学の結果

2.7.6.2.16.2.3.1　QTcF に対するビベグロンの影響

QTcF のベースラインからの変化量について、ビベグロンの臨床用量を超える用量(以下、400 mg 投与)又は推定臨床用量の定常状態時での曝露量に相当する用量(以下、200 mg 投与)とプラセボ投与との差の統計解析を実施した結果を表 2.7.6.2-80 に示した。また、各投与時での QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与との差(最小二乗平均 ± 90%信頼区間)の経時的推移を図 2.7.6.2-8、各投与時での QTcF のベースラインからの変化量(最小二乗平均 ± 95%信頼区間)の経時的推移を図 2.7.6.2-9 に示した。

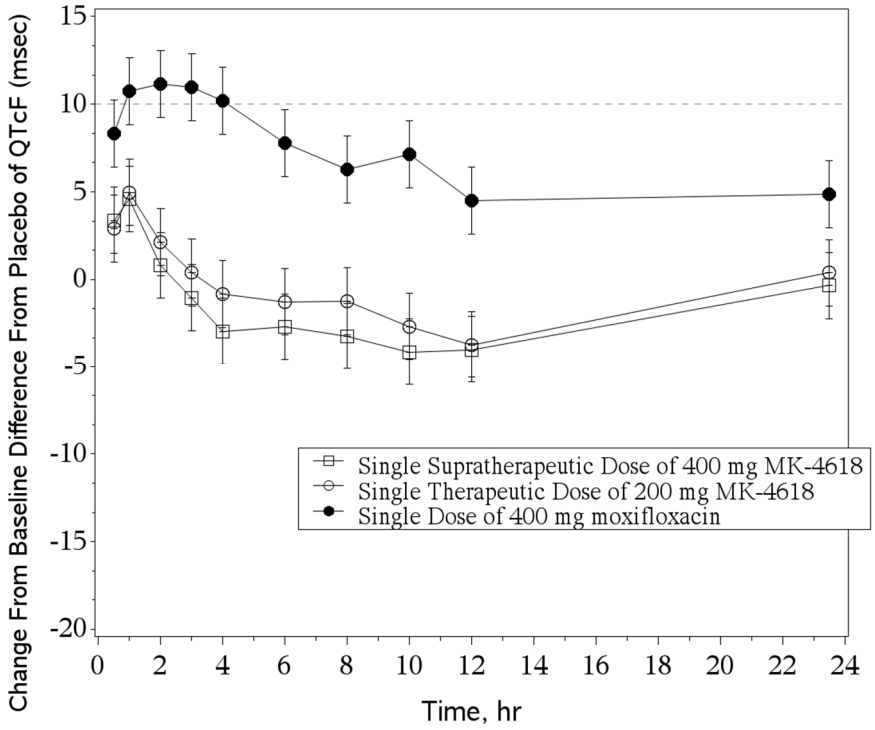
ビベグロン 200 mg 投与及び 400 mg 投与による QTcF のベースラインからの変化量に対するプラセボ投与との差は、共に投与後 1 時間で最大となり、最小二乗平均(90%信頼区間)はそれぞれ 4.98 msec(3.07, 6.88 msec)及び 4.60 msec(2.71, 6.48 msec)であった。ビベグロン 200 mg 投与及び 400 mg 投与のすべての時点で、差の最小二乗平均の 90%信頼区間の上限はすべて 10 msec を下回ったことから、ビベグロン 200 mg 及び 400 mg 単回投与では、QTc 間隔は臨床的意義のある程度まで延長しないことが示された。

表 2.7.6.2-80　投与群別及び時点別の QTcF 絶対値及びベースラインからの変化量、並びにプラセボ投与との差の統計学的比較(012 試験)

		QTcF (msec)			Change From Baseline		Difference From Placebo	
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)	--	--
400 mg MK-4618	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	407.30	(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)
200 mg MK-4618	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)
Moxifloxacin	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)

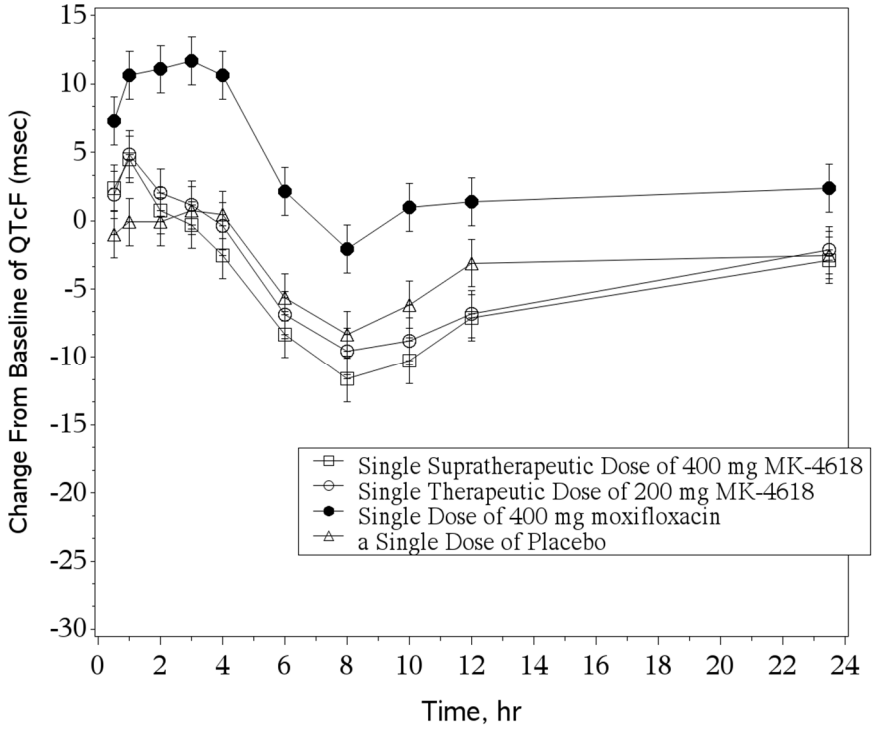
One (1) subject discontinued from the study after Period 2; the subject only received 400 mg MK-4618 and placebo.
One (1) subject discontinued from the study after Period 2; the subject only received 400 mg MK-4618 and 400 mg moxifloxacin.
LS Mean = Least-squares means; CI = Confidence interval
(5.3.4.1-1　Table 11-1 を一部改変)

図 2.7.6.2-8　投与群別の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ単回投与との差の経時的推移(012 試験)



最小二乗平均 ±90%信頼区間
(5.3.4.1-1　Figure 11-1 より)

図 2.7.6.2-9　投与群別の QTcF のベースラインからの変化量の経時的推移(012 試験)



最小二乗平均 ±90%信頼区間
(5.3.4.1-1　Figure 11-2 より)

2.7.6.2.16.2.3.2　QT/QTc 評価試験の分析感度

投与後 1、2、3 及び 4 時間における QTcF のベースラインからの変化量について、モキシフロキサシン 400 mg 投与とプラセボ投与との差の最小二乗平均を算出し、5 msec との有意差検定を実施した結果を表 2.7.6.2-81 に示した。

QTcF のベースラインからの変化量のモキシフロキサシン 400 mg 投与とプラセボ投与との間の差(最小二乗平均)を 5 msec と比較した時の p 値はすべての時点で有意であり、本試験は分析感度を有することが示された。

表 2.7.6.2-81　モキシフロキサシン 400 mg 投与及びプラセボ単回投与後 1、2、3 及び 4 時間での QTcF のベースラインからの変化量、並びにプラセボ投与との差の統計学的比較 (012 試験)

Hour	Moxifloxacin (msec)			Placebo (msec)			Difference From Placebo (msec)		
	N	LS Mean	95% CI	N	LS Mean	95% CI	LS Mean Difference	90% CI	P-value‡
1 hour	49	10.61	(8.86, 12.36)	50	-0.11	(-1.84, 1.63)	10.72	(8.81, 12.63)	<.0001
2 hour	49	11.08	(9.33, 12.83)	50	-0.08	(-1.81, 1.65)	11.16	(9.24, 13.07)	<.0001
3 hour	49	11.69	(9.93, 13.44)	50	0.74	(-0.99, 2.47)	10.95	(9.03, 12.86)	<.0001
4 hour	49	10.65	(8.89, 12.40)	50	0.43	(-1.30, 2.17)	10.21	(8.30, 12.13)	<.0001

‡The one-sided p-values are evaluated at 1, 2, 3, and 4 hours postdose and are ranked in a descending order P(4) ≥P(3) ≥ P(2) ≥ P(1). The p-values (testing vs. 5 msec) were then compared to alpha = 0.05, 3/4×0.05, 2/4×0.05, and 1/4×0.05, sequentially.
LS Mean = Least-squares means; CI = Confidence interval.
(5.3.4.1-1　Table 11-2 を一部改変)

2.7.6.2.16.2.3.3　QTcF のカテゴリー分析

投与群及び時点ごとに、QTcF 絶対値及び QTcF のベースラインからの変化量の頻度集計結果を表 2.7.6.2-82 及び表 2.7.6.2-83 に示した。

ビベグロン 200 mg 及び 400 mg 投与 23.5 時間以内に QTcF の絶対値が 450 msec、480 msec 又は 500 msec を超えた被験者、QTcF のベースラインからの変化量が 30 msec 又は 60 msec 以上であった被験者は共に認められなかった。

表 2.7.6.2-82　投与群別及び時点別の QTcF 絶対値のカテゴリー別集計結果(012 試験)

			QTcF Count (%)							
			≤ 450 msec		450 < ≤ 480 msec		480 < ≤ 500 msec		500 msec <	
Treatment	Time	N	Count	Percent	Count	Percent	Count	Percent	Count	Percent
Placebo	Predose	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	0.5 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	1 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	2 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	3 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	4 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	6 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	8 hour	51	51	100	0	0	0	0	0	0
	10 hour	51	51	100	0	0	0	0	0	0
	12 hour	51	51	100	0	0	0	0	0	0
	23.5 hour	51	51	100	0	0	0	0	0	0
400 mg MK-4618	Predose	52	52	100	0	0	0	0	0	0
	0.5 hour	52	52	100	0	0	0	0	0	0
	1 hour	52	52	100	0	0	0	0	0	0
	2 hour	52	52	100	0	0	0	0	0	0
	3 hour	52	52	100	0	0	0	0	0	0
	4 hour	52	52	100	0	0	0	0	0	0
	6 hour	52	52	100	0	0	0	0	0	0
	8 hour	52	52	100	0	0	0	0	0	0
	10 hour	52	52	100	0	0	0	0	0	0
	12 hour	52	52	100	0	0	0	0	0	0
	23.5 hour	52	52	100	0	0	0	0	0	0
200 mg MK-4618	Predose	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	0.5 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	1 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	2 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	3 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	4 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	6 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	8 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	10 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	12 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	23.5 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
Moxifloxacin	Predose	49	49	100	0	0	0	0	0	0
	0.5 hour	49	48	98.0	1	2.0	0	0	0	0
	1 hour	49	48	98.0	1	2.0	0	0	0	0
	2 hour	50	49	98.0	1	2.0	0	0	0	0
	3 hour	50	49	98.0	1	2.0	0	0	0	0
	4 hour	50	48	96.0	2	4.0	0	0	0	0
	6 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	8 hour	50	50	100	0	0	0	0	0	0
	10 hour	49	49	100	0	0	0	0	0	0
	12 hour	51	51	100	0	0	0	0	0	0
	23.5 hour	51	51	100	0	0	0	0	0	0

(5.3.4.1-1　Table 11-3 を一部改変)

表 2.7.6.2-83　投与群別及び時点別の QTcF のベースラインからの変化量のカテゴリー別集計結果(012 試験)

			QTcF Change From Baseline Count (%)					
			< 30 msec		30 ≤ ≤ 60 msec		60 msec <	
Treatment	Time	N	Count	Percent	Count	Percent	Count	Percent
Placebo	0.5 hour	50	50	100	0	0	0	0
	1 hour	50	50	100	0	0	0	0
	2 hour	50	50	100	0	0	0	0
	3 hour	50	50	100	0	0	0	0
	4 hour	50	50	100	0	0	0	0
	6 hour	50	50	100	0	0	0	0
	8 hour	50	50	100	0	0	0	0
	10 hour	50	50	100	0	0	0	0
	12 hour	50	50	100	0	0	0	0
	23.5 hour	50	50	100	0	0	0	0
400 mg MK-4618	0.5 hour	52	52	100	0	0	0	0
	1 hour	52	52	100	0	0	0	0
	2 hour	52	52	100	0	0	0	0
	3 hour	52	52	100	0	0	0	0
	4 hour	52	52	100	0	0	0	0
	6 hour	52	52	100	0	0	0	0
	8 hour	52	52	100	0	0	0	0
	10 hour	52	52	100	0	0	0	0
	12 hour	52	52	100	0	0	0	0
	23.5 hour	52	52	100	0	0	0	0
200 mg MK-4618	0.5 hour	50	50	100	0	0	0	0
	1 hour	50	50	100	0	0	0	0
	2 hour	50	50	100	0	0	0	0
	3 hour	50	50	100	0	0	0	0
	4 hour	50	50	100	0	0	0	0
	6 hour	50	50	100	0	0	0	0
	8 hour	50	50	100	0	0	0	0
	10 hour	50	50	100	0	0	0	0
	12 hour	50	50	100	0	0	0	0
	23.5 hour	50	50	100	0	0	0	0
Moxifloxacin	0.5 hour	49	49	100	0	0	0	0
	1 hour	49	49	100	0	0	0	0
	2 hour	49	49	100	0	0	0	0
	3 hour	49	49	100	0	0	0	0
	4 hour	49	49	100	0	0	0	0
	6 hour	49	49	100	0	0	0	0
	8 hour	49	49	100	0	0	0	0
	10 hour	48	48	100	0	0	0	0
	12 hour	49	49	100	0	0	0	0
	23.5 hour	49	49	100	0	0	0	0

(5.3.4.1-1　Table 11-4 を一部改変)

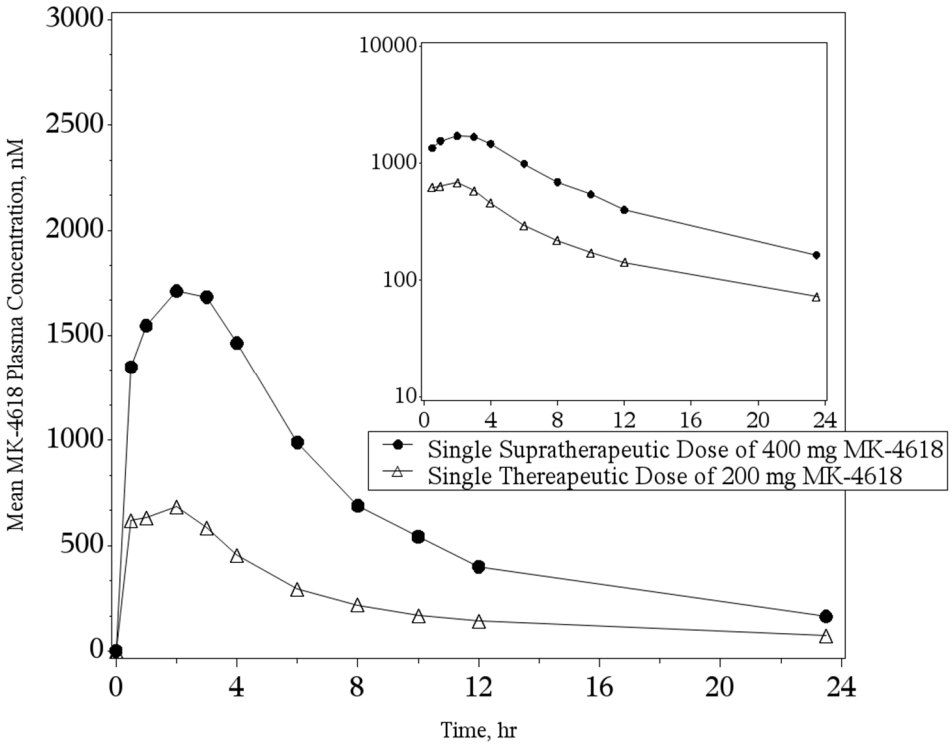
2.7.6.2.16.2.4　薬物動態の結果

ビベグロン 200 mg 及び 400 mg 単回経口投与時のビベグロンの血漿中濃度(平均値)の推移を図 2.7.6.2-10 に示した。

ビベグロン 200 mg 及び 400 mg 単回投与時の血漿中ビベグロンの $AUC_{0\text{-}23.5}$[幾何平均(幾何変動係数%)]はそれぞれ 5.11 μmol·h/L(37.3%)及び 14.5 μmol·h/L(34.0%)、C_{max}[幾何平均(幾何変動係

数%)]はそれぞれ 824 nmol/L(50.4%)及び 2290 nmol/L(39.9%)、t_{max}(中央値)はそれぞれ 2.21 時間及び 2.22 時間であった。ビベグロン各用量群での t_{max} は同程度であった。

図 2.7.6.2-10　ビベグロン 200 mg 及び 400 mg 単回投与時のビベグロンの血漿中濃度推移 (012 試験)



算術平均
枠内は片対数プロットを示す。
(5.3.4.1-1　Figure 11-4 より)

2.7.6.2.16.2.5　安全性の結果

本試験で認められた有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-84 及び表 2.7.6.2-85 に示した。

本試験では 52 例中 14 例 27 件の有害事象が報告された。投与群別の有害事象の発現割合はビベグロン 200 mg 投与が 12.0%(6/50 例)、ビベグロン 400 mg 投与が 9.6%(5/52 例)、モキシフロキサシン 400 mg 投与が 7.8%(4/51 例)、プラセボ投与が 5.9%(3/51 例)であった。本試験でよくみられた有害事象は潮紅が 7.7%(4/52 例)、頭痛及び悪心が 5.8%(3/52 例)であった。重症度が中等度と判断された有害事象はプラセボ投与時の 1 件(ウイルス感染)であり、残り 26 件はすべて軽度と判断された。

27 件の有害事象のうち 15 件が治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。有害事象は 15 件であった。本試験でよくみられた因果関係が否定できない有害事象は潮紅[ビベグロン 200 mg 投与 4.0%(2/50 例)、ビベグロン 400 mg 投与 3.8%(2/52 例)]、悪心[ビベグロン 200 mg 投与 2.0%(1/50 例)、ビベグロン 400 mg 投与 3.8%(2/52 例)]、放屁[ビベグロン 200 mg 投与 4.0%(2/50 例)]、頭痛[ビベグロン 200 mg 投与 2.0%(1/50 例)、ビベグロン 400 mg 投与 1.9%(1/52%)、プラセボ投与 2.0%(1/51 例)]であった。

本試験では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与で 1 例が発疹(軽度)により試験を中止した。ビベグロン 200 mg 及び 400 mg 投与並びにプラセボ投与

では有害事象発現による試験中止の報告はなかった。

ビベグロン 200 mg 及び 400 mg 投与により、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図結果で臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-84　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(012 試験)(1/2)

	400 mg MK-4618 (N = 52)		200 mg MK-4618 (N = 50)		Moxifloxacin (N = 51)		Placebo (N = 51)		Overall (N = 52)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With One or More Adverse Experience	5	(9.6)	6	(12.0)	4	(7.8)	3	(5.9)	14	(26.9)
Subjects With No Adverse Experience	47	(90.4)	44	(88.0)	47	(92.2)	48	(94.1)	38	(73.1)
胃腸障害	2	(3.8)	4	(8.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(9.6)
便秘	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
下痢	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
鼓腸	0	(0.0)	2	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)
悪心	2	(3.8)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
感染症および寄生虫症	1	(1.9)	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.9)	4	(7.7)
口腔ヘルペス	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
上気道感染	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
腟感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(1.9)
ウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	1	(1.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
神経系障害	1	(1.9)	2	(4.0)	1	(2.0)	1	(2.0)	4	(7.7)
浮動性めまい	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
味覚異常	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
頭痛	1	(1.9)	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.0)	3	(5.8)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.9)	0	(0.0)	3	(5.8)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)

表 2.7.6.2-84　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(012 試験)(2/2)

	400 mg MK-4618 (N = 52)		200 mg MK-4618 (N = 50)		Moxifloxacin (N = 51)		Placebo (N = 51)		Overall (N = 52)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
血管障害	2	(3.8)	2	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(7.7)
潮紅	2	(3.8)	2	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(7.7)

MedDRA ver.14.0
(5.3.4.1-1　Table 12-1 を一部改変)

表 2.7.6.2-85　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(012 試験)

	400 mg MK-4618 (N = 52)		200 mg MK-4618 (N = 50)		Moxifloxacin (N = 51)		Placebo (N = 51)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects With One or More Drug-Related Adverse Experiences	4	(7.7)	4	(8.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
Subjects With No Drug-Related Adverse Experience	48	(92.3)	46	(92.0)	51	(100.0)	50	(98.0)
胃腸障害	2	(3.8)	3	(6.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼓腸	0	(0.0)	2	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	2	(3.8)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	1	(1.9)	2	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
浮動性めまい	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	1	(1.9)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
血管障害	2	(3.8)	2	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
潮紅	2	(3.8)	2	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA ver.14.0
(5.3.4.1-1　Table 14-16 を一部改変)

2.7.6.2.16.3 結論

- ビベグロンの臨床用量を超える用量(400 mg)及び推定臨床用量の定常状態時での曝露量に相当する用量(200 mg)の単回投与では、QTc 間隔は臨床的意義のある程度まで延長しないことが示された。
- モキシフロキサシン 400 mg 投与により、5 msec を超える QTc 間隔の延長が認められ、本試験の QTc 延長に関する分析感度は適正であることが示された。
- 健康男女被験者に対するビベグロン 200 mg 及び 400 mg 単回経口投与による忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.2.17　後期第 II 相国際共同試験(008 試験)

(5.3.5.1-1)

2.7.6.2.17.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-86 に示した。

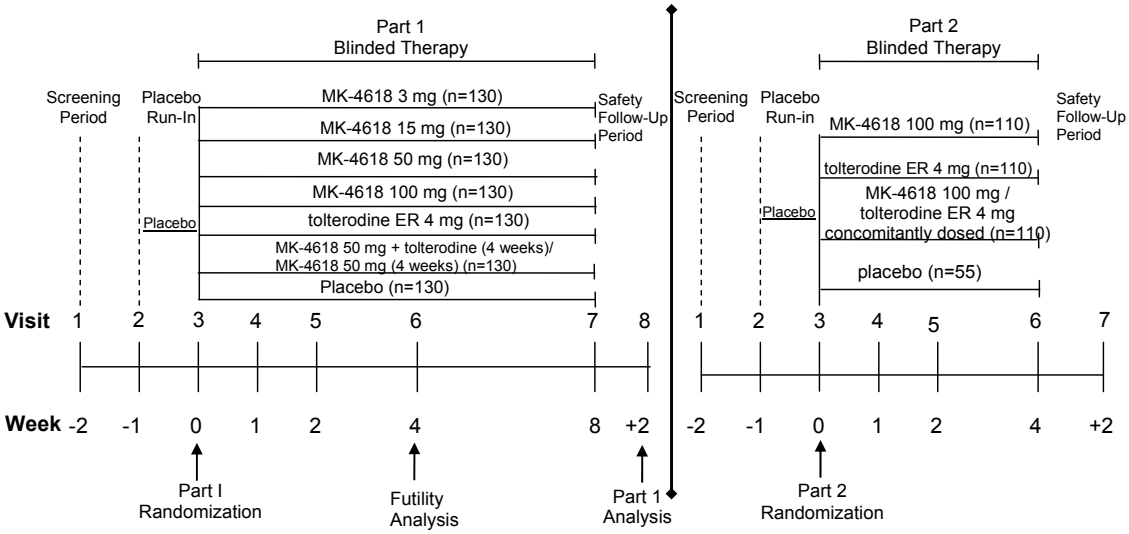
表 2.7.6.2-86　試験方法の概略(008 試験)

項目	内容
試験の標題	A Phase IIb Randomized, Placebo- and Active Comparator (Tolterodine)-Controlled, 2-Part Clinical Study of the Efficacy and Safety of MK-4618 in Patients with Overactive Bladder A 52-week Extension to: A Phase IIb Randomized, Placebo- and Active Comparator (Tolterodine ER)-Controlled, 2-Part Clinical Study of the Efficacy and Safety of MK-4618 in Patients with Overactive Bladder
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 IIb 相
目的	主要目的(ベース試験)： - 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どうか検討する。 - 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。 副次的目的(ベース試験)： - 以下の評価項目に対して、8 週間投与後のビベグロンの有効性をプラセボと比較する。 　- 平均切迫性尿失禁回数(OAB wet 患者) 　- 平均尿失禁回数(OAB wet 患者) 　- 平均尿意切迫感回数(全 OAB 患者) - ビベグロン投与時の口内乾燥の発現頻度がトルテロジン ER 投与時と比較して低いかどうか検討する。 - 4 週間投与後の 1 日平均排尿回数に対するビベグロン及びトルテロジン ER 併用投与時の効果をビベグロン単独投与時及びトルテロジン ER 単独投与時と比較する。 主要目的(延長長期試験)： - ビベグロン投与による長期安全性及び忍容性をトルテロジン ER と比較する。 - ビベグロン及びトルテロジン ER 併用投与時の長期安全性プロファイルをビベグロン単独投与時又はトルテロジン ER 単独投与時と比較する。 副次的目的(延長長期試験)： - 以下の項目に対して、52 週間投与後のビベグロンの有効性プロファイルをトルテロジン ER と比較する。 　- 1 日平均排尿回数(全 OAB 患者) 　- 平均切迫性尿失禁回数(OAB wet 患者)

	- 平均尿失禁回数(OAB wet 患者) - 平均尿意切迫感回数(全 OAB 患者)
試験方法	本試験は日本人を含む過活動膀胱患者を対象とした、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った。Part 1 はビベグロンの安全性、忍容性及び有効性に対する用量探索試験並びにビベグロンとトルテロジン ER 4 mg の併用投与時の POC を評価する試験、Part 2 はビベグロン単独投与とトルテロジン ER との併用投与による安全性及び有効性を引き続き評価する試験であった。被験者は Part 1 又は Part 2 にいずれかに参加することとし、Part 1 又は Part 2 を完了した被験者は任意で 1 年間の安全性延長長期試験に参加できるものとした。 本試験では、ベース試験の無作為化の時点で、被験者を「切迫性尿失禁を有する OAB」(OAB wet)又は「切迫性尿失禁がほとんど又は全くない OAB」(OAB dry)の 2 層に層別することとした。 ベース試験： Part 1： スクリーニング期(1～3 週間)及び観察期(プラセボ投与、1 週間)終了後に、被験者を 7 投与群(ビベグロン 3 mg 群、ビベグロン 15 mg 群、ビベグロン 50 mg 群、ビベグロン 100 mg 群、トルテロジン ER 4 mg 群、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 50mg 4 週間投与群(以下、ビベグロン 50 mg 併用群と記載)、プラセボ群)に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比に無作為に割り当てた。二重盲検下での 8 週間の治療期間の後、延長長期試験に移行しない被験者には 2 週間の追跡期間を設定した(図 2.7.6.2-11)。 Part 2： Part 1 の結果に基づき、Part 2 でのビベグロンの用量を設定した。 スクリーニング期(1～3 週間)及び観察期(プラセボ投与、1 週間)終了後に、被験者を 4 投与群(ビベグロン 100 mg 群、トルテロジン ER 4 mg 群、ビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用群(以下、ビベグロン 100 mg 併用群と記載)、プラセボ群)に 2 : 2 : 2 : 1 の比で無作為に割り当てた。二重盲検下での 4 週間の治療期間の後、延長長期試験に移行しない被験者には 2 週間の追跡期間を設定した(図 2.7.6.2-11)。 延長長期試験： 延長長期試験に参加する被験者は Part 1 又は Part 2 を完了後、引き続き延長長期試験を開始した。 ベース試験の Part 1 から継続する被験者のうち、「ビベグロン 3 mg 群」、「ビベグロン 50 mg 群」及び「ビベグロン 50 mg 併用群」に割り当てられた被験者にはビベグロン 50 mg が、「ビベグロン 15 mg 群」及び「ビベグロン 100 mg 群」に割り当てられた被験者にはビベグロン 100 mg が、「プラセボ群」及び「トルテロジン ER 4 mg 群」に割り当てられた被験者にはトルテロジン ER 4 mg が、それぞれ延長長期試験開始時に割り付けられた(図 2.7.6.2-12)。 ベース試験の Part 2 から継続する被験者のうち、「ビベグロン 100 mg 群」

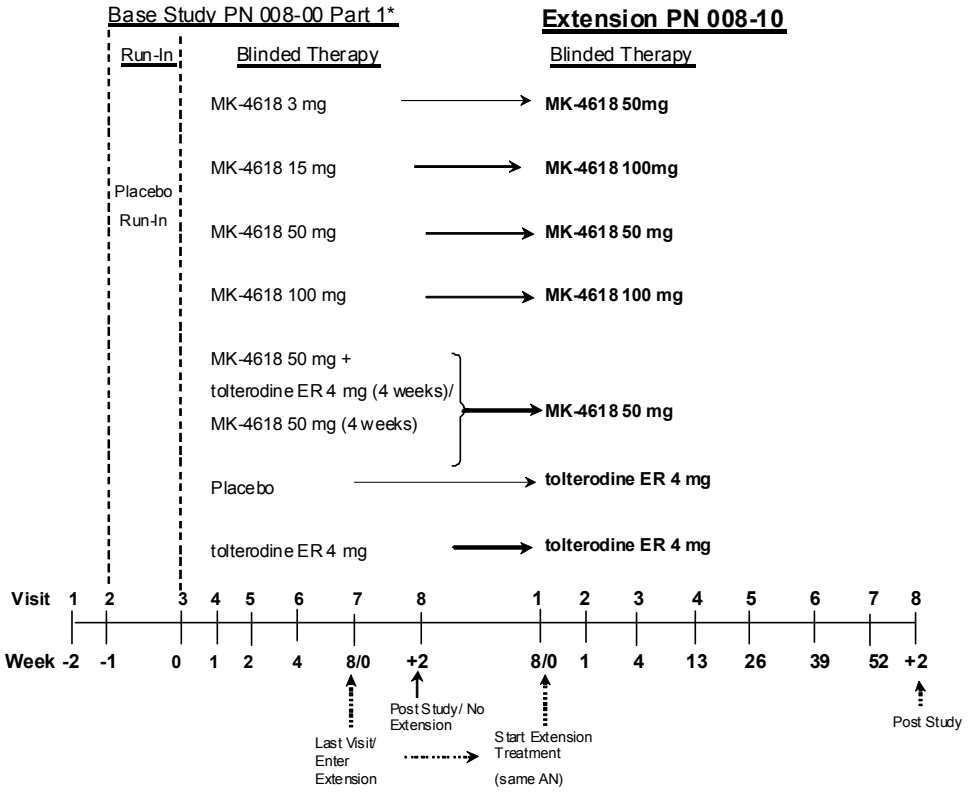
	に割り当てられた被験者にはビベグロン 100 mg が、「ビベグロン 100 mg 併用群」及び「プラセボ群」に割り当てられた被験者にはビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg 併用が、「トルテロジン ER 4 mg 群」に割り当てられた被験者にはトルテロジン ER 4 mg が、それぞれ延長長期試験開始時に割り付けられた(図 2.7.6.2-13)。 二重盲検下での 52 週間の治療期間の後、2 週間の追跡期間を設定した。

図 2.7.6.2-11　ベース試験デザイン(008 試験)



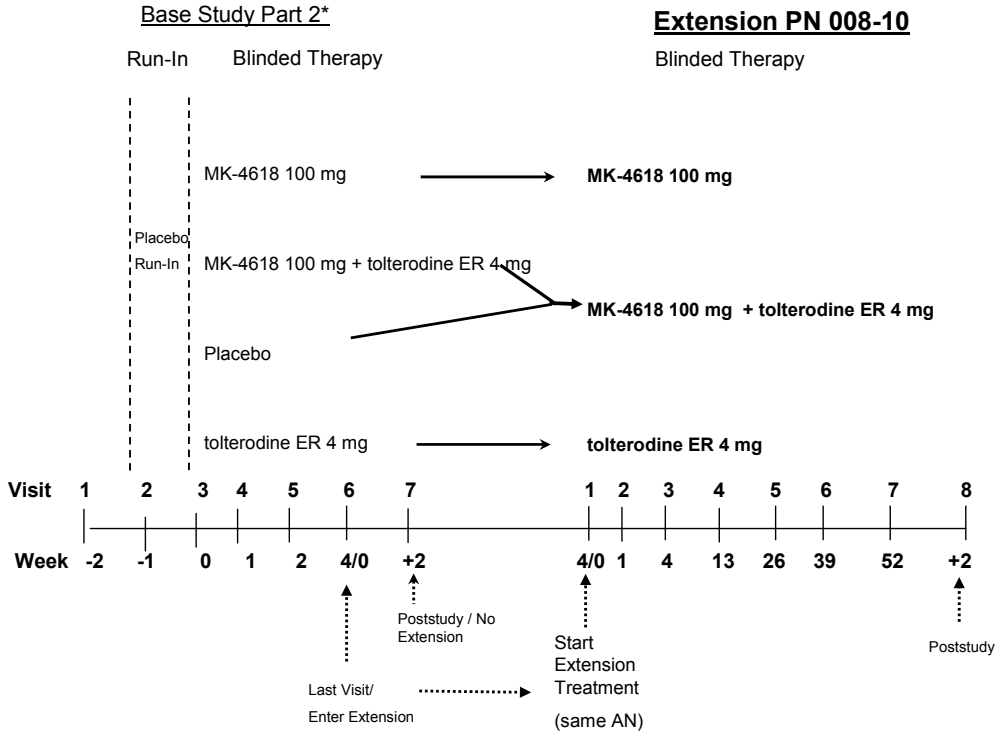
(5.3.5.1-1　Figure 9-1 より)

図 2.7.6.2-12　延長長期試験デザイン　－ベース試験 Part 1 から組み入れられた被験者－
(008 試験)



(5.3.5.1-1　Figure 9-2 より)

図 2.7.6.2-13　延長長期試験デザイン　－ベース試験 Part 2 から組み入れられた被験者－
(008 試験)



(5.3.5.1-1　Figure 9-3 より)

<table>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td colspan="2">Part 1：910 例(各群 130 例)、Part 2：385 例(ビベグロン 100 mg 群、ビベグロン 100 mg 併用群及びトルテロジン ER 4 mg 群各 110 例、プラセボ群 55 例)、合計 1295 例</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="2">ベース試験：
- 18 歳以上 75 歳以下であり、同意取得時から少なくとも 3 箇月前より OAB と診断されている男性又は女性患者(ただし、男性患者の組入れ上限を 10%とした)
- Visit 2 及び Visit 3 において、OAB wet 又は OAB dry のいずれかの基準を満たす
OAB wet：
- 1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上
- 1 日あたりの平均切迫性尿失禁回数が 1 回以上
- 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
OAB dry：
- 1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上
- 1 日あたりの平均尿意切迫感が 3 回以上
- 1 日あたりの平均切迫性尿失禁回数が 1 回未満
- 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
ただし、OAB dry 患者の組入れ上限を 20%とした。
延長長期試験：
- ベース試験 Part 1 又は Part 2 を完了した患者</td></tr>
<tr><td rowspan="6">治験薬、用量及び投与方法</td><td>投与群(用量)</td><td>投与方法</td></tr>
<tr><td colspan="2">ベース試験：Part 1</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>ビベグロン錠プラセボ 2 錠 +
トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 個
1 日 1 回、8 週間経口投与</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 3 mg</td><td>ビベグロン 3 mg 錠 1 錠 +
ビベグロン錠プラセボ 1 錠 +
トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 個
1 日 1 回、8 週間経口投与</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 15 mg</td><td>ビベグロン 15 mg 錠 1 錠 +
ビベグロン錠プラセボ 1 錠 +
トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 個
1 日 1 回、8 週間経口投与</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 50 mg</td><td>ビベグロン 50 mg 錠 1 錠 +
ビベグロン錠プラセボ 1 錠 +
トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 個
1 日 1 回、8 週間経口投与</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 100 mg</td><td>ビベグロン 50 mg 錠 2 錠 +
トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 個
1 日 1 回、8 週間経口投与</td></tr>
</table>

	トルテロジン ER 4 mg	ビベグロン錠プラセボ 2 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセル 1 個 1 日 1 回、8 週間経口投与
	ビベグロン 50 mg + トルテロジン ER 4 mg/ビベグロン 50 mg	ビベグロン 50 mg 錠 1 錠 + ビベグロン錠プラセボ 1 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセル 1 個 1 日 1 回、4 週間経口投与 引き続き、 ビベグロン 50 mg 錠 1 錠 + ビベグロン錠プラセボ 1 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 個 1 日 1 回、4 週間経口投与
	ベース試験：Part 2	
	プラセボ	ビベグロン錠プラセボ 2 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 個 1 日 1 回、4 週間経口投与
	ビベグロン 100 mg	ビベグロン 50 mg 錠 2 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 個 1 日 1 回、4 週間経口投与
	トルテロジン ER 4 mg	ビベグロン錠プラセボ 2 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセル 1 個 1 日 1 回、4 週間経口投与
	ビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg	ビベグロン 50 mg 錠 2 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセル 1 個 1 日 1 回、4 週間経口投与
	延長長期試験	
	ビベグロン 50 mg	ビベグロン 50 mg 錠 1 錠 + ビベグロン錠プラセボ 1 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 個 1 日 1 回、52 週間経口投与
	ビベグロン 100 mg	ビベグロン 50 mg 錠 2 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 個 1 日 1 回、52 週間経口投与
	トルテロジン ER 4 mg	ビベグロン錠プラセボ 2 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセル 1 個 1 日 1 回、52 週間経口投与
	ビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg	ビベグロン 50 mg 錠 2 錠 + トルテロジン ER 4 mg カプセル 1 個 1 日 1 回、52 週間経口投与

被験者に交付された治験薬

Bulk Product Description	Manufacturing Lot Number
DFC Standard Image Placebo (Size 3, 150 mg fill weight)	DL00014796
DFC Tolterodine Tartrate Extended Release (DETROL LA) 4mg Deprinted	WL00040258, WL00042374, WL00044683, WL00046579, WL00047169, WL00050048
DFC Tolterodine Tartrate Extended Release (DETROL LA / DETRUSITOL XL) 4 mg Placebo	WL00040610
DFC Tolterodine Tartrate Extended Release (DETRUSITOL XL) 4 mg, De-printed	WL00040919, WL00042375, WL00045876, WL00047558, WL00050371
FCT MK-4618 (000L) 15 mg	DL00016624, DL00017377
FCT MK-4618 (000L) 3 mg	DL00016625
FCT MK-4618 (000L) 50 mg	DL00016571, DL00016599, DL00016622, DL00016623, DL00016867, DL00016903, DL00017229
FCT MK-4618 (000L) 50 mg (SDA-3A)	WL00045949, WL00048939
FCT Standard Image Placebo (100 mg Compression Weight)	DL00017079, DL00017692

評価項目	有効性： 主要評価項目： (ベース試験) - 8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量(Part 1) 副次的評価項目： (ベース試験) - 4 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量(Part 2) - 8 週時(Part 1)及び 4 週時(Part 2)の 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 - 8 週時(Part 1)及び 4 週時(Part 2)の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量 - 8 週時(Part 1)及び 4 週時(Part 2)の 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及び 1 日平均尿失禁回数の解析はすべて OAB wet 患者についてのみ実施した。 (延長長期試験) - 52 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量 - 52 週時の 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 - 52 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量 - 52 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量 安全性： 安全性の評価は以下の階層に分けて実施した。 (1) Tier 1 安全性評価項目 - 口内乾燥、心拍数、尿閉、起立性低血圧、意識消失、失神、失神寸前の状態に関連した有害事象 (1) Tier 2 安全性評価項目 - すべての有害事象 - 重篤な有害事象 - 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 - 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 - 投与中止となった有害事象

	- いずれかの投与群で 4 例以上の発現が認められた有害事象 (2) Tier 3 安全性評価項目 - すべての投与群で 4 例未満の発現であった有害事象 - 臨床検査値、バイタルサインのベースラインからの変化量
統計手法	有効性： 主要評価項目及び副次的評価項目の解析には制約付き経時測定データ解析(cLDA)を用いた。このモデルでは、ベースラインでは投与群間で共通の平均、ベースライン以降の各時点では投与群ごとに異なる平均を仮定した。この解析モデルを投与群、時点(週)、地域、時点(週)と投与群間の交互作用について調整した。主要評価項目については、閉手順を用いてビベグロン投与群間の多重性の調整を行った。 安全性： Tier 1 有害事象の発現割合は用量増加に伴って増加すると仮定し、Cochran-Armitage 傾向性検定を用いて、Tier 1 の有害事象の群間比較を行った。さらに、各実薬群とプラセボ群との群間比較、並びに実薬群間比較について、Miettinen and Nurminen の方法(条件付きではない、漸近的な方法)を用い、p 値(Tier 1 のみ)並びに各実薬群とプラセボ群及び実薬群間の群間差の推定値及び 95%信頼区間(Tier 1 及び Tier 2)を算出した。

2.7.6.2.17.2　試験成績

2.7.6.2.17.2.1　被験者の内訳

本試験は 181 医療機関(米国 66、オーストラリア 2、オーストリア 2、カナダ 4、デンマーク 5、ドイツ 13、イタリア 4、日本 31、韓国 4、メキシコ 2、ニュージーランド 4、ノルウェー8、ペルー5、ポーランド 6、ロシア 4、南アフリカ 8、スウェーデン 6、英国 7)で実施された国際共同試験であった。そのうち 169 医療機関で計 1395 例の被験者が無作為化され、治験薬が投与された。ベース試験を完了した被験者は 1324 例(94.9%)であり、そのうち 845 例が延長長期試験に移行した。延長長期試験を完了した被験者は 660 例(78.1%)であった。無作為化された被験者の内訳を表 2.7.6.2-87 及び表 2.7.6.2-88 に示した。

Part1 ベース試験では 987 例が無作為化され、そのうち治験薬を全く服用していない 2 例(いずれもビベグロン 50 mg 群)を除く 985 例を安全性の解析対象とした。また、無作為化された 987 例のうち、治験薬を全く服用していない 2 例(いずれもビベグロン 50 mg 群)及び重複登録された 4 例(ビベグロン 15 mg 群 2 例、ビベグロン 100 mg 群 1 例、トルテロジン ER 4 mg 群 1 例)を除く 981 例を有効性の解析対象とした。

Part2 ベース試験では 408 例が無作為化され、全例を安全性の解析対象とした。また、無作為化された 408 のうち、重複登録された 1 例(ビベグロン 100 mg 群)を除く 407 例を有効性の解析対象とした。

延長長期試験では 845 例が無作為化され、全例を安全性の解析対象とした。また、無作為化された 845 例のうち、重複登録された 2 例(いずれもビベグロン 100 mg 群)を除く 843 例を有効性の解析対象とした。

施設番号 [redacted] で無作為化された被験者 2 例に対して、データベース固定後に重大な GCP 違反が見出された。この 2 例については有効性及び安全性の解析対象とし、別途、これら 2 例を除いた集団を用いて有効性の感度分析を行った。

表 2.7.6.2-87　被験者の内訳(無作為化された全被験者：008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	205		144		134		150		261	
Study Disposition										
Completed	188	(91.7)	138	(95.8)	128	(95.5)	143	(95.3)	248	(95.0)
Discontinued	17	(8.3)	6	(4.2)	6	(4.5)	7	(4.7)	13	(5.0)
Adverse Event	6	(2.9)	2	(1.4)	3	(2.2)	2	(1.3)	5	(1.9)
Lack Of Efficacy	3	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lost To Follow-Up	1	(0.5)	1	(0.7)	2	(1.5)	2	(1.3)	2	(0.8)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Protocol Violation	2	(1.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
Withdrawal By Subject	5	(2.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	5	(1.9)

	tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	257		110		134		1,395	
Study Disposition								
Completed	246	(95.7)	107	(97.3)	126	(94.0)	1,324	(94.9)
Discontinued	11	(4.3)	3	(2.7)	8	(6.0)	71	(5.1)
Adverse Event	4	(1.6)	1	(0.9)	4	(3.0)	27	(1.9)
Lack Of Efficacy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
Lost To Follow-Up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	10	(0.7)
Physician Decision	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
Protocol Violation	1	(0.4)	1	(0.9)	0	(0.0)	7	(0.5)
Withdrawal By Subject	3	(1.2)	1	(0.9)	3	(2.2)	20	(1.4)

Each subject is counted once for Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.
(5.3.5.1-1　Table 10-2 を一部改変)

表 2.7.6.2-88　被験者の内訳(無作為化された全被験者：008 延長長期試験)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	223		248		240		134		845	
Study Disposition										
Completed	175	(78.5)	188	(75.8)	187	(77.9)	110	(82.1)	660	(78.1)
Discontinued	48	(21.5)	60	(24.2)	53	(22.1)	24	(17.9)	185	(21.9)
Adverse Event	13	(5.8)	16	(6.5)	24	(10.0)	9	(6.7)	62	(7.3)
Lack Of Efficacy	7	(3.1)	12	(4.8)	9	(3.8)	2	(1.5)	30	(3.6)
Lost To Follow-Up	6	(2.7)	7	(2.8)	2	(0.8)	6	(4.5)	21	(2.5)
Non-Compliance With Study Drug	3	(1.3)	3	(1.2)	1	(0.4)	2	(1.5)	9	(1.1)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
Protocol Violation	3	(1.3)	3	(1.2)	2	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.9)
Study Terminated By Sponsor	2	(0.9)	2	(0.8)	3	(1.3)	0	(0.0)	7	(0.8)
Withdrawal By Subject	14	(6.3)	17	(6.9)	12	(5.0)	4	(3.0)	47	(5.6)

Each subject is counted once for Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.
(5.3.5.1-1　Table 10-3 を一部改変)

2.7.6.2.17.2.2 人口統計学的及び他の基準との特性

本試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-89 及び表 2.7.6.2-90 に示した。ベース試験(Part 1 及び Part 2)で無作為化された全被験者 1395 例のうち、女性が 89.7%、男性が 10.3%、OAB wet 患者が 80.6%、OAB dry 患者が 19.4%であった。

表 2.7.6.2-89　人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(1/6)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	205		144		134		150		261	
Gender										
Male	20	(9.8)	13	(9.0)	9	(6.7)	21	(14.0)	25	(9.6)
Female	185	(90.2)	131	(91.0)	125	(93.3)	129	(86.0)	236	(90.4)
Age (Years)										
Below 40	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.3)
Between 40 and 54	73	(35.6)	43	(29.9)	39	(29.1)	43	(28.7)	71	(27.2)
Between 55 and 64	68	(33.2)	58	(40.3)	59	(44.0)	53	(35.3)	107	(41.0)
Between 65 and 75	62	(30.2)	42	(29.2)	36	(26.9)	54	(36.0)	77	(29.5)
Greater Than 75	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mean	57.8		59.4		58.6		60.3		59.0	
SD	9.5		8.7		8.1		8.7		9.2	
Median	58.0		60.0		59.0		61.0		60.0	

表 2.7.6.2-89　人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(2/6)

	tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	257		110		134		1395	
Gender								
Male	26	(10.1)	15	(13.6)	15	(11.2)	144	(10.3)
Female	231	(89.9)	95	(86.4)	119	(88.8)	1251	(89.7)
Age (Years)								
Below 40	4	(1.6)	12	(10.9)	0	(0.0)	24	(1.7)
Between 40 and 54	82	(31.9)	33	(30.0)	41	(30.6)	425	(30.5)
Between 55 and 64	94	(36.6)	40	(36.4)	54	(40.3)	533	(38.2)
Between 65 and 75	77	(30.0)	25	(22.7)	39	(29.1)	412	(29.5)
Greater Than 75	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mean	58.5		55.5		59.4		58.6	
SD	9.6		11.7		8.5		9.3	
Median	58.0		58.0		60.0		59.0	

表 2.7.6.2-89　人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(3/6)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Race										
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asian	46	(22.4)	36	(25.0)	30	(22.4)	30	(20.0)	60	(23.0)
Black Or African American	10	(4.9)	8	(5.6)	5	(3.7)	5	(3.3)	12	(4.6)
Multi-Racial	9	(4.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.0)	6	(2.3)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
White	140	(68.3)	99	(68.8)	97	(72.4)	112	(74.7)	183	(70.1)
Ethnicity										
Hispanic Or Latino	32	(15.6)	13	(9.0)	14	(10.4)	21	(14.0)	35	(13.4)
Not Hispanic Or Latino	172	(83.9)	131	(91.0)	120	(89.6)	129	(86.0)	224	(85.8)
Not Reported	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
U	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2-89　人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(4/6)

	tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Race								
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)
Asian	69	(26.8)	33	(30.0)	32	(23.9)	336	(24.1)
Black Or African American	10	(3.9)	6	(5.5)	9	(6.7)	65	(4.7)
Multi-Racial	7	(2.7)	5	(4.5)	3	(2.2)	34	(2.4)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
White	171	(66.5)	65	(59.1)	89	(66.4)	956	(68.5)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	32	(12.5)	21	(19.1)	16	(11.9)	184	(13.2)
Not Hispanic Or Latino	225	(87.5)	88	(80.0)	117	(87.3)	1206	(86.5)
Not Reported	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.7)	4	(0.3)
U	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-89　人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(5/6)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
History of Previous Anticholinergic Therapy for OAB										
Previously Treated	64	(31.2)	51	(35.4)	42	(31.3)	63	(42.0)	93	(35.6)
Never Treated	141	(68.8)	93	(64.6)	92	(68.7)	87	(58.0)	168	(64.4)
Stratum										
OAB wet	171	(83.4)	113	(78.5)	111	(82.8)	121	(80.7)	208	(79.7)
OAB dry	34	(16.6)	31	(21.5)	23	(17.2)	29	(19.3)	53	(20.3)
Region										
Japanese	37	(18.0)	31	(21.5)	26	(19.4)	29	(19.3)	51	(19.5)
Non-Japanese	168	(82.0)	113	(78.5)	108	(80.6)	121	(80.7)	210	(80.5)
Baseline Average Daily Micturitions Category										
Mild(<9.5)	71	(34.6)	40	(27.8)	44	(32.8)	40	(26.7)	62	(23.8)
Moderate(>=9.5 to <11.5)	59	(28.8)	50	(34.7)	42	(31.3)	59	(39.3)	84	(32.2)
Severe(>=11.5)	74	(36.1)	54	(37.5)	47	(35.1)	51	(34.0)	115	(44.1)
NULL	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-89　人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(6/6)

	tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
History of Previous Anticholinergic Therapy for OAB								
Previously Treated	102	(39.7)	45	(40.9)	52	(38.8)	512	(36.7)
Never Treated	155	(60.3)	65	(59.1)	82	(61.2)	883	(63.3)
Stratum								
OAB wet	203	(79.0)	86	(78.2)	111	(82.8)	1124	(80.6)
OAB dry	54	(21.0)	24	(21.8)	23	(17.2)	271	(19.4)
Region								
Japanese	57	(22.2)	27	(24.5)	30	(22.4)	288	(20.6)
Non-Japanese	200	(77.8)	83	(75.5)	104	(77.6)	1107	(79.4)
Baseline Average Daily Micturitions Category								
Mild(<9.5)	74	(28.8)	31	(28.2)	36	(26.9)	398	(28.5)
Moderate(>=9.5 to <11.5)	90	(35.0)	35	(31.8)	59	(44.0)	478	(34.3)
Severe(>=11.5)	93	(36.2)	44	(40.0)	39	(29.1)	517	(37.1)
NULL	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)

(5.3.5.1-1　Table 10-4 を一部改変)

表 2.7.6.2-90　人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 延長長期試験)(1/3)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	223		248		240		134		845	
Gender										
Male	25	(11.2)	20	(8.1)	24	(10.0)	18	(13.4)	87	(10.3)
Female	198	(88.8)	228	(91.9)	216	(90.0)	116	(86.6)	758	(89.7)
Age (Years)										
Below 40	0	(0.0)	6	(2.4)	3	(1.3)	10	(7.5)	19	(2.2)
Between 40 and 54	67	(30.0)	71	(28.6)	85	(35.4)	50	(37.3)	273	(32.3)
Between 55 and 64	87	(39.0)	101	(40.7)	79	(32.9)	41	(30.6)	308	(36.4)
Between 65 and 75	68	(30.5)	70	(28.2)	73	(30.4)	33	(24.6)	244	(28.9)
Greater Than 75	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Mean	59.4		58.5		58.1		55.4		58.1	
SD	9.0		9.1		9.6		11.1		9.6	
Median	60.0		59.0		58.0		56.5		59.0	
Range	40 to 76		31 to 75		29 to 75		30 to 75		29 to 76	

表 2.7.6.2-90 人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 延長長期試験)(2/3)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Race										
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
Asian	6	(2.7)	27	(10.9)	38	(15.8)	39	(29.1)	110	(13.0)
Black Or African American	17	(7.6)	12	(4.8)	11	(4.6)	7	(5.2)	47	(5.6)
Multi-Racial	5	(2.2)	5	(2.0)	11	(4.6)	6	(4.5)	27	(3.2)
White	195	(87.4)	204	(82.3)	180	(75.0)	81	(60.4)	660	(78.1)
Ethnicity										
Hispanic Or Latino	36	(16.1)	37	(14.9)	35	(14.6)	24	(17.9)	132	(15.6)
Not Hispanic Or Latino	187	(83.9)	209	(84.3)	204	(85.0)	109	(81.3)	709	(83.9)
Not Reported	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.7)	3	(0.4)
U	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-90　人口統計学的及び他の基準値の特性(無作為化された全被験者：008 延長長期試験)(3/3)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
History of Previous Anticholinergic Therapy for OAB										
Previously Treated	80	(35.9)	80	(32.3)	78	(32.5)	52	(38.8)	290	(34.3)
Never Treated	143	(64.1)	168	(67.7)	162	(67.5)	82	(61.2)	555	(65.7)
Stratum										
OAB wet	179	(80.3)	200	(80.6)	189	(78.8)	112	(83.6)	680	(80.5)
OAB dry	44	(19.7)	48	(19.4)	51	(21.3)	22	(16.4)	165	(19.5)
Region										
Japanese	0	(0.0)	17	(6.9)	23	(9.6)	31	(23.1)	71	(8.4)
Non-Japanese	223	(100.0)	231	(93.1)	217	(90.4)	103	(76.9)	774	(91.6)
Baseline Average Daily Micturitions Category										
Mild(<9.5)	59	(26.5)	59	(23.8)	67	(27.9)	39	(29.1)	224	(26.5)
Moderate(>=9.5 to <11.5)	82	(36.8)	82	(33.1)	91	(37.9)	36	(26.9)	291	(34.4)
Severe(>=11.5)	82	(36.8)	106	(42.7)	82	(34.2)	59	(44.0)	329	(38.9)
NULL	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

(5.3.5.1-1　Table 10-5 を一部改変)

2.7.6.2.17.2.3　有効性の結果

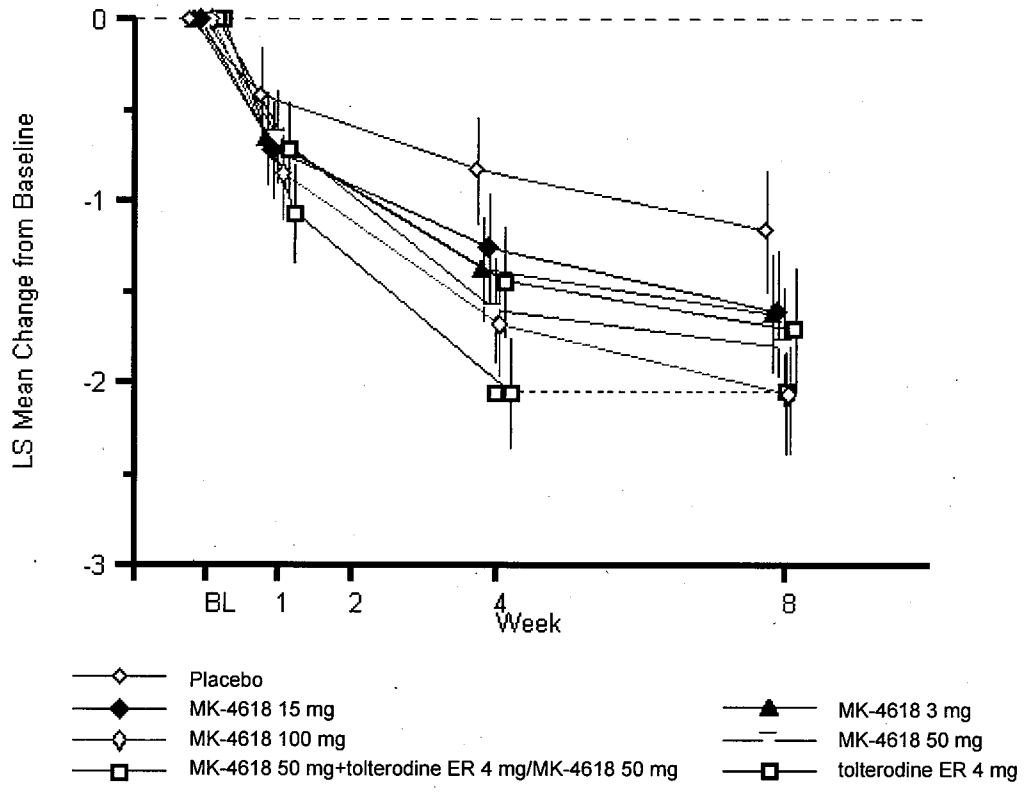
2.7.6.2.17.2.3.1　ベース試験 Part 1

本試験の有効性の主要評価項目である、8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量の FAS での解析結果を表 2.7.6.2-91 に示した。また、各投与群の 1 日平均排尿回数のベースラインからの経時的推移を図 2.7.6.2-14 に示した。

8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量におけるビベグロン 100 mg 群及びビベグロン 50 mg 群とプラセボ群との最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値)はそれぞれ−0.91 回(−1.37～−0.44 回、$p < 0.001$)、−0.64 回(−1.11～−0.18 回、$p = 0.007$)であり、両投与群共にプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。また、トルテロジン ER 4 mg 群でもプラセボ群と比較して、8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量の有意な減少が認められた[−0.54 回(−1.02～−0.07 回)、$p = 0.026$]。

PPS 並びに FAS より施設[redacted]で重大な GCP 違反が認められた 2 例を除いた集団でも FAS と同様の結果が認められた。

図 2.7.6.2-14　各投与群の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量の経時的推移：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデルによる解析(008 ベース試験 Part 1)(FAS)



These plots indicate LS Mean ± 95% CI by treatment group.
(5.3.5.1-1　Figure 11-2 より)

表 2.7.6.2-91　8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 1)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Micturitions				Change from Baseline Daily Number of Micturitions				
		Baseline		Week 8						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean ‡	(95% CI)
Placebo	141	10.86	2.84	9.77	2.51	-0.90	-1.09	2.17	-1.16	(-1.50, -0.82)
MK-4618 3 mg	144	10.93	2.35	9.35	2.43	-1.43	-1.56	1.97	-1.62	(-1.95, -1.29)
MK-4618 15 mg	132	11.32	3.48	9.53	2.85	-1.65	-1.71	2.22	-1.61	(-1.96, -1.27)
MK-4618 50 mg	148	11.21	3.16	9.05	2.28	-1.67	-1.87	1.78	-1.80	(-2.13, -1.47)
MK-4618 100 mg	148	11.15	2.32	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	9.24	2.11	-1.61	-1.73	2.02	-1.71	(-2.05, -1.36)
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg *	134	10.90	2.52	8.86	3.05	-1.92	-1.99	2.64	-2.05	(-2.40, -1.70)
Step-Down Trend Test Results										
MK-4618 Doses Included in the Current Test	p-Value									
Placebo through MK-4618 3 mg at week 8	0.056									
Placebo through MK-4618 15 mg at week 8	0.064									
Placebo through MK-4618 50 mg at week 8	0.011									
Placebo through MK-4618 100 mg at week 8	0.000									
Estimated Differences with Placebo	Difference in LS Means §			95% CI for Difference in LS Means				p-Value		
MK-4618 3 mg vs. Placebo at week 8	-0.46			(-0.92, 0.01)				0.056		
MK-4618 15 mg vs. Placebo at week 8	-0.45			(-0.93, 0.03)				0.064		
MK-4618 50 mg vs. Placebo at week 8	-0.64			(-1.11, -0.18)				0.007		
MK-4618 100 mg vs. Placebo at week 8	-0.91			(-1.37, -0.44)				0.000		
tolterodine ER 4 mg vs. Placebo at week 8	-0.54			(-1.02, -0.07)				0.026		

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
† Within-treatment test of mean=0: ***:p<=0.001, **:p<=0.010, *:p<=0.050.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
* Subjects in this treatment group took MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg in the first 4 weeks and took MK-4618 50 mg in the later 4 weeks.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Pooled SD = 1.972
(5.3.5.1-1　Table 11-2 を一部改変)

8週時の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(OAB wet患者)の解析結果を表2.7.6.2-92、1日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量(OAB wet患者)の解析結果を表2.7.6.2-93、1日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量(全OAB患者)の解析結果を表2.7.6.2-94に示した。

8週時の副次的評価項目のベースラインからの変化量におけるビベグロン100 mg群及びビベグロン50 mg群とプラセボ群との最小二乗平均の差(95%信頼区間、p値、以下同様)は、1日平均切迫性尿失禁回数がそれぞれ−0.71回(−1.10～−0.32回、$p < 0.001$)及び−0.72回(−1.11～−0.33回、$p < 0.001$)、1日平均尿失禁回数がそれぞれ−0.58回(−1.01～−0.16回、$p = 0.007$)及び−0.60回(−1.02～−0.18回、$p = 0.005$)、1日平均尿意切迫感回数がそれぞれ−1.24回(−1.90～−0.58回、$p < 0.001$)及び−0.76回(−1.43～−0.10回、$p = 0.024$)であり、両投与群共にプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。

表 2.7.6.2-92　8 週時の 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：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 1、OAB wet 患者のみ)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Urgency Incontinence Episodes				Change from Baseline Daily Number of Urgency Incontinence Episodes				
		Baseline		Week 8						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean ‡	(95% CI)
Placebo	118	3.11	2.68	1.71	2.50	-1.17	-1.34	1.77	-1.24	(-1.52, -0.95)
MK-4618 3 mg	113	2.70	1.94	1.21	1.68	-1.17	-1.38	1.38	-1.52	(-1.81, -1.23)
MK-4618 15 mg	111	2.94	2.23	1.12	2.06	-1.47	-1.81	1.60	-1.81	(-2.10, -1.51)
MK-4618 50 mg	121	2.81	2.06	0.86	1.16	-1.40	-1.90	1.75	-1.95	(-2.23, -1.67)
MK-4618 100 mg	122	2.96	2.42	0.84	1.74	-1.71	-2.05	1.99	-1.95	(-2.23, -1.67)
tolterodine ER 4 mg	100	2.80	2.13	1.15	2.18	-1.38	-1.67	1.55	-1.69	(-2.00, -1.38)
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg *	111	2.71	1.88	1.06	1.97	-1.35	-1.66	2.07	-1.71	(-2.01, -1.42)

Step-Down Trend Test Results MK-4618 Doses Included in the Current Test	p-Value
Placebo through MK-4618 3 mg at week 8	0.167
Placebo through MK-4618 15 mg at week 8	0.005
Placebo through MK-4618 50 mg at week 8	0.000
Placebo through MK-4618 100 mg at week 8	0.000

Estimated Differences with Placebo	Difference in LS Means §	95% CI for Difference in LS Means	p-Value
MK-4618 3 mg vs. Placebo at week 8	-0.28	(-0.68, 0.12)	0.167
MK-4618 15 mg vs. Placebo at week 8	-0.57	(-0.97, -0.17)	0.005
MK-4618 50 mg vs. Placebo at week 8	-0.72	(-1.11, -0.33)	0.000
MK-4618 100 mg vs. Placebo at week 8	-0.71	(-1.10, -0.32)	0.000
tolterodine ER 4 mg vs. Placebo at week 8	-0.46	(-0.87, -0.04)	0.030

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
† Within-treatment test of mean=0: ***:p<=0.001, **:p<=0.010, *:p<=0.050.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
* Subjects in this treatment group took MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg in the first 4 weeks and took MK-4618 50 mg in the later 4 weeks.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Pooled SD = 1.512
(5.3.5.1-1　Table 11-3 を一部改変)

表 2.7.6.2-93　8 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 1、OAB wet 患者のみ)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Total Incontinence Episodes				Change from Baseline Daily Number of Total Incontinence Episodes				
		Baseline		Week 8						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean ‡	(95% CI)
Placebo	118	3.61	3.26	1.88	2.68	-1.27	-1.68	2.01	-1.52	(-1.84, -1.21)
MK-4618 3 mg	113	3.05	2.11	1.38	1.75	-1.39	-1.56	1.55	-1.71	(-2.02, -1.39)
MK-4618 15 mg	111	3.32	2.44	1.31	2.26	-1.69	-1.99	1.64	-2.01	(-2.33, -1.69)
MK-4618 50 mg	121	3.10	2.26	1.02	1.40	-1.50	-2.02	1.82	-2.13	(-2.43, -1.82)
MK-4618 100 mg	122	3.43	2.83	1.12	2.08	-1.75	-2.26	2.41	-2.11	(-2.41, -1.80)
tolterodine ER 4 mg	100	3.08	2.39	1.32	2.38	-1.48	-1.80	1.47	-1.86	(-2.20, -1.52)
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg *	111	3.15	2.41	1.20	2.28	-1.58	-1.97	2.45	-2.00	(-2.32, -1.68)

Step-Down Trend Test Results MK-4618 Doses Included in the Current Test	p-Value
Placebo through MK-4618 3 mg at week 8	0.401
Placebo through MK-4618 15 mg at week 8	0.029
Placebo through MK-4618 50 mg at week 8	0.002
Placebo through MK-4618 100 mg at week 8	0.001

Estimated Differences with Placebo	Difference in LS Means §	95% CI for Difference in LS Means	p-Value
MK-4618 3 mg vs. Placebo at week 8	-0.18	(-0.61, 0.25)	0.401
MK-4618 15 mg vs. Placebo at week 8	-0.48	(-0.91, -0.05)	0.029
MK-4618 50 mg vs. Placebo at week 8	-0.60	(-1.02, -0.18)	0.005
MK-4618 100 mg vs. Placebo at week 8	-0.58	(-1.01, -0.16)	0.007
tolterodine ER 4 mg vs. Placebo at week 8	-0.34	(-0.78, 0.11)	0.140

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
† Within-treatment test of mean=0: ***:p<=0.001, **:p<=0.010, *:p<=0.050.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
* Subjects in this treatment group took MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg in the first 4 weeks and took MK-4618 50 mg in the later 4 weeks.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Pooled SD = 1.639
(5.3.5.1-1　Table 11-4 を一部改変)

表 2.7.6.2-94　8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 1)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Urgency Episodes				Change from Baseline Daily Number of Urgency Episodes				
		Baseline		Week 8						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean ‡	(95% CI)
Placebo	141	6.52	4.37	4.99	3.77	-1.26	-1.57	3.28	-1.59	(-2.07, -1.11)
MK-4618 3 mg	144	6.49	3.66	4.68	4.16	-1.93	-1.69	2.65	-1.77	(-2.24, -1.30)
MK-4618 15 mg	132	6.93	4.69	4.42	4.40	-2.17	-2.35	2.50	-2.27	(-2.76, -1.78)
MK-4618 50 mg	148	6.43	4.22	3.71	3.76	-1.97	-2.36	2.35	-2.36	(-2.82, -1.89)
MK-4618 100 mg	148	7.34	4.14	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	3.91	3.65	-2.01	-2.52	2.73	-2.53	(-3.03, -2.04)
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg*	134	6.84	3.96	3.94	4.52	-2.46	-2.84	3.70	-2.73	(-3.22, -2.24)

Step-Down Trend Test Results MK-4618 Doses Included in the Current Test	p-Value
Placebo through MK-4618 3 mg at week 8	0.598
Placebo through MK-4618 15 mg at week 8	0.052
Placebo through MK-4618 50 mg at week 8	0.009
Placebo through MK-4618 100 mg at week 8	0.000

Estimated Differences with Placebo	Difference in LS Means §	95% CI for Difference in LS Means	p-Value
MK-4618 3 mg vs. Placebo at week 8	-0.18	(-0.84, 0.49)	0.598
MK-4618 15 mg vs. Placebo at week 8	-0.67	(-1.35, 0.01)	0.052
MK-4618 50 mg vs. Placebo at week 8	-0.76	(-1.43, -0.10)	0.024
MK-4618 100 mg vs. Placebo at week 8	-1.24	(-1.90, -0.58)	0.000
tolterodine ER 4 mg vs. Placebo at week 8	-0.94	(-1.62, -0.26)	0.007

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
† Within-treatment test of mean=0: ***:p<=0.001, **:p<=0.010, *:p<=0.050.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
* Subjects in this treatment group took MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg in the first 4 weeks and took MK-4618 50 mg in the later 4 weeks.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Pooled SD = 2.811
(5.3.5.1-1　Table 11-5 を一部改変)

2.7.6.2.17.2.3.2　ベース試験 Part 2

4 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量の解析結果(全OAB 患者)を表 2.7.6.2-95 に示した。また、4 週時の 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(OAB wet 患者)の解析結果を表 2.7.6.2-96、1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量(OAB wet 患者)の解析結果を表 2.7.6.2-97、1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量(全 OAB 患者)の解析結果を表 2.7.6.2-98 に示した。

4 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量におけるビベグロン 100 mg 群とプラセボ群との最小二乗平均の差(95%信頼区間、p 値、以下同様)は−0.79 回(−1.39～−0.20 回、p = 0.009)であり、ビベグロン 100 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。一方、トルテロジン ER 4 mg 群とプラセボ群との差は−0.12 回(−0.70～0.47 回、p = 0.691)であり、両群間で有意差は認められなかった。

4 週時のその他の副次的評価項目のベースラインからの変化量におけるビベグロン 100 mg 群とプラセボ群との差は、1 日平均切迫性尿失禁回数が−0.24 回(−0.82～0.34 回、p = 0.421)、1 日平均尿失禁回数が−0.39 回(−0.98～0.20 回、p = 0.195)、1 日平均尿意切迫感回数が−0.24 回(−0.99～0.51 回、p = 0.530)であり、ビベグロン 100 mg 群ではプラセボ群と比較していずれも減少したものの、その差は有意ではなかった。

4 週時の各評価項目のベースラインからの変化量におけるビベグロン 100 mg 併用群とトルテロジン ER 4 mg 群との差は、1 日平均排尿回数が−0.91 回(−1.39～−0.43 回、p < 0.001)、1 日平均切迫性尿失禁回数が−0.53 回(−1.01～−0.06 回、p = 0.027)、1 日平均尿失禁回数が−0.51 回(−0.99～−0.03 回、p = 0.038)、1 日平均尿意切迫感回数が−1.27 回(−1.88～−0.66 回、p < 0.001)であり、ビベグロン 100 mg 併用群ではトルテロジン ER 4 mg 群と比較して有意な減少が認められた。一方、ビベグロン 100 mg 併用群とビベグロン 100 mg 群との間では、いずれも有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-95　4 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 2)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Micturitions				Change from Baseline Daily Number of Micturitions				
		Baseline		Week 4						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean ‡	(95% CI)
Placebo	64	11.56	3.23	10.65	2.82	-1.00	-1.20	2.00	-1.12	(-1.60, -0.63)
MK-4618 100 mg	111	11.88	3.81	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	9.89	2.46	-1.04	-1.16	1.80	-1.23	(-1.57, -0.90)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	110	11.24	2.94	9.13	2.70	-2.08	-2.09	2.01	-2.14	(-2.50, -1.79)
Estimated Differences with Placebo	Difference in LS Means §			95% CI for Difference in LS Means			p-Value			
MK-4618 100 mg vs. Placebo at week 4	-0.79			(-1.39, -0.20)			0.009			
tolterodine ER 4 mg vs. Placebo at week 4	-0.12			(-0.70, 0.47)			0.691			
Estimated Differences between Combo and Each Component	Difference in LS Means ‡			95% CI for Difference in LS Means			p-Value			
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. MK-4618 100 mg at week 4	-0.23			(-0.73, 0.26)			0.356			
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. tolterodine ER 4 mg at week 4	-0.91			(-1.39, -0.43)			0.000			

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
† Within-treatment test of mean=0: ***:p<=0.001, **:p<=0.010, *:p<=0.050.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Pooled SD = 1.853
(5.3.5.1-1　synopsis table を一部改変)

表 2.7.6.2-96　4 週時の 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：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 2、OAB wet 患者のみ)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Urgency Incontinence Episodes				Change from Baseline Daily Number of Urgency Incontinence Episodes				
		Baseline		Week 4						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean ‡	(95% CI)
Placebo	53	3.52	2.52	2.22	2.78	-1.19	-1.50	1.93	-1.49	(-1.95, -1.02)
MK-4618 100 mg	86	3.22	2.41	1.50	2.58	-1.43	-1.71	1.72	-1.73	(-2.08, -1.37)
tolterodine ER 4 mg	102	3.29	2.43	1.91	2.71	-1.36	-1.38	1.85	-1.37	(-1.69, -1.04)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	86	2.83	2.04	1.00	1.84	-1.53	-1.77	1.25	-1.90	(-2.25, -1.55)

Estimated Differences with Placebo	Difference in LS Means §	95% CI for Difference in LS Means	p-Value
MK-4618 100 mg vs. Placebo at week 4	-0.24	(-0.82, 0.34)	0.421
tolterodine ER 4 mg vs. Placebo at week 4	0.12	(-0.44, 0.68)	0.668

Estimated Differences between Combo and Each Component	Difference in LS Means ‡	95% CI for Difference in LS Means	p-Value
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. MK-4618 100 mg at week 4	-0.17	(-0.67, 0.32)	0.492
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. tolterodine ER 4 mg at week 4	-0.53	(-1.01, -0.06)	0.027

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
† Within-treatment test of mean=0: ***:p<=0.001, **:p<=0.010, *:p<=0.050.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Pooled SD = 1.628
(5.3.5.1-1　synopsis table を一部改変)

表 2.7.6.2-97　4 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 2、OAB wet 患者のみ)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Total Incontinence Episodes				Change from Baseline Daily Number of Total Incontinence Episodes				
		Baseline		Week 4						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean ‡	(95% CI)
Placebo	53	4.25	3.43	2.81	3.37	-1.57	-1.73	1.84	-1.62	(-2.10, -1.14)
MK-4618 100 mg	86	3.63	2.81	1.65	2.75	-1.71	-1.98	1.94	-2.01	(-2.38, -1.65)
tolterodine ER 4 mg	102	3.76	2.90	2.13	2.84	-1.45	-1.65	1.90	-1.63	(-1.96, -1.29)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	86	3.24	2.43	1.21	2.03	-1.65	-1.98	1.39	-2.14	(-2.50, -1.77)

Estimated Differences with Placebo	Difference in LS Means §	95% CI for Difference in LS Means	p-Value
MK-4618 100 mg vs. Placebo at week 4	-0.39	(-0.98, 0.20)	0.195
tolterodine ER 4 mg vs. Placebo at week 4	-0.01	(-0.58, 0.57)	0.984

Estimated Differences between Combo and Each Component	Difference in LS Means ‡	95% CI for Difference in LS Means	p-Value
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. MK-4618 100 mg at week 4	-0.12	(-0.63, 0.38)	0.626
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. tolterodine ER 4 mg at week 4	-0.51	(-0.99, -0.03)	0.038

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
† Within-treatment test of mean=0: ***:p<=0.001, **:p<=0.010, *:p<=0.050.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Pooled SD = 1.656
(5.3.5.1-1　synopsis table を一部改変)

表 2.7.6.2-98　4 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 ベース試験 Part 2)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Urgency Episodes				Change from Baseline Daily Number of Urgency Episodes				
		Baseline		Week 4						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean ‡	(95% CI)
Placebo	64	7.24	3.69	5.02	3.62	-1.86	-2.35	2.44	-2.30	(-2.91, -1.69)
MK-4618 100 mg	111	6.53	3.77	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	5.16	4.15	-1.71	-1.56	2.16	-1.54	(-1.96, -1.11)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	110	6.13	3.14	3.36	3.16	-2.38	-2.68	2.44	-2.81	(-3.25, -2.36)
Estimated Differences with Placebo	Difference in LS Means §			95% CI for Difference in LS Means			p-Value			
MK-4618 100 mg vs. Placebo at week 4	-0.24			(-0.99, 0.51)			0.530			
tolterodine ER 4 mg vs. Placebo at week 4	0.76			(0.03, 1.50)			0.042			
Estimated Differences between Combo and Each Component	Difference in LS Means ‡			95% CI for Difference in LS Means			p-Value			
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. MK-4618 100 mg at week 4	-0.27			(-0.89, 0.36)			0.400			
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. tolterodine ER 4 mg at week 4	-1.27			(-1.88, -0.66)			0.000			

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
† Within-treatment test of mean=0: ***:p<=0.001, **:p<=0.010, *:p<=0.050.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Pooled SD = 2.332
(5.3.5.1-1　synopsis table を一部改変)

2.7.6.2.17.2.3.3 延長長期試験

52 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量の解析結果(全 OAB 患者)を表 2.7.6.2-99、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(OAB wet 患者)の解析結果を表 2.7.6.2-100、1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量(OAB wet 患者)の解析結果を表 2.7.6.2-101、1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量(全 OAB 患者)の解析結果を表 2.7.6.2-102 に示した。

52 週間投与による 1 日平均排尿回数及び 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの減少の程度はビベグロン 100 mg 併用群で最も大きく、トルテロジン ER 4 mg 群で最も小さかった。52 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量におけるビベグロン 100 mg 併用群とトルテロジン ER 4 mg 群並びにビベグロン 100 mg 併用群とビベグロン 100 mg 群との最小二乗平均の差(95%信頼区間、以下同様)はそれぞれ−1.10 回(−1.62～−0.58 回)、−0.49 回(−1.00～−0.03 回)であり、ビベグロン 100 mg 併用群とトルテロジン ER 4 mg 群との間では有意差が認められた。また、52 週時の 1 日平均尿意切迫感のベースラインからの変化量におけるビベグロン 100 mg 併用群とトルテロジン ER 4 mg 群並びにビベグロン 100 mg 併用群とビベグロン 100 mg 群との差はそれぞれ−1.24 回(−1.93～−0.56 回)、−0.76 回(−1.45～−0.08 回)であり、ビベグロン 100 mg 併用群と各単独投与群との間で有意差が認められた。

一方、52 週間投与による 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減少の程度は全投与群で同様であった。

表 2.7.6.2-99　52 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 延長長期試験)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Micturitions				Change from Baseline Daily Number of Micturitions				
		Baseline		Week 52						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean ‡	(95% CI)
MK-4618 50 mg	223	11.18	2.61	8.71	2.93	-2.43	-2.49	2.67	-2.53	(-2.87, -2.20)
MK-4618 100 mg	246	11.60	3.48	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	8.84	2.73	-1.93	-2.09	2.43	-2.15	(-2.47, -1.83)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	134	11.47	3.25	8.29	2.37	-2.93	-3.42	3.01	-3.25	(-3.67, -2.83)
Estimated Differences between Combo and Each Component		Difference in LS Means ‡				95% CI for Difference in LS Means				
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. MK-4618 100 mg at week 52		-0.49				(-1.00, 0.03)				
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. tolterodine ER 4 mg at week 52		-1.10				(-1.62, -0.58)				

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region,part and interaction of time by treatment.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Baseline refers to values at Week 0 in the base study
(5.3.5.1-1　Table 11-31 を一部改変)

表 2.7.6.2-100　52 週時の 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：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 延長長期試験、OAB wet 患者のみ)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Urgency Incontinence Episodes				Change from Baseline Daily Number of Urgency Incontinence Episodes				
		Baseline		Week 52						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean †	(95% CI)
MK-4618 50 mg	179	2.99	2.07	0.71	1.01	-1.86	-2.26	1.96	-2.43	(-2.72, -2.14)
MK-4618 100 mg	200	3.34	2.55	1.05	2.57	-1.83	-2.09	2.39	-2.15	(-2.43, -1.87)
tolterodine ER 4 mg	189	3.40	2.60	1.03	2.07	-1.60	-2.24	1.88	-2.23	(-2.51, -1.94)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	112	3.17	2.30	0.68	1.43	-2.00	-2.49	2.00	-2.44	(-2.79, -2.09)
Estimated Differences between Combo and Each Component		Difference in LS Means ‡				95% CI for Difference in LS Means				
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. MK-4618 100 mg at week 52		-0.29				(-0.71, 0.13)				
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. tolterodine ER 4 mg at week 52		-0.21				(-0.64, 0.21)				

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region,part and interaction of time by treatment.
† Within-treatment test of mean=0.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Baseline refers to values at Week 0 in the base study
(5.3.5.1-1　Table 11-34 を一部改変)

表 2.7.6.2-101　52 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 延長長期試験、OAB wet 患者のみ)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Total Incontinence Episodes				Change from Baseline Daily Number of Total Incontinence Episodes				
		Baseline		Week 52						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean †	(95% CI)
MK-4618 50 mg	179	3.46	2.47	0.91	1.33	-2.02	-2.47	2.19	-2.70	(-3.03, -2.36)
MK-4618 100 mg	200	3.86	2.90	1.27	2.73	-2.14	-2.38	2.63	-2.42	(-2.74, -2.09)
tolterodine ER 4 mg	189	3.82	2.99	1.21	2.24	-1.86	-2.49	2.14	-2.50	(-2.83, -2.17)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	112	3.75	2.97	1.13	2.41	-2.16	-2.61	2.87	-2.48	(-2.89, -2.07)
Estimated Differences between Combo and Each Component	Difference in LS Means ‡					95% CI for Difference in LS Means				
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. MK-4618 100 mg at week 52	-0.07					(-0.56, 0.43)				
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. tolterodine ER 4 mg at week 52	0.02					(-0.48, 0.51)				

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region,part and interaction of time by treatment.
† Within-treatment test of mean=0.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Baseline refers to values at Week 0 in the base study
(5.3.5.1-1　Table 11-33 を一部改変)

表 2.7.6.2-102　52 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(008 延長長期試験)(FAS)

Treatment	N	Daily Number of Urgency Episodes				Change from Baseline Daily Number of Urgency Episodes				
		Baseline		Week 52						
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Median	Mean	(SD)	LS Mean ‡	(95% CI)
MK-4618 50 mg	223	7.35	3.78	4.06	4.31	-3.04	-3.18	3.77	-3.11	(-3.55, -2.67)
MK-4618 100 mg	246	7.54	4.27	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	3.92	3.81	-2.57	-2.89	3.28	-2.94	(-3.36, -2.52)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	134	6.56	3.41	2.35	2.69	-3.71	-4.15	2.48	-4.18	(-4.74, -3.63)
Estimated Differences between Combo and Each Component		Difference in LS Means ‡				95% CI for Difference in LS Means				
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. MK-4618 100 mg at week 52		-0.76				(-1.45, -0.08)				
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg vs. tolterodine ER 4 mg at week 52		-1.24				(-1.93, -0.56)				

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region,part and interaction of time by treatment.
§ Negative mean treatment differences are in favor of former treatments in comparison.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
Baseline refers to values at Week 0 in the base study
(5.3.5.1-1　Table 11-32 を一部改変)

2.7.6.2.17.2.4 安全性の結果

ベース試験(Part 1 及び Part 2)及び延長長期試験で認められた有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-103 及び表 2.7.6.2-104、並びに表 2.7.6.2-105 及び表 2.7.6.2-106 に示した。

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(1/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	205		144		134		148		261		257	
with one or more adverse events	88	(42.9)	55	(38.2)	70	(52.2)	62	(41.9)	107	(41.0)	116	(45.1)
with no adverse events	117	(57.1)	89	(61.8)	64	(47.8)	86	(58.1)	154	(59.0)	141	(54.9)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.8)	2	(0.8)
貧血	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(0.8)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.0)	2	(1.4)	3	(1.1)	2	(0.8)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)
右脚ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
伝導障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(2/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	110		134		1,393	
with one or more adverse events	40	(36.4)	69	(51.5)	607	(43.6)
with no adverse events	70	(63.6)	65	(48.5)	786	(56.4)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(0.7)	7	(0.5)
貧血	0	(0.0)	1	(0.7)	6	(0.4)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓障害	3	(2.7)	3	(2.2)	17	(1.2)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
第一度房室ブロック	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
右脚ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
伝導障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
期外収縮	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
動悸	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.3)
洞性徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(3/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.0)	2	(1.4)	3	(1.1)	2	(0.8)
上室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
発作性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	6	(2.3)
耳そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
乗物酔い	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.2)
内分泌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
甲状腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼障害	10	(4.9)	2	(1.4)	4	(3.0)	2	(1.4)	4	(1.5)	10	(3.9)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(4/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	3	(2.7)	3	(2.2)	17	(1.2)
上室性期外収縮	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
発作性頻脈	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(0.9)
耳そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
乗物酔い	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)
内分泌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
甲状腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼障害	3	(2.7)	2	(1.5)	37	(2.7)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(5/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	10	(4.9)	2	(1.4)	4	(3.0)	2	(1.4)	4	(1.5)	10	(3.9)
調節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜出血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜炎	2	(1.0)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	1	(0.4)
角膜びらん	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼乾燥	6	(2.9)	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.2)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼の異物感	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
黄斑線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼充血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
網膜滲出物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(6/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	3	(2.7)	2	(1.5)	37	(2.7)
調節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
結膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
結膜充血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
角膜びらん	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼乾燥	3	(2.7)	2	(1.5)	18	(1.3)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼の異物感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
黄斑線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜滲出物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(7/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	10	(4.9)	2	(1.4)	4	(3.0)	2	(1.4)	4	(1.5)	10	(3.9)
霧視	3	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
硝子体剥離	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害	23	(11.2)	18	(12.5)	21	(15.7)	17	(11.5)	24	(9.2)	40	(15.6)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	1	(0.5)	1	(0.7)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(0.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
便秘	5	(2.4)	5	(3.5)	6	(4.5)	6	(4.1)	2	(0.8)	5	(1.9)
齲歯	1	(0.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	5	(2.4)	4	(2.8)	2	(1.5)	1	(0.7)	5	(1.9)	9	(3.5)
口内乾燥	6	(2.9)	5	(3.5)	6	(4.5)	7	(4.7)	4	(1.5)	22	(8.6)
消化不良	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.8)	4	(1.6)
嚥下障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(8/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	3	(2.7)	2	(1.5)	37	(2.7)
霧視	1	(0.9)	0	(0.0)	7	(0.5)
硝子体剥離	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	18	(16.4)	27	(20.1)	188	(13.5)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上腹部痛	0	(0.0)	2	(1.5)	7	(0.5)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
便秘	4	(3.6)	6	(4.5)	39	(2.8)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
下痢	1	(0.9)	6	(4.5)	33	(2.4)
口内乾燥	13	(11.8)	11	(8.2)	74	(5.3)
消化不良	0	(0.0)	1	(0.7)	10	(0.7)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(9/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	23	(11.2)	18	(12.5)	21	(15.7)	17	(11.5)	24	(9.2)	40	(15.6)
心窩部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
おくび	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼓腸	1	(0.5)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
食中毒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃食道逆流性疾患	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(1.1)	3	(1.2)
歯肉出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血便排泄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
痔核	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
裂孔ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	3	(1.5)	2	(1.4)	2	(1.5)	3	(2.0)	3	(1.1)	6	(2.3)
口の錯感覚	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(10/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	18	(16.4)	27	(20.1)	188	(13.5)
心窩部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
おくび	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼓腸	1	(0.9)	2	(1.5)	8	(0.6)
食中毒	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.6)
歯肉出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
舌炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血便排泄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
痔核	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
裂孔ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	0	(0.0)	2	(1.5)	21	(1.5)
口の錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(11/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	23	(11.2)	18	(12.5)	21	(15.7)	17	(11.5)	24	(9.2)	40	(15.6)
歯周病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
直腸しぶり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
舌潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯の脱落	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(4.4)	6	(4.2)	9	(6.7)	8	(5.4)	6	(2.3)	11	(4.3)
無力症	1	(0.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
胸痛	3	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
疲労	1	(0.5)	4	(2.8)	6	(4.5)	5	(3.4)	2	(0.8)	6	(2.3)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(12/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	18	(16.4)	27	(20.1)	188	(13.5)
歯周病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
直腸しぶり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
舌潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯の脱落	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.7)	5	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(5.5)	4	(3.0)	59	(4.2)
無力症	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)
疲労	2	(1.8)	2	(1.5)	28	(2.0)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(13/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(4.4)	6	(4.2)	9	(6.7)	8	(5.4)	6	(2.3)	11	(4.3)
熱感	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
びくびく感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
注射部位反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
局所腫脹	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
疼痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口渇	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(14/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(5.5)	4	(3.0)	59	(4.2)
熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
びくびく感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
注射部位反応	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
局所腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)
倦怠感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
口渇	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(15/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
免疫系障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アナフィラキシー反応	1	(0.5)	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	38	(18.5)	19	(13.2)	25	(18.7)	23	(15.5)	33	(12.6)	29	(11.3)
無症候性細菌尿	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ボレリア感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
気管支炎	2	(1.0)	1	(0.7)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
蜂巣炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱炎	3	(1.5)	2	(1.4)	2	(1.5)	2	(1.4)	4	(1.5)	1	(0.4)
憩室炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
せつ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	2	(1.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
ヘリコバクター感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(16/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アナフィラキシー反応	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	8	(7.3)	21	(15.7)	196	(14.1)
無症候性細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
ボレリア感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.5)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱炎	1	(0.9)	2	(1.5)	17	(1.2)
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
せつ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ウイルス性胃炎	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(0.7)	7	(0.5)
ヘリコバクター感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(17/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	38	(18.5)	19	(13.2)	25	(18.7)	23	(15.5)	33	(12.6)	29	(11.3)
インフルエンザ	2	(1.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性喉頭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻咽頭炎	14	(6.8)	3	(2.1)	7	(5.2)	8	(5.4)	10	(3.8)	4	(1.6)
爪真菌症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(0.8)
骨髄炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
歯周炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
百日咳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
処置後感染	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(18/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	8	(7.3)	21	(15.7)	196	(14.1)
インフルエンザ	1	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.4)
ウイルス性喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
下気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻咽頭炎	2	(1.8)	3	(2.2)	51	(3.7)
爪真菌症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
骨髄炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
外耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯周炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
百日咳	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
処置後感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(19/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	38	(18.5)	19	(13.2)	25	(18.7)	23	(15.5)	33	(12.6)	29	(11.3)
鼻炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
サルモネラ症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
副鼻腔炎	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚感染	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯膿瘍	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯感染	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
上気道感染	2	(1.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(1.5)	3	(1.2)
尿路感染	7	(3.4)	5	(3.5)	5	(3.7)	8	(5.4)	8	(3.1)	12	(4.7)
真菌性尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腟感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
ウイルス性咽頭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰部腟炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(20/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	8	(7.3)	21	(15.7)	196	(14.1)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
サルモネラ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
副鼻腔炎	0	(0.0)	4	(3.0)	10	(0.7)
皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
気管気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上気道感染	0	(0.0)	1	(0.7)	13	(0.9)
尿路感染	5	(4.5)	7	(5.2)	57	(4.1)
真菌性尿路感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
腟感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
ウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
ウイルス性咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
外陰部腟炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(21/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	5	(2.4)	5	(3.5)	10	(7.5)	7	(4.7)	16	(6.1)	14	(5.4)
偶発的過量投与	2	(1.0)	3	(2.1)	6	(4.5)	4	(2.7)	11	(4.2)	6	(2.3)
節足動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
挫傷	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.4)	3	(1.2)
上顆炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
転倒	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
足骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
関節脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
靱帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
肉離れ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過量投与	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨盤骨折	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼窩周囲挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(22/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.8)	8	(6.0)	67	(4.8)
偶発的過量投与	1	(0.9)	2	(1.5)	35	(2.5)
節足動物咬傷	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.6)
上顆炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
転倒	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)
足骨折	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
関節脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
関節損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
靭帯捻挫	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(0.3)
肉離れ	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
過量投与	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
骨盤骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼窩周囲挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(23/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	5	(2.4)	5	(3.5)	10	(7.5)	7	(4.7)	16	(6.1)	14	(5.4)
表在性異物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
サンバーン	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
上肢骨折	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
創傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査	7	(3.4)	2	(1.4)	7	(5.2)	4	(2.7)	6	(2.3)	6	(2.3)
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)	1	(0.4)
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)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
細菌検査陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中ブドウ糖減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(24/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.8)	8	(6.0)	67	(4.8)
表在性異物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
サンバーン	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
上肢骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
創傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
臨床検査	0	(0.0)	8	(6.0)	40	(2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(2.2)	4	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	3	(2.2)	4	(0.3)
細菌検査陽性	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中コレステロール増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中ブドウ糖減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(25/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	7	(3.4)	2	(1.4)	7	(5.2)	4	(2.7)	6	(2.3)	6	(2.3)
血中ブドウ糖増加	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(0.5)	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)
心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
心電図異常Ｔ波	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘマトクリット	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼圧上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中赤血球	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿沈渣異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(26/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	0	(0.0)	8	(6.0)	40	(2.9)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
尿中結晶陽性	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	2	(1.5)	6	(0.4)
心電図異常Ｔ波	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ヘマトクリット	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
尿中赤血球	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
尿沈渣異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(27/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	7	(3.4)	2	(1.4)	7	(5.2)	4	(2.7)	6	(2.3)	6	(2.3)
尿量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
白血球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
尿中白血球	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
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)
代謝および栄養障害	2	(1.0)	2	(1.4)	2	(1.5)	3	(2.0)	2	(0.8)	5	(1.9)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
体液貯留	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	1	(0.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
高血糖	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	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)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(28/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	0	(0.0)	8	(6.0)	40	(2.9)
尿量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
尿中白血球	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	1	(0.9)	1	(0.7)	18	(1.3)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
体液貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高脂血症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(29/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	2	(1.0)	2	(1.4)	2	(1.5)	3	(2.0)	2	(0.8)	5	(1.9)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
乏渇感症	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	10	(4.9)	7	(4.9)	11	(8.2)	14	(9.5)	16	(6.1)	11	(4.3)
関節痛	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	3	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.5)	2	(1.4)	4	(1.5)	2	(0.8)
滑液包炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
肋軟骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
外骨腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
側腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
出血性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
関節不安定	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(30/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	1	(0.9)	1	(0.7)	18	(1.3)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
乏渇感症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	7	(6.4)	6	(4.5)	82	(5.9)
関節痛	1	(0.9)	0	(0.0)	11	(0.8)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
背部痛	2	(1.8)	1	(0.7)	14	(1.0)
滑液包炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肋軟骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
外骨腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
側腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
出血性関節症	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
関節不安定	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(31/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	10	(4.9)	7	(4.9)	11	(8.2)	14	(9.5)	16	(6.1)	11	(4.3)
関節腫脹	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋緊張	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.4)
筋肉痛	3	(1.5)	1	(0.7)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.2)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
変形性関節症	1	(0.5)	2	(1.4)	1	(0.7)	4	(2.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
多発性関節炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
脊柱管狭窄症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
変形性脊椎症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
斜頚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(32/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	7	(6.4)	6	(4.5)	82	(5.9)
関節腫脹	0	(0.0)	2	(1.5)	5	(0.4)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
筋緊張	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.5)
筋肉痛	1	(0.9)	0	(0.0)	11	(0.8)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
変形性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.6)
四肢痛	3	(2.7)	2	(1.5)	11	(0.8)
多発性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脊柱管狭窄症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
変形性脊椎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
斜頚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(33/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	10	(4.9)	7	(4.9)	11	(8.2)	14	(9.5)	16	(6.1)	11	(4.3)
開口障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	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）	1	(0.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳房の良性新生物	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺腺癌第４期	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	19	(9.3)	7	(4.9)	16	(11.9)	11	(7.4)	25	(9.6)	21	(8.2)
味覚消失	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
平衡障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
頚腕症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
浮動性めまい	5	(2.4)	1	(0.7)	6	(4.5)	3	(2.0)	7	(2.7)	5	(1.9)
労作性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(34/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	7	(6.4)	6	(4.5)	82	(5.9)
開口障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
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)	2	(0.1)
乳房の良性新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肺腺癌第４期	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	10	(9.1)	13	(9.7)	122	(8.8)
味覚消失	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
平衡障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頚腕症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
浮動性めまい	3	(2.7)	1	(0.7)	31	(2.2)
労作性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(35/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	19	(9.3)	7	(4.9)	16	(11.9)	11	(7.4)	25	(9.6)	21	(8.2)
体位性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
味覚異常	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	9	(4.4)	3	(2.1)	6	(4.5)	6	(4.1)	12	(4.6)	9	(3.5)
過眠症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嗜眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
記憶障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
片頭痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
多発性硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経圧迫	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.8)	1	(0.4)
睡眠の質低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
坐骨神経ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
坐骨神経痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(36/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	10	(9.1)	13	(9.7)	122	(8.8)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(0.3)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	7	(6.4)	6	(4.5)	58	(4.2)
過眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
嗜眠	0	(0.0)	2	(1.5)	4	(0.3)
記憶障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
片頭痛	1	(0.9)	1	(0.7)	5	(0.4)
多発性硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経圧迫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
坐骨神経ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
坐骨神経痛	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(37/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	19	(9.3)	7	(4.9)	16	(11.9)	11	(7.4)	25	(9.6)	21	(8.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
傾眠	1	(0.5)	1	(0.7)	2	(1.5)	2	(1.4)	1	(0.4)	2	(0.8)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.8)
不安	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
無感情	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
抑うつ気分	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)	1	(0.4)
腎および尿路障害	2	(1.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	4	(2.7)	5	(1.9)	8	(3.1)
膀胱不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
膀胱痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(38/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	10	(9.1)	13	(9.7)	122	(8.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	1	(0.7)	5	(0.4)
傾眠	1	(0.9)	0	(0.0)	10	(0.7)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
精神障害	2	(1.8)	0	(0.0)	8	(0.6)
不安	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)
無感情	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
抑うつ気分	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	5	(4.5)	4	(3.0)	32	(2.3)
膀胱不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)
膀胱痛	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(39/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	2	(1.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	4	(2.7)	5	(1.9)	8	(3.1)
膀胱痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
排尿困難	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.2)
遺尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血尿	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
緊張性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
白血球尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
排尿異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿道痙攣	0	(0.0)	1	(0.7)	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)	1	(0.4)	1	(0.4)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
尿流量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.0)	6	(2.3)	5	(1.9)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(40/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	5	(4.5)	4	(3.0)	32	(2.3)
膀胱痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿困難	3	(2.7)	0	(0.0)	8	(0.6)
遺尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血尿	0	(0.0)	1	(0.7)	5	(0.4)
緊張性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
白血球尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿異常	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿道痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿躊躇	1	(0.9)	1	(0.7)	4	(0.3)
尿閉	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.3)
尿流量減少	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
生殖系および乳房障害	1	(0.9)	1	(0.7)	18	(1.3)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(41/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.0)	6	(2.3)	5	(1.9)
亀頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
子宮内膜肥厚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
勃起不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨盤不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
骨盤痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
閉経後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
直腸瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
腟分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
腟出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰腟乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
外陰腟そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(42/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	1	(0.9)	1	(0.7)	18	(1.3)
亀頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
月経困難症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
子宮内膜肥厚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
勃起不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
骨盤不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
骨盤痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
閉経後出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
直腸瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
腟分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腟出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
外陰腟乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
外陰腟そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(43/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.0)	5	(3.5)	5	(3.7)	1	(0.7)	5	(1.9)	5	(1.9)
喘息	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.5)	0	(0.0)	4	(1.5)	0	(0.0)
咽喉乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
上気道分泌増加	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻閉	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
逆流性喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性鼻炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(44/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.9)	5	(3.7)	29	(2.1)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
咳嗽	0	(0.0)	2	(1.5)	10	(0.7)
咽喉乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上気道分泌増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻閉	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
逆流性喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
季節性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(45/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.0)	5	(3.5)	5	(3.7)	1	(0.7)	5	(1.9)	5	(1.9)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
低音性連続性ラ音	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	5	(2.4)	2	(1.4)	4	(3.0)	3	(2.0)	5	(1.9)	5	(1.9)
ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚エリテマトーデス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	(0.5)	1	(0.7)	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)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
過角化	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪変色	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(46/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.9)	5	(3.7)	29	(2.1)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
低音性連続性ラ音	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	3	(2.7)	5	(3.7)	32	(2.3)
ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚エリテマトーデス	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
紅斑	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(0.3)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
過角化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
爪変色	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(47/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	5	(2.4)	2	(1.4)	4	(3.0)	3	(2.0)	5	(1.9)	5	(1.9)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
そう痒症	2	(1.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
乾癬	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
紅斑性皮疹	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
血管障害	3	(1.5)	2	(1.4)	3	(2.2)	2	(1.4)	5	(1.9)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(0.8)	1	(0.4)
血腫	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ほてり	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
高血圧	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(48/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	3	(2.7)	5	(3.7)	32	(2.3)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	2	(1.8)	1	(0.7)	7	(0.5)
乾癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
全身性皮疹	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
血管障害	2	(1.8)	2	(1.5)	20	(1.4)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ほてり	1	(0.9)	2	(1.5)	7	(0.5)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(49/50)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	3	(1.5)	2	(1.4)	3	(2.2)	2	(1.4)	5	(1.9)	1	(0.4)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-103　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(50/50)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	2	(1.8)	2	(1.5)	20	(1.4)
低血圧	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA ver.16.0
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
(5.3.5.1-1　Table 14-130 を一部改変)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(1/20)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	205		144		134		148		261		257	
with one or more adverse events	30	(14.6)	21	(14.6)	23	(17.2)	23	(15.5)	31	(11.9)	42	(16.3)
with no adverse events	175	(85.4)	123	(85.4)	111	(82.8)	125	(84.5)	230	(88.1)	215	(83.7)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発作性頻脈	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)	1	(0.4)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼障害	7	(3.4)	2	(1.4)	2	(1.5)	1	(0.7)	2	(0.8)	6	(2.3)
調節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼乾燥	4	(2.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.8)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(2/20)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	110		134		1,393	
with one or more adverse events	21	(19.1)	30	(22.4)	221	(15.9)
with no adverse events	89	(80.9)	104	(77.6)	1,172	(84.1)
心臓障害	2	(1.8)	1	(0.7)	6	(0.4)
動悸	1	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.2)
洞性徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上室性期外収縮	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
発作性頻脈	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼障害	1	(0.9)	2	(1.5)	23	(1.7)
調節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼乾燥	1	(0.9)	2	(1.5)	13	(0.9)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(3/20)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	7	(3.4)	2	(1.4)	2	(1.5)	1	(0.7)	2	(0.8)	6	(2.3)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼の異物感	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
黄斑線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼充血	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
網膜滲出物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
霧視	3	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
胃腸障害	12	(5.9)	11	(7.6)	13	(9.7)	13	(8.8)	11	(4.2)	29	(11.3)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
便秘	3	(1.5)	4	(2.8)	5	(3.7)	5	(3.4)	2	(0.8)	5	(1.9)
下痢	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.6)
口内乾燥	5	(2.4)	5	(3.5)	6	(4.5)	7	(4.7)	4	(1.5)	19	(7.4)
消化不良	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(4/20)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	1	(0.9)	2	(1.5)	23	(1.7)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼の異物感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
黄斑線維症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜滲出物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
霧視	1	(0.9)	0	(0.0)	7	(0.5)
胃腸障害	11	(10.0)	19	(14.2)	119	(8.5)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
便秘	2	(1.8)	5	(3.7)	31	(2.2)
下痢	0	(0.0)	1	(0.7)	6	(0.4)
口内乾燥	9	(8.2)	11	(8.2)	66	(4.7)
消化不良	0	(0.0)	1	(0.7)	6	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(5/20)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	12	(5.9)	11	(7.6)	13	(9.7)	13	(8.8)	11	(4.2)	29	(11.3)
鼓腸	1	(0.5)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃食道逆流性疾患	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(0.8)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
悪心	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(2.0)	4	(2.8)	3	(2.2)	3	(2.0)	4	(1.5)	3	(1.2)
無力症	1	(0.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
疲労	1	(0.5)	2	(1.4)	3	(2.2)	3	(2.0)	1	(0.4)	3	(1.2)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
熱感	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
全身性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(6/20)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	11	(10.0)	19	(14.2)	119	(8.5)
鼓腸	1	(0.9)	2	(1.5)	7	(0.5)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)
痔核	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.8)	3	(2.2)	26	(1.9)
無力症	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
疲労	1	(0.9)	1	(0.7)	15	(1.1)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(7/20)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(2.0)	4	(2.8)	3	(2.2)	3	(2.0)	4	(1.5)	3	(1.2)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口渇	1	(0.5)	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)	2	(1.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼圧上昇	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(8/20)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.8)	3	(2.2)	26	(1.9)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口渇	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(0.3)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
臨床検査	0	(0.0)	2	(1.5)	9	(0.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(0.3)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(9/20)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)
白血球数減少	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)	2	(1.4)	2	(1.5)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体液貯留	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
乏渇感症	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	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.4)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
関節腫脹	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(10/20)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	0	(0.0)	2	(1.5)	9	(0.6)
白血球数減少	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	1	(0.9)	1	(0.7)	8	(0.6)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
体液貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
高脂血症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
乏渇感症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.7)	9	(0.6)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(11/20)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.4)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
斜頚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害	8	(3.9)	3	(2.1)	8	(6.0)	7	(4.7)	9	(3.4)	4	(1.6)
味覚消失	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
平衡障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.5)	3	(2.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
体位性めまい	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
味覚異常	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	4	(2.0)	0	(0.0)	4	(3.0)	2	(1.4)	6	(2.3)	3	(1.2)
過眠症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嗜眠	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(12/20)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.7)	9	(0.6)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
斜頚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	3	(2.7)	6	(4.5)	48	(3.4)
味覚消失	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
平衡障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
浮動性めまい	1	(0.9)	1	(0.7)	12	(0.9)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	3	(2.7)	3	(2.2)	25	(1.8)
過眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
嗜眠	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(13/20)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	8	(3.9)	3	(2.1)	8	(6.0)	7	(4.7)	9	(3.4)	4	(1.6)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
傾眠	1	(0.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)	1	(0.4)
腎および尿路障害	1	(0.5)	3	(2.1)	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	3	(1.2)
膀胱不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
膀胱痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
遺尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(14/20)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	3	(2.7)	6	(4.5)	48	(3.4)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)
精神障害	1	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.4)
不安	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	5	(4.5)	3	(2.2)	21	(1.5)
膀胱不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)
膀胱痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿困難	2	(1.8)	0	(0.0)	3	(0.2)
遺尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(15/20)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	1	(0.5)	3	(2.1)	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	3	(1.2)
血尿	1	(0.5)	1	(0.7)	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)	1	(0.4)	0	(0.0)
排尿異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿道痙攣	0	(0.0)	1	(0.7)	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)	1	(0.4)	1	(0.4)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿流量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
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)	1	(0.4)
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰腟乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
外陰腟そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(16/20)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	5	(4.5)	3	(2.2)	21	(1.5)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
緊張性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿異常	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
尿道痙攣	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿躊躇	1	(0.9)	1	(0.7)	4	(0.3)
尿閉	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.1)
尿流量減少	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.1)
生殖系および乳房障害	1	(0.9)	1	(0.7)	3	(0.2)
月経困難症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
外陰腟乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
外陰腟そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(17/20)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	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)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	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	3	(1.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)	3	(1.1)	2	(0.8)
皮膚乾燥	1	(0.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪変色	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(18/20)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(0.2)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	2	(1.8)	1	(0.7)	15	(1.1)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
爪変色	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	2	(1.8)	1	(0.7)	5	(0.4)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(19/20)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	1	(0.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	3	(1.1)	1	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
ほてり	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

表 2.7.6.2-104　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(20/20)

	MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	1	(0.9)	2	(1.5)	11	(0.8)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)
ほてり	0	(0.0)	2	(1.5)	4	(0.3)
低血圧	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA ver.16.0
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
(5.3.5.1-1　Table 14-132 を一部改変)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(1/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	223		248		240		134		845	
with one or more adverse events	134	(60.1)	157	(63.3)	158	(65.8)	82	(61.2)	531	(62.8)
with no adverse events	89	(39.9)	91	(36.7)	82	(34.2)	52	(38.8)	314	(37.2)
血液およびリンパ系障害	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.7)	0	(0.0)	5	(0.6)
貧血	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)
自己免疫性血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓障害	0	(0.0)	8	(3.2)	6	(2.5)	0	(0.0)	14	(1.7)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
右脚ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)
心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(2/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	0	(0.0)	8	(3.2)	6	(2.5)	0	(0.0)	14	(1.7)
心筋虚血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
動悸	0	(0.0)	4	(1.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.6)
心室性期外収縮	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
心房中隔欠損症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮様嚢腫	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
耳および迷路障害	4	(1.8)	1	(0.4)	7	(2.9)	4	(3.0)	16	(1.9)
耳痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
耳管開放	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
聴覚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
聴覚過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳漏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼓膜充血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(3/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳および迷路障害	4	(1.8)	1	(0.4)	7	(2.9)	4	(3.0)	16	(1.9)
回転性めまい	3	(1.3)	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(2.2)	9	(1.1)
内分泌障害	2	(0.9)	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)
甲状腺機能低下症	2	(0.9)	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.6)
眼障害	11	(4.9)	11	(4.4)	15	(6.3)	5	(3.7)	42	(5.0)
眼瞼炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
白内障	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.7)	1	(0.7)	6	(0.7)
霰粒腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
結膜出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
結膜炎	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼乾燥	6	(2.7)	2	(0.8)	9	(3.8)	3	(2.2)	20	(2.4)
眼瞼湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼刺激	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(4/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	11	(4.9)	11	(4.4)	15	(6.3)	5	(3.7)	42	(5.0)
眼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
緑内障	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
黄斑変性	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
夜盲	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
後嚢部混濁	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
老視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
点状角膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
網膜出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.2)
霧視	3	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.5)
胃腸障害	33	(14.8)	48	(19.4)	62	(25.8)	25	(18.7)	168	(19.9)
腹部不快感	1	(0.4)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.5)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)	4	(3.0)	7	(0.8)
腹部ヘルニア	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(5/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	33	(14.8)	48	(19.4)	62	(25.8)	25	(18.7)	168	(19.9)
腹痛	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.3)	1	(0.7)	6	(0.7)
下腹部痛	0	(0.0)	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.5)
上腹部痛	1	(0.4)	4	(1.6)	4	(1.7)	3	(2.2)	12	(1.4)
口唇炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
便秘	2	(0.9)	7	(2.8)	9	(3.8)	9	(6.7)	27	(3.2)
齲歯	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	3	(0.4)
下痢	9	(4.0)	9	(3.6)	10	(4.2)	2	(1.5)	30	(3.6)
口内乾燥	8	(3.6)	8	(3.2)	18	(7.5)	6	(4.5)	40	(4.7)
消化不良	1	(0.4)	4	(1.6)	3	(1.3)	1	(0.7)	9	(1.1)
小腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
心窩部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
おくび	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
硬便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼓腸	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(1.5)	5	(0.6)
食中毒	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(6/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	33	(14.8)	48	(19.4)	62	(25.8)	25	(18.7)	168	(19.9)
胃潰瘍	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
胃炎	5	(2.2)	2	(0.8)	3	(1.3)	0	(0.0)	10	(1.2)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.7)	1	(0.7)	6	(0.7)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
裂孔ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
イレウス	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
腸管ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸ポリープ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
弛緩歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	3	(1.3)	7	(2.8)	11	(4.6)	2	(1.5)	23	(2.7)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(7/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	33	(14.8)	48	(19.4)	62	(25.8)	25	(18.7)	168	(19.9)
膵嚢胞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
急性膵炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
直腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
歯の障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯の脱落	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯痛	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	4	(0.5)
嘔吐	1	(0.4)	2	(0.8)	4	(1.7)	1	(0.7)	8	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(5.8)	11	(4.4)	17	(7.1)	6	(4.5)	47	(5.6)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.4)
胸痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.5)
医療機器位置異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(8/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(5.8)	11	(4.4)	17	(7.1)	6	(4.5)	47	(5.6)
薬剤離脱症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
疲労	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(1.7)	2	(1.5)	9	(1.1)
熱感	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
インフルエンザ様疾患	4	(1.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.7)
局所腫脹	2	(0.9)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	6	(0.7)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢性浮腫	2	(0.9)	1	(0.4)	4	(1.7)	2	(1.5)	9	(1.1)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
発熱	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
温度変化不耐症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口渇	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
ワクチン接種部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(9/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)
肝嚢胞	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝毒性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
免疫系障害	1	(0.4)	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.7)	6	(0.7)
節足動物刺傷アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
薬物過敏症	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
季節性アレルギー	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
感染症および寄生虫症	65	(29.1)	87	(35.1)	74	(30.8)	46	(34.3)	272	(32.2)
ダニ皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
急性副鼻腔炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
虫垂炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(10/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	65	(29.1)	87	(35.1)	74	(30.8)	46	(34.3)	272	(32.2)
感染性水疱	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
体部白癬	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ボレリア感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
気管支炎	8	(3.6)	8	(3.2)	5	(2.1)	0	(0.0)	21	(2.5)
カンジダ感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	2	(0.2)
癰	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
蜂巣炎	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)
感染性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱炎	1	(0.4)	5	(2.0)	1	(0.4)	4	(3.0)	11	(1.3)
憩室炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
耳感染	3	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	5	(0.6)
感染性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
大腸菌性尿路感染	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
真菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
真菌性食道炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(11/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	65	(29.1)	87	(35.1)	74	(30.8)	46	(34.3)	272	(32.2)
せつ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸炎	1	(0.4)	5	(2.0)	3	(1.3)	4	(3.0)	13	(1.5)
ウイルス性胃腸炎	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
消化管感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯肉感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肛径部膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ヘルペス眼感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
帯状疱疹	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
麦粒腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
膿痂疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
咬傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
インフルエンザ	2	(0.9)	5	(2.0)	5	(2.1)	5	(3.7)	17	(2.0)
喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	2	(0.2)
限局性感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
下気道感染	2	(0.9)	4	(1.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.8)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(12/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	65	(29.1)	87	(35.1)	74	(30.8)	46	(34.3)	272	(32.2)
鼻咽頭炎	12	(5.4)	24	(9.7)	20	(8.3)	15	(11.2)	71	(8.4)
爪真菌症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.4)
爪囲炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯周炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
咽頭炎	2	(0.9)	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.5)	7	(0.8)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肺炎	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.5)
クレブシエラ菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯髄炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
気道感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	4	(0.5)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	2	(0.2)
副鼻腔炎	3	(1.3)	4	(1.6)	5	(2.1)	4	(3.0)	16	(1.9)
皮膚感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ブドウ球菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮下組織膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(13/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	65	(29.1)	87	(35.1)	74	(30.8)	46	(34.3)	272	(32.2)
ダニ媒介熱	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
足部白癬	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)
歯感染	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(1.3)	1	(0.7)	7	(0.8)
気管気管支炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上気道感染	9	(4.0)	14	(5.6)	10	(4.2)	9	(6.7)	42	(5.0)
尿道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿路感染	27	(12.1)	22	(8.9)	27	(11.3)	8	(6.0)	84	(9.9)
ウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
外陰部腟炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
創傷感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(14/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	25	(11.2)	20	(8.1)	27	(11.3)	6	(4.5)	78	(9.2)
偶発的過量投与	7	(3.1)	4	(1.6)	1	(0.4)	1	(0.7)	13	(1.5)
動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
節足動物咬傷	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.5)
節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
第１度熱傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳振盪	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
挫傷	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(1.7)	0	(0.0)	8	(0.9)
角膜擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
上顆炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
擦過傷	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
顔面損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
転倒	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(15/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	25	(11.2)	20	(8.1)	27	(11.3)	6	(4.5)	78	(9.2)
足骨折	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
手骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頭部損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
上腕骨骨折	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
瘢痕ヘルニア	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
関節脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)
関節損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	3	(0.4)
裂傷	3	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.5)
靭帯捻挫	0	(0.0)	2	(0.8)	4	(1.7)	0	(0.0)	6	(0.7)
下肢骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
半月板損傷	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)
多発骨折	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
多発性外傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(16/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	25	(11.2)	20	(8.1)	27	(11.3)	6	(4.5)	78	(9.2)
肉離れ	1	(0.4)	3	(1.2)	2	(0.8)	0	(0.0)	6	(0.7)
眼窩周囲挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
処置後不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
外傷後頚部症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
処置による出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
処置による高血圧	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
処置による疼痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)	1	(0.7)	5	(0.6)
橈骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
肋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
軟部組織損傷	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脊柱損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
刺創	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腱断裂	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
熱傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(17/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	25	(11.2)	20	(8.1)	27	(11.3)	6	(4.5)	78	(9.2)
歯牙損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
有毒性刺傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
手首関節骨折	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
臨床検査	14	(6.3)	7	(2.8)	20	(8.3)	4	(3.0)	45	(5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中クロール減少	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中コレステロール増加	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.5)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
血圧上昇	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.7)	4	(0.5)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(18/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	14	(6.3)	7	(2.8)	20	(8.3)	4	(3.0)	45	(5.3)
血中尿酸増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ボレリア検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿培養陽性	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
嚢胞吸引	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
白血球百分率数異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図ＱＴ延長	2	(0.9)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.5)
心電図異常Ｔ波	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
好酸球数異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
ヘモグロビン増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心拍数減少	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.4)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ球数異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経学的検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
好中球数異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(19/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	14	(6.3)	7	(2.8)	20	(8.3)	4	(3.0)	45	(5.3)
赤血球数異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿中赤血球	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ビタミンD減少	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	2	(0.2)
白血球数異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
白血球数減少	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.2)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)
代謝および栄養障害	9	(4.0)	6	(2.4)	8	(3.3)	2	(1.5)	25	(3.0)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
脱水	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)
糖尿病	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
体液貯留	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(20/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	9	(4.0)	6	(2.4)	8	(3.3)	2	(1.5)	25	(3.0)
耐糖能障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
高カルシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
高コレステロール血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.2)
高血糖	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)
高脂血症	3	(1.3)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.6)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
多飲症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
２型糖尿病	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
ビタミンＤ欠乏	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	25	(11.2)	31	(12.5)	44	(18.3)	9	(6.7)	109	(12.9)
関節痛	4	(1.8)	5	(2.0)	10	(4.2)	1	(0.7)	20	(2.4)
関節炎	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(21/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	25	(11.2)	31	(12.5)	44	(18.3)	9	(6.7)	109	(12.9)
背部痛	3	(1.3)	4	(1.6)	9	(3.8)	2	(1.5)	18	(2.1)
滑液包炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	2	(0.2)
肋軟骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
デュプイトラン拘縮	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
外骨腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
線維筋痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
足変形	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)
椎間板変性症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
関節腫脹	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
筋肉内出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痙縮	2	(0.9)	0	(0.0)	5	(2.1)	1	(0.7)	8	(0.9)
筋力低下	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.4)
筋骨格不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(22/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	25	(11.2)	31	(12.5)	44	(18.3)	9	(6.7)	109	(12.9)
筋骨格痛	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.7)	1	(0.7)	6	(0.7)
筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)
筋肉痛	0	(0.0)	4	(1.6)	3	(1.3)	0	(0.0)	7	(0.8)
頚部痛	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
変形性関節症	4	(1.8)	1	(0.4)	6	(2.5)	0	(0.0)	11	(1.3)
骨減少症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.2)
四肢痛	6	(2.7)	3	(1.2)	2	(0.8)	3	(2.2)	14	(1.7)
顎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
関節周囲炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
足底筋膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)
多発性関節炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
仙腸骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
重感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(23/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	25	(11.2)	31	(12.5)	44	(18.3)	9	(6.7)	109	(12.9)
脊柱管狭窄症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
交感神経性後頚部症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腱炎	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(1.5)	4	(0.5)
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）	2	(0.9)	3	(1.2)	6	(2.5)	0	(0.0)	11	(1.3)
リンパ節の良性新生物	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
乳癌	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
大腸腺腫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
異形成母斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
メラノサイト性母斑	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
髄膜腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
卵巣癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
脂漏性角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(24/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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	(0.9)	3	(1.2)	6	(2.5)	0	(0.0)	11	(1.3)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
神経系障害	28	(12.6)	9	(3.6)	19	(7.9)	13	(9.7)	69	(8.2)
手根管症候群	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳血腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳血管発作	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
浮動性めまい	7	(3.1)	0	(0.0)	8	(3.3)	2	(1.5)	17	(2.0)
労作性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
味覚異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.2)
頭痛	13	(5.8)	4	(1.6)	6	(2.5)	5	(3.7)	28	(3.3)
感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
意識消失	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(25/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	28	(12.6)	9	(3.6)	19	(7.9)	13	(9.7)	69	(8.2)
記憶障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
片頭痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.5)	4	(0.5)
錯感覚	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	3	(0.4)
ヘルペス後神経痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
坐骨神経痛	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
傾眠	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(0.2)
精神障害	8	(3.6)	6	(2.4)	6	(2.5)	1	(0.7)	21	(2.5)
不安	1	(0.4)	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.6)
うつ病	5	(2.2)	2	(0.8)	3	(1.3)	0	(0.0)	10	(1.2)
不眠症	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.7)	4	(0.5)
神経過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
睡眠障害	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(26/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	7	(3.1)	9	(3.6)	9	(3.8)	10	(7.5)	35	(4.1)
膀胱痛	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
膀胱脱	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(2.2)	5	(0.6)
遺尿	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血尿	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
緊張性膀胱	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
白血球尿	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿意切迫	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(1.5)	4	(0.5)
頻尿	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(0.5)
蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
膿尿	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(27/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	7	(3.1)	9	(3.6)	9	(3.8)	10	(7.5)	35	(4.1)
腎臓痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
終末尿滴下	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿道分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿躊躇	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.7)	5	(0.6)
尿失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(0.2)
生殖系および乳房障害	6	(2.7)	2	(0.8)	9	(3.8)	1	(0.7)	18	(2.1)
乳房腫瘤	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮頚部嚢胞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮頚管ポリープ	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
精巣上体炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
勃起不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
不正子宮出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(28/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	6	(2.7)	2	(0.8)	9	(3.8)	1	(0.7)	18	(2.1)
乳頭痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
卵巣石灰化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
卵巣嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)
骨盤不快感	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
骨盤痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.4)
子宮出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮脱	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腟分泌物	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腟出血	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
外陰腟不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(3.1)	11	(4.4)	13	(5.4)	4	(3.0)	35	(4.1)
喘息	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.2)
咳嗽	2	(0.9)	3	(1.2)	6	(2.5)	0	(0.0)	11	(1.3)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(29/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(3.1)	11	(4.4)	13	(5.4)	4	(3.0)	35	(4.1)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻閉	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.7)	3	(0.4)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔咽頭痛	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)
湿性咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)
肺うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
肺腫瘤	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
気道うっ血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アレルギー性鼻炎	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
季節性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
鼻漏	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(30/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(3.1)	11	(4.4)	13	(5.4)	4	(3.0)	35	(4.1)
いびき	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
痰貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	6	(2.7)	10	(4.0)	13	(5.4)	8	(6.0)	37	(4.4)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
日光性角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚炎	1	(0.4)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.5)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
湿疹	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	2	(0.2)
毛髪成長異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(31/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	6	(2.7)	10	(4.0)	13	(5.4)	8	(6.0)	37	(4.4)
多汗症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
寝汗	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
光線過敏性反応	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.5)
発疹	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)	2	(1.5)	6	(0.7)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
酒さ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚変色	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
中毒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	3	(0.4)
血管障害	7	(3.1)	11	(4.4)	5	(2.1)	6	(4.5)	29	(3.4)

表 2.7.6.2-105　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(008 延長長期試験)(32/32)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	7	(3.1)	11	(4.4)	5	(2.1)	6	(4.5)	29	(3.4)
潮紅	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ほてり	1	(0.4)	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)
高血圧	3	(1.3)	5	(2.0)	3	(1.3)	6	(4.5)	17	(2.0)
リンパうっ滞	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
血栓性静脈炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
静脈瘤	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
四肢静脈血栓症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA ver.16.0
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
(5.3.5.1-1　Table 14-131 を一部改変)

表 2.7.6.2-106　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 延長長期試験)(1/9)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	223		248		240		134		845	
with one or more adverse events	27	(12.1)	37	(14.9)	48	(20.0)	27	(20.1)	139	(16.4)
with no adverse events	196	(87.9)	211	(85.1)	192	(80.0)	107	(79.9)	706	(83.6)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓障害	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.4)
動悸	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
耳および迷路障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	3	(0.4)
回転性めまい	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	3	(0.4)
眼障害	6	(2.7)	3	(1.2)	6	(2.5)	2	(1.5)	17	(2.0)
眼乾燥	5	(2.2)	1	(0.4)	5	(2.1)	1	(0.7)	12	(1.4)

表 2.7.6.2-106　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 延長長期試験)(2/9)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	6	(2.7)	3	(1.2)	6	(2.5)	2	(1.5)	17	(2.0)
眼そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
夜盲	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
点状角膜炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.2)
霧視	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
胃腸障害	12	(5.4)	18	(7.3)	30	(12.5)	14	(10.4)	74	(8.8)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(2.2)	4	(0.5)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.7)	3	(0.4)
上腹部痛	0	(0.0)	3	(1.2)	2	(0.8)	1	(0.7)	6	(0.7)
便秘	0	(0.0)	5	(2.0)	4	(1.7)	7	(5.2)	16	(1.9)
下痢	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口内乾燥	8	(3.6)	6	(2.4)	17	(7.1)	6	(4.5)	37	(4.4)
消化不良	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.4)

表 2.7.6.2-106　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 延長長期試験)(3/9)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	12	(5.4)	18	(7.3)	30	(12.5)	14	(10.4)	74	(8.8)
おくび	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
硬便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼓腸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
胃炎	2	(0.9)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
弛緩歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	1	(0.4)	3	(1.2)	7	(2.9)	0	(0.0)	11	(1.3)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.9)	3	(1.2)	7	(2.9)	2	(1.5)	14	(1.7)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
疲労	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.7)	0	(0.0)	6	(0.7)
熱感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-106　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 延長長期試験)(4/9)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.9)	3	(1.2)	7	(2.9)	2	(1.5)	14	(1.7)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(1.5)	5	(0.6)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
温度変化不耐症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口渇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	2	(0.9)	4	(1.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.8)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
膀胱炎	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸菌性尿路感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿路感染	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
臨床検査	4	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	7	(0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
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)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-106　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 延長長期試験)(5/9)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	4	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	7	(0.8)
血中コレステロール増加	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
白血球百分率数異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図ＱＴ延長	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
心電図異常Ｔ波	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.5)
体液貯留	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
高脂血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
多飲症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.3)	0	(0.0)	5	(0.6)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-106　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 延長長期試験)(6/9)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(1.3)	0	(0.0)	5	(0.6)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
腱炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	6	(2.7)	1	(0.4)	8	(3.3)	5	(3.7)	20	(2.4)
浮動性めまい	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(1.5)	7	(0.8)
労作性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
頭痛	3	(1.3)	1	(0.4)	3	(1.3)	2	(1.5)	9	(1.1)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
傾眠	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
精神障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
睡眠障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

表 2.7.6.2-106　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 延長長期試験)(7/9)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	1	(0.4)	6	(2.4)	2	(0.8)	3	(2.2)	12	(1.4)
膀胱痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
遺尿	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頻尿	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
膿尿	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
終末尿滴下	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
排尿躊躇	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.7)	5	(0.6)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(0.2)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)	2	(0.2)
精巣上体炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
骨盤痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)

表 2.7.6.2-106　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 延長長期試験)(8/9)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.2)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(1.3)	3	(2.2)	9	(1.1)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
毛髪成長異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
多汗症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
光線過敏性反応	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
中毒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.1)
血管障害	1	(0.4)	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.7)	6	(0.7)

表 2.7.6.2-106　有害事象の要約(器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(008 延長長期試験)(9/9)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	1	(0.4)	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.7)	6	(0.7)
潮紅	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ほてり	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(0.2)
末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA ver.16.0
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
(5.3.5.1-1　Table 14-133 を一部改変)

2.7.6.2.17.2.4.1　ベース試験(Part 1 及び Part 2)

ベース試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.2-107、Tier 1 に該当する有害事象の発現頻度に対する群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-108 及び表 2.7.6.2-109 に示した。

ベース試験(Part 1 及び Part 2)では 1393 例中 607 例(43.6%)に有害事象の発現が認められた。投与群別の有害事象の発現割合はビベグロン 3 mg 群が 38.2%(55/144 例)、ビベグロン 15 mg 群が 52.2%(70/134 例)、ビベグロン 50 mg 群が 41.9%(62/148 例)、ビベグロン 100 mg 群が 41.0%(107/261 例)、トルテロジン ER 4 mg 群が 45.1%(116/257 例)、ビベグロン 50 mg 併用群が 51.5%(69/134 例)、ビベグロン 100 mg 併用群が 36.4%(40/110 例)、プラセボ群が 42.9%(88/205 例)であり、いずれの実薬投与群もプラセボ群と同程度であった(表 2.7.6.2-107)。

あらかじめ規定した Tier 1 の有害事象に関して、ビベグロン投与による用量依存的な発現傾向、並びにプラセボ群との有意差は共に認められなかった(表 2.7.6.2-108)。トルテロジン ER 4 mg 群、ビベグロン 50 mg 併用群及びビベグロン 100 mg 併用群での口内乾燥の発現割合はそれぞれ 8.6%(22/257 例)、8.2%(11/134 例)、11.8%(13/110 例)であり、ビベグロン 100 mg 群[1.5%(4/261 例)]と比較して有意に高かった($p < 0.05$)(表 2.7.6.2-109)。

ベース試験では、起立性低血圧に関連した有害事象が 1393 例中 6 例(0.4%)で計 7 件(体位性めまい 5 件、失神寸前の状態 1 件、起立性低血圧 1 件)発現した。発現被験者数の内訳は、プラセボ群、ビベグロン 15 mg 群及びビベグロン 50 mg 併用群が各 1 例、ビベグロン 100 mg 群が 3 例であった。これらの有害事象は試験期間を通じて不定期に発現した。有害事象の重症度はいずれも軽度と判断され、当該事象により中止に至ったものはなかった。

ベース試験では、死亡の報告はなかった。死亡以外のその他の重篤な有害事象が 8 例で計 9 件報告された。これらすべての重篤な有害事象について、治験責任医師は治験薬との因果関係はなしと判断した。重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書(5.3.5.1-1)に示した。

ベース試験における各測定時点での平均心拍数のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-110、各測定時点での収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.2-111 及び表 2.7.6.2-112 に示した。

投与 1 週及び 4 週共に、平均心拍数のベースラインからの変化量は各用量のビベグロン群とプラセボ群で同程度であった。投与 4 週の平均心拍数のベースラインからの変化量は、ビベグロン 50 mg 群及びビベグロン 100 mg 群ではプラセボ群と比較して約 1 bpm 大きく、トルテロジン ER 4 mg 群と比較して小さかった。一方、ビベグロン 50 mg 併用群及びビベグロン 100 mg 併用群ではプラセボ群と比較して約 3～5 bpm 大きく、トルテロジン ER 4 mg 群と比較して約 1～2 bpm 大きかった(表 2.7.6.2-110)。

各測定時点での収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、各用量のビベグロン群及びビベグロン併用群共に、プラセボ群及びトルテロジン ER 4 mg 群と同程度であった(表 2.7.6.2-111、表 2.7.6.2-112)。

表 2.7.6.2-107　有害事象の概要(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)

	Placebo		MK-4618 3 mg		MK-4618 15 mg		MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	205		144		134		148		261		257		110		134		1393	
with one or more adverse events	88	(42 9)	55	(38 2)	70	(52 2)	62	(41 9)	107	(41 0)	116	(45 1)	40	(36 4)	69	(51 5)	607	(43 6)
with no adverse event	117	(57 1)	89	(61 8)	64	(47 8)	86	(58 1)	154	(59 0)	141	(54 9)	70	(63 6)	65	(48 5)	786	(56 4)
with drug-related† adverse events	30	(14 6)	21	(14 6)	23	(17 2)	23	(15 5)	31	(11 9)	42	(16 3)	21	(19 1)	30	(22 4)	221	(15 9)
with serious adverse events	2	(1 0)	1	(0 7)	0	(0 0)	1	(0 7)	0	(0 0)	3	(1 2)	0	(0 0)	1	(0 7)	8	(0 6)
with serious drug-related adverse events	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)
who died	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)
discontinued‡ due to an adverse event	5	(2 4)	3	(2 1)	4	(3 0)	2	(1 4)	6	(2 3)	4	(1 6)	2	(1 8)	3	(2 2)	29	(2 1)
discontinued due to a drug-related adverse event	3	(1 5)	2	(1 4)	4	(3 0)	0	(0 0)	3	(1 1)	0	(0 0)	1	(0 9)	2	(1 5)	15	(1 1)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0 0)	1	(0 7)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 4)	0	(0 0)	0	(0 0)	2	(0 1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
(5.3.5.1-1　Table 12-6 を一部改変)

表 2.7.6.2-108　1 つ以上の治療群で発現した、Tier 1 に該当する有害事象の発現頻度に対する群間比較(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(1/2)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo		Cochran-Armitage Trend Test p-value‡
			Estimate (95% CI)†	p-value†	
Subjects in population					
Placebo	205				
MK-4618 3 mg	144				
MK-4618 15 mg	134				
MK-4618 50 mg	148				
MK-4618 100 mg	261				
tolterodine ER 4 mg	257				
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	110				
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	134				
with one or more adverse events					
Placebo	7	(3.4)			
MK-4618 3 mg	5	(3.5)	0.1 (-4.0, 4.8)	0.977	
MK-4618 15 mg	10	(7.5)	4.0 (-0.7, 10.1)	0.095	
MK-4618 50 mg	9	(6.1)	2.7 (-1.8, 8.1)	0.235	
MK-4618 100 mg	9	(3.4)	0.0 (-3.8, 3.5)	0.984	
tolterodine ER 4 mg	27	(10.5)	7.1 (2.5, 11.9)	0.004	
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	15	(13.6)	10.2 (4.1, 18.2)	<0.001	
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	15	(11.2)	7.8 (2.4, 14.6)	0.005	
with no adverse events					
Placebo	198	(96.6)			
MK-4618 3 mg	139	(96.5)	-0.1 (-4.8, 4.0)	0.977	
MK-4618 15 mg	124	(92.5)	-4.0 (-10.1, 0.7)	0.095	
MK-4618 50 mg	139	(93.9)	-2.7 (-8.1, 1.8)	0.235	
MK-4618 100 mg	252	(96.6)	-0.0 (-3.5, 3.8)	0.984	
tolterodine ER 4 mg	230	(89.5)	-7.1 (-11.9, -2.5)	0.004	
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	95	(86.4)	-10.2 (-18.2, -4.1)	<0.001	
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	119	(88.8)	-7.8 (-14.6, -2.4)	0.005	
Dry Mouth					
Placebo	6	(2.9)			0.126
MK-4618 3 mg	5	(3.5)	0.5 (-3.3, 5.2)	0.774	
MK-4618 15 mg	6	(4.5)	1.6 (-2.5, 6.8)	0.451	
MK-4618 50 mg	7	(4.7)	1.8 (-2.3, 6.8)	0.376	
MK-4618 100 mg	4	(1.5)	-1.4 (-4.9, 1.4)	0.303	
tolterodine ER 4 mg	22	(8.6)	5.6 (1.4, 10.1)	0.012	
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	13	(11.8)	8.9 (3.2, 16.5)	0.002	
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	11	(8.2)	5.3 (0.5, 11.5)	0.030	

表 2.7.6.2-108　1 つ以上の治療群で発現した、Tier 1 に該当する有害事象の発現頻度に対する群間比較(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(2/2)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo		Cochran-Armitage Trend Test p-value ‡
			Estimate (95% CI) †	p-value †	
Heart Rate Related					
Placebo	0	(0.0)			0.129
MK-4618 3 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 2.6)	>0.999	
MK-4618 15 mg	4	(3.0)	3.0 (1.1, 7.4)	0.013	
MK-4618 50 mg	1	(0.7)	0.7 (-1.2, 3.7)	0.239	
MK-4618 100 mg	2	(0.8)	0.8 (-1.1, 2.8)	0.210	
tolterodine ER 4 mg	3	(1.2)	1.2 (-0.7, 3.4)	0.121	
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	2	(1.8)	1.8 (-0.0, 6.4)	0.053	
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	3	(2.2)	2.2 (0.4, 6.4)	0.032	
Orthostatic hypotension					
Placebo	1	(0.5)			0.610
MK-4618 3 mg	0	(0.0)	-0.5 (-2.7, 2.1)	0.402	
MK-4618 15 mg	1	(0.7)	0.3 (-2.0, 3.7)	0.762	
MK-4618 50 mg	0	(0.0)	-0.5 (-2.7, 2.1)	0.396	
MK-4618 100 mg	2	(0.8)	0.3 (-2.0, 2.3)	0.709	
tolterodine ER 4 mg	0	(0.0)	-0.5 (-2.7, 1.0)	0.263	
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	0	(0.0)	-0.5 (-2.7, 2.9)	0.464	
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	1	(0.7)	0.3 (-2.0, 3.7)	0.762	
Presyncope					
Placebo	0	(0.0)			0.201
MK-4618 3 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 2.6)	>0.999	
MK-4618 15 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 2.8)	>0.999	
MK-4618 50 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 2.5)	>0.999	
MK-4618 100 mg	1	(0.4)	0.4 (-1.5, 2.1)	0.375	
tolterodine ER 4 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 1.5)	>0.999	
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 3.4)	>0.999	
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 2.8)	>0.999	
Urinary retention					
Placebo	0	(0.0)			0.826
MK-4618 3 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 2.6)	>0.999	
MK-4618 15 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 2.8)	>0.999	
MK-4618 50 mg	1	(0.7)	0.7 (-1.2, 3.7)	0.239	
MK-4618 100 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 1.5)	>0.999	
tolterodine ER 4 mg	2	(0.8)	0.8 (-1.1, 2.8)	0.206	
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	1	(0.9)	0.9 (-0.9, 5.0)	0.172	
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	0	(0.0)	0.0 (-1.8, 2.8)	>0.999	

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Every patient is counted a single time for each applicable row.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.
‡ Based on Cochran-Armitage trend test with a step-down procedure and Abelson-Tukey scaling. Placebo, MK-4618 3 mg, 15 mg, 50 mg and 100 mg are included in the Cochran-Armitage trend test.
(5.3.5.1-1　Table 12-14 を一部改変)

表 2.7.6.2-109　1 つ以上の治療群で発現した、Tier 1 に該当する有害事象の発現頻度に対する群間比較(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(1/2)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs MK-4618 100 mg		Difference in % vs tolterodine ER 4 mg	
			Estimate (95% CI) †	p-value †	Estimate (95% CI) †	p-value †
Subjects in population						
Placebo	205					
MK-4618 3 mg	144					
MK-4618 15 mg	134					
MK-4618 50 mg	148					
MK-4618 100 mg	261					
tolterodine ER 4 mg	257					
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	110					
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	134					
with one or more adverse events						
Placebo	7	(3 4)	-0 0 (-3 5, 3 8)	0 984	-7 1 (-11 9, -2 5)	0 004
MK-4618 3 mg	5	(3 5)	0 0 (-3 6, 4 7)	0 990	-7 0 (-12 0, -1 8)	0 013
MK-4618 15 mg	10	(7 5)	4 0 (-0 4, 10 0)	0 078	-3 0 (-8 6, 3 5)	0 330
MK-4618 50 mg	9	(6 1)	2 6 (-1 5, 8 0)	0 213	-4 4 (-9 7, 1 5)	0 132
MK-4618 100 mg	9	(3 4)			-7 1 (-11 8, -2 8)	0 002
tolterodine ER 4 mg	27	(10 5)	7 1 (2 8, 11 8)	0 002		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	15	(13 6)	10 2 (4 3, 18 1)	<0 001	3 1 (-3 7, 11 5)	0 389
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	15	(11 2)	7 7 (2 6, 14 5)	0 002	0 7 (-5 5, 7 9)	0 835
with no adverse events						
Placebo	198	(96 6)	0 0 (-3 8, 3 5)	0 984	7 1 (2 5, 11 9)	0 004
MK-4618 3 mg	139	(96 5)	-0 0 (-4 7, 3 6)	0 990	7 0 (1 8, 12 0)	0 013
MK-4618 15 mg	124	(92 5)	-4 0 (-10 0, 0 4)	0 078	3 0 (-3 5, 8 6)	0 330
MK-4618 50 mg	139	(93 9)	-2 6 (-8 0, 1 5)	0 213	4 4 (-1 5, 9 7)	0 132
MK-4618 100 mg	252	(96 6)			7 1 (2 8, 11 8)	0 002
tolterodine ER 4 mg	230	(89 5)	-7 1 (-11 8, -2 8)	0 002		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	95	(86 4)	-10 2 (-18 1, -4 3)	<0 001	-3 1 (-11 5, 3 7)	0 389
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	119	(88 8)	-7 7 (-14 5, -2 6)	0 002	-0 7 (-7 9, 5 5)	0 835
Dry Mouth						
Placebo	6	(2 9)	1 4 (-1 4, 4 9)	0 303	-5 6 (-10 1, -1 4)	0 012
MK-4618 3 mg	5	(3 5)	1 9 (-1 1, 6 5)	0 205	-5 1 (-9 7, 0 0)	0 051
MK-4618 15 mg	6	(4 5)	2 9 (-0 3, 8 0)	0 078	-4 1 (-8 9, 1 5)	0 138
MK-4618 50 mg	7	(4 7)	3 2 (-0 1, 8 0)	0 055	-3 8 (-8 7, 1 6)	0 150
MK-4618 100 mg	4	(1 5)			-7 0 (-11 3, -3 5)	<0 001
tolterodine ER 4 mg	22	(8 6)	7 0 (3 5, 11 3)	<0 001		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	13	(11 8)	10 3 (5 1, 17 8)	<0 001	3 3 (-3 0, 11 2)	0 331
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	11	(8 2)	6 7 (2 6, 12 7)	0 001	-0 4 (-5 8, 6 2)	0 906

表 2.7.6.2-109　1 つ以上の治療群で発現した、Tier 1 に該当する有害事象の発現頻度に対する群間比較(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)(2/2)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs MK-4618 100 mg		Difference in % vs tolterodine ER 4 mg	
			Estimate (95% CI) †	p-value †	Estimate (95% CI) †	p-value †
Heart Rate Related						
Placebo	0	(0 0)	-0 8 (-2 8, 1 1)	0 210	-1 2 (-3 4, 0 7)	0 121
MK-4618 3 mg	0	(0 0)	-0 8 (-2 8, 1 8)	0 293	-1 2 (-3 4, 1 4)	0 194
MK-4618 15 mg	4	(3 0)	2 2 (-0 3, 6 7)	0 088	1 8 (-1 0, 6 4)	0 199
MK-4618 50 mg	1	(0 7)	-0 1 (-2 2, 3 0)	0 918	-0 5 (-2 8, 2 6)	0 630
MK-4618 100 mg	2	(0 8)			-0 4 (-2 7, 1 7)	0 641
tolterodine ER 4 mg	3	(1 2)	0 4 (-1 7, 2 7)	0 641		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	2	(1 8)	1 1 (-1 3, 5 7)	0 371	0 7 (-1 9, 5 3)	0 623
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	3	(2 2)	1 5 (-0 9, 5 7)	0 216	1 1 (-1 6, 5 3)	0 414
Orthostatic hypotension						
Placebo	1	(0 5)	-0 3 (-2 3, 2 0)	0 709	0 5 (-1 0, 2 7)	0 263
MK-4618 3 mg	0	(0 0)	-0 8 (-2 8, 1 8)	0 293	0 0 (-1 5, 2 6)	>0 999
MK-4618 15 mg	1	(0 7)	-0 0 (-2 1, 3 4)	0 983	0 7 (-0 7, 4 1)	0 166
MK-4618 50 mg	0	(0 0)	-0 8 (-2 8, 1 8)	0 286	0 0 (-1 5, 2 5)	>0 999
MK-4618 100 mg	2	(0 8)			0 8 (-0 7, 2 8)	0 160
tolterodine ER 4 mg	0	(0 0)	-0 8 (-2 8, 0 7)	0 160		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	0	(0 0)	-0 8 (-2 8, 2 6)	0 358	0 0 (-1 5, 3 4)	>0 999
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	1	(0 7)	-0 0 (-2 1, 3 4)	0 983	0 7 (-0 7, 4 1)	0 166
Presyncope						
Placebo	0	(0 0)	-0 4 (-2 1, 1 5)	0 375	0 0 (-1 5, 1 8)	>0 999
MK-4618 3 mg	0	(0 0)	-0 4 (-2 1, 2 2)	0 458	0 0 (-1 5, 2 6)	>0 999
MK-4618 15 mg	0	(0 0)	-0 4 (-2 1, 2 4)	0 474	0 0 (-1 5, 2 8)	>0 999
MK-4618 50 mg	0	(0 0)	-0 4 (-2 1, 2 2)	0 451	0 0 (-1 5, 2 5)	>0 999
MK-4618 100 mg	1	(0 4)			0 4 (-1 1, 2 1)	0 321
tolterodine ER 4 mg	0	(0 0)	-0 4 (-2 1, 1 1)	0 321		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	0	(0 0)	-0 4 (-2 1, 3 0)	0 516	0 0 (-1 5, 3 4)	>0 999
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	0	(0 0)	-0 4 (-2 1, 2 4)	0 474	0 0 (-1 5, 2 8)	>0 999
Urinary retention						
Placebo	0	(0 0)	0 0 (-1 5, 1 8)	>0 999	-0 8 (-2 8, 1 1)	0 206
MK-4618 3 mg	0	(0 0)	0 0 (-1 5, 2 6)	>0 999	-0 8 (-2 8, 1 8)	0 289
MK-4618 15 mg	0	(0 0)	0 0 (-1 5, 2 8)	>0 999	-0 8 (-2 8, 2 0)	0 307
MK-4618 50 mg	1	(0 7)	0 7 (-0 8, 3 7)	0 184	-0 1 (-2 2, 3 0)	0 908
MK-4618 100 mg	0	(0 0)			-0 8 (-2 8, 0 7)	0 154
tolterodine ER 4 mg	2	(0 8)	0 8 (-0 7, 2 8)	0 154		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	1	(0 9)	0 9 (-0 6, 5 0)	0 123	0 1 (-2 0, 4 2)	0 899
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	0	(0 0)	0 0 (-1 5, 2 8)	>0 999	-0 8 (-2 8, 2 0)	0 307

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Every subject is counted a single time for each applicable row.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.
(5.3.5.1-1　Table 12-15 を一部改変)

表 2.7.6.2-110　各測定時点での平均心拍数のベースラインからの変化量の要約統計量(008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)

Treatment	N	Baseline †		Time Point		Change from Baseline at Time Point				
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Median	Q1	Q3
WEEK 1										
Placebo	194	67.06	9.02	67.94	9.66	0.88	7.88	0.00	-4.00	6.00
MK-4618 3 mg	142	64.54	9.76	66.34	9.70	1.80	6.36	2.00	-2.00	6.00
MK-4618 15 mg	131	67.67	9.42	67.53	9.02	-0.14	7.26	0.00	-4.50	4.00
MK-4618 50 mg	140	67.94	10.09	68.34	10.19	0.40	7.04	1.00	-3.29	4.75
MK-4618 100 mg	244	66.19	9.50	67.02	9.66	0.83	8.27	1.00	-4.00	5.00
tolterodine ER 4 mg	252	66.69	9.46	68.39	9.20	1.70	8.09	2.00	-3.00	6.00
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	107	64.90	7.93	67.34	9.40	2.43	7.55	2.00	-2.00	6.50
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	129	66.87	9.35	67.52	9.48	0.65	7.86	1.00	-3.50	6.00
WEEK 4										
Placebo	191	67.00	8.94	65.57	9.23	-1.43	7.44	-1.00	-6.00	3.00
MK-4618 3 mg	136	64.10	9.42	65.97	9.80	1.87	7.67	2.50	-3.00	6.75
MK-4618 15 mg	130	67.77	9.39	67.59	9.57	-0.18	8.82	1.00	-5.00	5.00
MK-4618 50 mg	141	68.15	9.89	67.82	10.17	-0.33	7.12	-0.50	-6.00	4.00
MK-4618 100 mg	242	66.09	9.65	65.87	9.61	-0.22	8.12	0.00	-5.00	4.00
tolterodine ER 4 mg	238	66.50	9.65	67.14	8.79	0.64	6.82	0.25	-3.00	5.00
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	103	65.06	8.00	67.86	8.14	2.80	7.61	3.00	-2.00	9.00
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	130	66.89	9.15	68.47	9.67	1.57	7.26	2.00	-3.00	7.00

†: Baseline refers to the screening visit for Weight and BMI, and to Week 0 for all other vital signs and lab parameters.
(5.3.5.1-1　Table 12-17 を一部改変)

表 2.7.6.2-111　1 週及び 4 週での収縮期血圧及びベースラインからの変化量[最小二乗平均(95%信頼区間)](008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)

Treatment	N	Systolic blood pressure				Change from Baseline in Systolic blood pressure				POTD (treatment arms vs placebo>5 bpm)	POTD (treatment arms vs tolt>3 bpm)
		Baseline		Post-Baseline							
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	LS Mean †	(95% CI) ¶		
Week 1											
Placebo	186	121 70	14 44	120 92	14 23	-0 21	11 32	-0 78	(-2 28, 0 73)		
MK-4618 3 mg	141	122 29	15 50	122 13	14 96	-0 35	11 98	-0 56	(-2 30, 1 18)	0	0
MK-4618 15 mg	126	121 96	14 32	121 62	15 29	-0 34	12 04	-0 76	(-2 59, 1 07)	0	0
MK-4618 50 mg	140	125 46	13 78	124 93	14 25	-0 79	11 14	-0 01	(-1 75, 1 74)	0	0
MK-4618 100 mg	237	125 35	15 42	124 63	15 08	-0 77	11 33	-0 29	(-1 63, 1 05)	0	0
tolterodine ER 4 mg	246	122 00	14 45	122 29	14 18	0 04	11 11	-0 23	(-1 56, 1 09)		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	101	123 03	15 98	122 93	16 94	0 49	11 35	0 24	(-1 82, 2 30)	0	0
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	127	124 20	14 63	124 54	13 25	0 43	10 50	0 64	(-1 19, 2 46)	0	0
Week 2											
Placebo	191	121 70	14 44	121 72	13 92	0 07	11 38	-0 45	(-1 96, 1 05)		
MK-4618 3 mg	136	122 29	15 50	119 93	14 86	-1 76	12 85	-2 27	(-4 06, -0 48)	0	0
MK-4618 15 mg	132	121 96	14 32	121 05	14 77	-1 16	11 64	-1 62	(-3 44, 0 20)	0	0
MK-4618 50 mg	141	125 46	13 78	124 31	13 86	-1 33	10 98	-0 55	(-2 31, 1 20)	0	0
MK-4618 100 mg	250	125 35	15 42	124 16	14 66	-1 44	11 92	-0 59	(-1 92, 0 74)	0	0
tolterodine ER 4 mg	248	122 00	14 45	121 52	14 15	-0 63	12 21	-0 91	(-2 24, 0 43)		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	107	123 03	15 98	122 64	15 16	-0 03	11 01	-0 01	(-2 06, 2 03)	0	0
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	128	124 20	14 63	123 37	13 62	-0 43	10 50	-0 29	(-2 13, 1 55)	0	0
Week 4											
Placebo	193	121 70	14 44	122 02	14 05	0 52	12 25	-0 14	(-1 73, 1 45)		
MK-4618 3 mg	140	122 29	15 50	120 99	15 04	-1 15	11 34	-1 65	(-3 52, 0 23)	0	0
MK-4618 15 mg	132	121 96	14 32	121 80	15 36	-0 42	12 34	-0 89	(-2 82, 1 03)	0	0
MK-4618 50 mg	145	125 46	13 78	125 87	14 32	0 21	13 31	1 04	(-0 80, 2 88)	0	0
MK-4618 100 mg	249	125 35	15 42	124 85	15 19	-0 75	13 54	0 14	(-1 27, 1 55)	0	0
tolterodine ER 4 mg	249	122 00	14 45	122 99	14 80	0 93	11 46	0 56	(-0 85, 1 97)		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	107	123 03	15 98	123 64	15 67	0 93	12 10	0 84	(-1 33, 3 00)	0	0
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	130	124 20	14 63	122 88	13 81	-1 01	11 74	-0 66	(-2 60, 1 27)	0	0

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
§ † Within-treatment test of mean=0.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
N = The number of subjects in each treatment group that has non-missing change from baseline value at particular weeks.
Baseline refers to values at Week 0 in the base study.　　(5.3.5.1-1　Table 12-19 を一部改変)

表 2.7.6.2-112　1 週及び 4 週での拡張期血圧及びベースラインからの変化量[最小二乗平均(95%信頼区間)](008 ベース試験 Part 1 及び Part 2)

Treatment	N	Diastolic blood pressure				Change from Baseline in Diastolic blood pressure				POTD (treatment arms vs placebo>5 bpm)	POTD (treatment arms vs tolt>3 bpm)
		Baseline		Post-Baseline							
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	LS Mean †	(95% CI) ¶		
Week 1											
Placebo	186	75 50	8 21	75 30	8 82	0 11	7 28	-0 12	(-1 18, 0 93)		
MK-4618 3 mg	141	74 88	9 02	74 61	9 16	-0 37	7 91	-0 61	(-1 82, 0 61)	0	0
MK-4618 15 mg	126	74 82	8 45	74 86	10 40	0 03	8 81	-0 39	(-1 67, 0 89)	0	0
MK-4618 50 mg	140	76 88	9 06	76 14	8 87	-0 70	8 23	-0 31	(-1 53, 0 91)	0	0
MK-4618 100 mg	237	76 38	8 95	75 60	9 44	-0 69	8 07	-0 47	(-1 41, 0 46)	0	0
tolterodine ER 4 mg	246	75 21	8 91	75 17	8 85	-0 12	7 79	-0 25	(-1 17, 0 68)		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	101	75 23	8 64	74 35	10 47	-0 69	7 30	-0 79	(-2 22, 0 65)	0	0
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	127	76 60	8 67	76 72	8 61	0 16	8 21	0 52	(-0 75, 1 80)	0	0
Week 2											
Placebo	191	75 50	8 21	75 31	8 52	-0 06	7 38	-0 18	(-1 21, 0 84)		
MK-4618 3 mg	136	74 88	9 02	73 53	9 06	-1 25	7 29	-1 45	(-2 66, -0 24)	0	0
MK-4618 15 mg	132	74 82	8 45	75 46	9 97	0 59	7 71	0 28	(-0 95, 1 52)	0	0
MK-4618 50 mg	141	76 88	9 06	75 96	8 86	-1 18	7 89	-0 67	(-1 86, 0 53)	0	0
MK-4618 100 mg	250	76 38	8 95	75 76	9 75	-0 68	8 33	-0 41	(-1 32, 0 49)	0	0
tolterodine ER 4 mg	248	75 21	8 91	75 53	9 06	0 33	7 87	0 18	(-0 73, 1 08)		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	107	75 23	8 64	75 20	9 16	0 08	6 94	-0 09	(-1 47, 1 29)	0	0
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	128	76 60	8 67	76 36	9 29	-0 30	8 40	0 16	(-1 09, 1 41)	0	0
Week 4											
Placebo	193	75 50	8 21	74 96	8 97	-0 32	8 11	-0 49	(-1 56, 0 57)		
MK-4618 3 mg	140	74 88	9 02	74 65	9 70	-0 34	7 41	-0 57	(-1 82, 0 69)	0	0
MK-4618 15 mg	132	74 82	8 45	75 77	9 86	0 90	7 98	0 56	(-0 74, 1 85)	0	0
MK-4618 50 mg	145	76 88	9 06	75 92	9 33	-1 10	8 23	-0 60	(-1 84, 0 63)	0	0
MK-4618 100 mg	249	76 38	8 95	76 46	9 13	0 09	8 94	0 36	(-0 59, 1 30)	0	0
tolterodine ER 4 mg	249	75 21	8 91	76 37	9 29	1 17	8 29	0 97	(0 02, 1 91)		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	107	75 23	8 64	75 37	9 43	0 26	7 82	0 06	(-1 38, 1 51)	0	0
MK-4618 50 mg + tolterodine ER 4 mg / MK-4618 50 mg	130	76 60	8 67	76 73	8 78	0 32	8 12	0 62	(-0 68, 1 91)	0	0

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
§ † Within-treatment test of mean=0.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
N = The number of subjects in each treatment group that has non-missing change from baseline value at particular weeks.
Baseline refers to values at Week 0 in the base study.　　(5.3.5.1-1　Table 12-20 を一部改変)

2.7.6.2.17.2.4.2 延長長期試験

延長長期試験で認められた有害事象の概要を表 2.7.6.2-113、Tier 1 に該当する有害事象の発現頻度に対する群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-114 に示した。

延長長期試験では 845 例中 531 例(62.8%)に有害事象の発現が認められた。投与群別の有害事象の発現割合はビベグロン 50 mg 群が 60.1%(134/223 例)、ビベグロン 100 mg 群が 63.3%(157/248 例)、トルテロジン ER 4 mg 群が 65.8%(158/240 例)、ビベグロン 100 mg 併用群が 61.2%(82/134 例)であり、投与群間で同程度であった(表 2.7.6.2-113)。

Tier 1 有害事象のうち、意識消失、起立性低血圧及び尿閉については、全投与群間で発現割合に有意差は認められなかった。一方、ビベグロン 50 mg 群、ビベグロン 100 mg 群、トルテロジン ER 4 mg 群での心拍数に関連した有害事象の発現割合はそれぞれ 0.0%(0/223 例)、2.4%(6/248 例)、2.5%(6/240 例)であり、ビベグロン 50 mg 群ではビベグロン 100 mg 群及びトルテロジン ER 4 mg 群と比較して有意に低かった($p = 0.020$、$p = 0.018$)。また、口内乾燥の発現割合はそれぞれ 3.6%(8/223 例)、3.2%(8/248 例)、7.5%(18/240 例)であり、ビベグロン 100 mg 群ではトルテロジン ER 4 mg 群と比較して有意に低かった($p = 0.036$)(表 2.7.6.2-114)。

延長長期試験では、死亡の報告はなかった。死亡以外のその他の重篤な有害事象が 41 例で計 46 件報告された。重篤な有害事象の発現割合はビベグロン 50 mg 群が 6.3%(14/223 例)、ビベグロン 100 mg 群が 3.2%(8/248 例)、トルテロジン ER 4 mg 群が 7.5%(18/240 例)、ビベグロン 100 mg 併用群が 0.7%(1/134 例)であった(表 2.7.6.2-113)。このうち、トルテロジン ER 4 mg 群の 1 例で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として麻痺性イレウスが報告された。本被験者は当該有害事象により試験を中止した。本被験者の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.2.17.4 項に示した。なお、その他の重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書(5.3.5.1-1)に示した。

延長長期試験での各測定時点の平均心拍数のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.2-115、各測定時点の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の解析結果を表 2.7.6.2-116 及び表 2.7.6.2-117 に示した。

投与 52 週の平均心拍数のベースラインからの変化量は、ビベグロン 100 mg 併用群ではビベグロン 50 mg 群及びビベグロン 100 mg 群と比較して約 3～4 bpm 大きく、トルテロジン ER 4 mg 群と比較して約 2 bpm 大きかった。また、トルテロジン ER 4 mg 群ではビベグロン 50 mg 及びビベグロン 100 mg 群と比較して約 1～2 bpm 大きかった(表 2.7.6.2-115)。

投与 52 週の収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、トルテロジン ER 4 mg 群及びビベグロン 100 mg 併用群共に、ビベグロン 50 mg 群及びビベグロン 100 mg 群と比較して大きかった(表 2.7.6.2-116、表 2.7.6.2-117)。

ビベグロン 52 週投与により、心拍数及び血圧の増加が認められたものの、その程度はトルテロジン ER 投与による増加よりも小さかった。

表 2.7.6.2-113　有害事象の概要(008 延長長期試験)

	MK-4618 50 mg		MK-4618 100 mg		tolterodine ER 4 mg		MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	223		248		240		134		845	
with one or more adverse events	134	(60.1)	157	(63.3)	158	(65.8)	82	(61.2)	531	(62.8)
with no adverse event	89	(39.9)	91	(36.7)	82	(34.2)	52	(38.8)	314	(37.2)
with drug-related† adverse events	27	(12.1)	37	(14.9)	48	(20.0)	27	(20.1)	139	(16.4)
with serious adverse events	14	(6.3)	8	(3.2)	18	(7.5)	1	(0.7)	41	(4.9)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	11	(4.9)	14	(5.6)	24	(10.0)	7	(5.2)	56	(6.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	6	(2.7)	7	(2.8)	15	(6.3)	5	(3.7)	33	(3.9)
discontinued due to a serious adverse event	4	(1.8)	4	(1.6)	5	(2.1)	0	(0.0)	13	(1.5)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
(5.3.5.1-1　Table 12-7 を一部改変)

表 2.7.6.2-114　1 つ以上の治療群で発現した、Tier 1 に該当する有害事象の発現頻度に対する群間比較(008 延長長期試験)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs MK-4618 100 mg Estimate (95% CI) †	Difference in % vs MK-4618 100 mg p-value †	Difference in % vs tolterodine ER 4 mg Estimate (95% CI) †	Difference in % vs tolterodine ER 4 mg p-value †
Subjects in population						
MK-4618 50 mg	223					
MK-4618 100 mg	248					
tolterodine ER 4 mg	240					
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	134					
with one or more adverse events						
MK-4618 50 mg	9	(4 0)	-1 2 (-5 2, 2 9)	0 536	-6 0 (-10 9, -1 4)	0 013
MK-4618 100 mg	13	(5 2)			-4 8 (-9 8, -0 1)	0 047
tolterodine ER 4 mg	24	(10 0)	4 8 (0 1, 9 8)	0 047		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	8	(6 0)	0 7 (-3 9, 6 5)	0 766	-4 0 (-9 5, 2 2)	0 182
with no adverse events						
MK-4618 50 mg	214	(96 0)	1 2 (-2 9, 5 2)	0 536	6 0 (1 4, 10 9)	0 013
MK-4618 100 mg	235	(94 8)			4 8 (0 1, 9 8)	0 047
tolterodine ER 4 mg	216	(90 0)	-4 8 (-9 8, -0 1)	0 047		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	126	(94 0)	-0 7 (-6 5, 3 9)	0 766	4 0 (-2 2, 9 5)	0 182
Dry Mouth						
MK-4618 50 mg	8	(3 6)	0 4 (-3 1, 4 1)	0 829	-3 9 (-8 4, 0 3)	0 068
MK-4618 100 mg	8	(3 2)			-4 3 (-8 7, -0 3)	0 036
tolterodine ER 4 mg	18	(7 5)	4 3 (0 3, 8 7)	0 036		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	6	(4 5)	1 3 (-2 6, 6 5)	0 535	-3 0 (-7 8, 2 6)	0 253
Heart Rate Related						
MK-4618 50 mg	0	(0 0)	-2 4 (-5 2, -0 7)	0 020	-2 5 (-5 4, -0 8)	0 018
MK-4618 100 mg	6	(2 4)			-0 1 (-3 2, 3 0)	0 954
tolterodine ER 4 mg	6	(2 5)	0 1 (-3 0, 3 2)	0 954		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	0	(0 0)	-2 4 (-5 2, 0 4)	0 070	-2 5 (-5 4, 0 3)	0 065
Loss of consciousness						
MK-4618 50 mg	1	(0 4)	0 4 (-1 1, 2 5)	0 292	0 4 (-1 1, 2 5)	0 300
MK-4618 100 mg	0	(0 0)			0 0 (-1 6, 1 5)	>0 999
tolterodine ER 4 mg	0	(0 0)	0 0 (-1 5, 1 6)	>0 999		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	0	(0 0)	0 0 (-1 5, 2 8)	>0 999	0 0 (-1 6, 2 8)	>0 999
Orthostatic hypotension						
MK-4618 50 mg	0	(0 0)	0 0 (-1 5, 1 7)	>0 999	0 0 (-1 6, 1 7)	>0 999
MK-4618 100 mg	0	(0 0)			0 0 (-1 6, 1 5)	>0 999
tolterodine ER 4 mg	0	(0 0)	0 0 (-1 5, 1 6)	>0 999		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	1	(0 7)	0 7 (-0 8, 4 1)	0 174	0 7 (-0 8, 4 1)	0 181
Urinary retention						
MK-4618 50 mg	0	(0 0)	0 0 (-1 5, 1 7)	>0 999	0 0 (-1 6, 1 7)	>0 999
MK-4618 100 mg	0	(0 0)			0 0 (-1 6, 1 5)	>0 999
tolterodine ER 4 mg	0	(0 0)	0 0 (-1 5, 1 6)	>0 999		
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	2	(1 5)	1 5 (-0 1, 5 3)	0 054	1 5 (-0 1, 5 3)	0 058

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Every subject is counted a single time for each applicable row.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.
(5.3.5.1-1　Table 12-16 を一部改変)

表 2.7.6.2-115　各測定時点での平均心拍数のベースラインからの変化量の要約統計量(008 延長長期試験)

Treatment	N	Baseline †		Time Point		Change from Baseline at Time Point				
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Median	Q1	Q3
EXT WEEK 1										
MK-4618 50 mg	217	66.03	9.65	67.67	10.74	1.64	8.79	1.50	-3.00	6.00
MK-4618 100 mg	241	67.04	9.88	67.49	9.89	0.45	7.84	1.00	-4.00	5.00
tolterodine ER 4 mg	235	66.90	9.26	68.93	9.09	2.03	7.36	2.00	-3.00	7.00
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	132	65.43	8.66	69.85	9.49	4.42	7.57	4.00	0.88	9.00
EXT WEEK 13										
MK-4618 50 mg	203	65.97	9.77	68.25	10.01	2.28	8.61	2.00	-3.00	7.00
MK-4618 100 mg	227	66.95	10.06	68.43	10.46	1.48	8.48	1.00	-3.00	6.00
tolterodine ER 4 mg	221	67.00	9.39	69.77	9.17	2.77	7.54	3.00	-3.00	8.00
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	127	65.40	8.76	69.47	9.53	4.07	8.62	4.00	-2.00	9.00
EXT WEEK 26										
MK-4618 50 mg	182	66.05	9.79	67.13	10.02	1.08	8.29	1.00	-4.00	6.00
MK-4618 100 mg	202	67.18	10.02	67.66	9.93	0.48	8.85	0.00	-5.00	6.00
tolterodine ER 4 mg	204	67.35	9.37	70.45	10.17	3.10	8.93	2.75	-3.00	9.00
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	114	65.14	8.68	69.69	9.00	4.55	8.85	4.75	-1.17	10.67
EXT WEEK 52										
MK-4618 50 mg	166	66.15	9.76	67.10	10.87	0.95	9.02	-0.17	-5.00	5.00
MK-4618 100 mg	187	66.61	10.14	67.45	10.09	0.85	8.32	1.00	-3.50	6.00
tolterodine ER 4 mg	183	67.70	9.00	70.30	9.19	2.60	8.58	2.00	-3.00	8.00
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	108	65.20	8.85	69.85	9.68	4.66	9.59	5.00	-1.33	10.75

†: Baseline refers to the screening visit for Weight and BMI, and to Week 0 for all other vital signs and lab parameters.
(5.3.5.1-1　Table 12-22 を一部改変)

表 2.7.6.2-116　各測定時点での収縮期血圧及びベースラインからの変化量[最小二乗平均(95%信頼区間)](008 延長長期試験)(1/2)

Treatment	N	Systolic blood pressure				Change from Baseline in Systolic blood pressure			
		Baseline		Post-Baseline					
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	LS Mean †	(95% CI) ¶
Ext Week 1									
MK-4618 50 mg	217	124.24	13.87	124.14	14.78	-0.31	12.55	-0.33	(-1.83, 1.16)
MK-4618 100 mg	239	125.82	15.52	124.06	15.31	-1.66	11.84	-0.74	(-2.16, 0.68)
tolterodine ER 4 mg	234	121.89	14.76	123.49	13.93	1.45	12.11	1.02	(-0.42, 2.46)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	133	121.24	15.21	120.41	15.48	-0.89	10.86	-1.07	(-2.96, 0.83)
Ext Week 4									
MK-4618 50 mg	213	124.24	13.87	124.62	15.58	0.42	14.16	0.30	(-1.33, 1.93)
MK-4618 100 mg	243	125.82	15.52	125.30	15.79	-0.39	12.42	0.35	(-1.18, 1.88)
tolterodine ER 4 mg	229	121.89	14.76	123.16	14.96	0.90	12.12	0.53	(-1.04, 2.10)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	130	121.24	15.21	121.58	14.14	0.58	13.03	0.44	(-1.63, 2.50)
Ext Week 13									
MK-4618 50 mg	201	124.24	13.87	125.12	14.09	0.68	13.67	0.69	(-0.99, 2.37)
MK-4618 100 mg	231	125.82	15.52	125.98	15.82	0.53	13.65	1.21	(-0.37, 2.78)
tolterodine ER 4 mg	221	121.89	14.76	125.22	13.98	3.24	13.39	2.83	(1.23, 4.43)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	127	121.24	15.21	123.53	15.39	2.71	11.45	2.45	(0.35, 4.55)
Ext Week 26									
MK-4618 50 mg	186	124.24	13.87	124.65	15.09	0.19	13.75	-0.01	(-1.77, 1.74)
MK-4618 100 mg	205	125.82	15.52	126.77	15.40	1.71	13.64	2.46	(0.79, 4.13)
tolterodine ER 4 mg	206	121.89	14.76	125.79	14.73	3.88	13.78	3.39	(1.71, 5.06)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	115	121.24	15.21	123.03	14.09	1.77	12.84	1.79	(-0.42, 4.01)

表 2.7.6.2-116　各測定時点での収縮期血圧及びベースラインからの変化量[最小二乗平均(95%信頼区間)](008 延長長期試験)(2/2)

Treatment	N	Systolic blood pressure				Change from Baseline in Systolic blood pressure			
		Baseline		Post-Baseline					
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	LS Mean †	(95% CI) ¶
Ext Week 39									
MK-4618 50 mg	178	124.24	13.87	124.04	13.85	-0.63	14.27	-0.66	(-2.44, 1.12)
MK-4618 100 mg	191	125.82	15.52	123.88	15.11	-0.93	13.08	-0.19	(-1.90, 1.51)
tolterodine ER 4 mg	192	121.89	14.76	123.57	14.89	2.03	13.77	1.39	(-0.33, 3.10)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	110	121.24	15.21	123.58	15.72	2.63	13.30	2.44	(0.20, 4.68)
Ext Week 52									
MK-4618 50 mg	170	124.24	13.87	126.00	14.83	1.07	14.25	1.13	(-0.72, 2.98)
MK-4618 100 mg	183	125.82	15.52	126.28	16.58	1.26	13.44	2.04	(0.27, 3.82)
tolterodine ER 4 mg	181	121.89	14.76	125.35	14.59	3.06	14.54	2.83	(1.04, 4.62)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	108	121.24	15.21	123.71	14.77	2.44	12.41	2.38	(0.06, 4.70)

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
§ † Within-treatment test of mean=0.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
N = The number of subjects in each treatment group that has non-missing change from baseline value at particular weeks.
Baseline refers to values at Week 0 in the base study.
(5.3.5.1-1　Table 12-24 を一部改変)

表 2.7.6.2-117　各測定時点での拡張期血圧及びベースラインからの変化量[最小二乗平均(95%信頼区間)](008 延長長期試験)(1/2)

Treatment	N	Diastolic blood pressure				Change from Baseline in Diastolic blood pressure			
		Baseline		Post-Baseline					
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	LS Mean †	(95% CI) ¶
Ext Week 1									
MK-4618 50 mg	217	76.52	8.79	75.34	8.70	-1.41	8.53	-1.29	(-2.29, -0.29)
MK-4618 100 mg	239	76.64	8.85	76.38	8.69	-0.28	8.17	0.05	(-0.91, 1.00)
tolterodine ER 4 mg	234	75.40	8.59	76.12	9.14	0.68	8.41	0.54	(-0.43, 1.51)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	133	74.56	9.26	75.09	9.23	0.51	7.37	0.38	(-0.89, 1.65)
Ext Week 4									
MK-4618 50 mg	213	76.52	8.79	75.79	8.84	-0.88	8.37	-0.83	(-1.87, 0.21)
MK-4618 100 mg	243	76.64	8.85	76.70	9.31	0.09	8.30	0.33	(-0.65, 1.31)
tolterodine ER 4 mg	229	75.40	8.59	75.78	9.03	0.13	8.19	0.09	(-0.91, 1.09)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	130	74.56	9.26	74.68	10.31	0.23	8.14	0.12	(-1.20, 1.44)
Ext Week 13									
MK-4618 50 mg	201	76.52	8.79	76.23	8.33	-0.65	7.46	-0.41	(-1.45, 0.63)
MK-4618 100 mg	231	76.64	8.85	77.16	8.92	0.72	8.56	0.92	(-0.05, 1.90)
tolterodine ER 4 mg	221	75.40	8.59	77.19	9.09	1.74	8.42	1.65	(0.66, 2.65)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	127	74.56	9.26	77.57	9.64	3.21	8.28	3.08	(1.77, 4.38)
Ext Week 26									
MK-4618 50 mg	186	76.52	8.79	75.60	8.72	-1.39	8.73	-1.04	(-2.18, 0.11)
MK-4618 100 mg	205	76.64	8.85	77.40	9.20	1.32	8.90	1.33	(0.24, 2.42)
tolterodine ER 4 mg	206	75.40	8.59	77.21	9.55	1.64	8.79	1.63	(0.54, 2.72)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	115	74.56	9.26	75.70	9.02	1.26	8.82	1.37	(-0.07, 2.82)

表 2.7.6.2-117　各測定時点での拡張期血圧及びベースラインからの変化量[最小二乗平均(95%信頼区間)](008 延長長期試験)(2/2)

Treatment	N	Diastolic blood pressure				Change from Baseline in Diastolic blood pressure			
		Baseline		Post-Baseline					
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	LS Mean †	(95% CI) ¶
Ext Week 39									
MK-4618 50 mg	178	76.52	8.79	75.73	9.06	-1.16	8.85	-0.86	(-2.01, 0.29)
MK-4618 100 mg	191	76.64	8.85	75.80	8.61	-0.31	8.81	-0.22	(-1.33, 0.89)
tolterodine ER 4 mg	192	75.40	8.59	76.74	9.63	1.29	8.69	1.17	(0.06, 2.28)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	110	74.56	9.26	76.58	9.08	2.15	8.31	2.16	(0.71, 3.61)
Ext Week 52									
MK-4618 50 mg	170	76.52	8.79	75.64	9.20	-1.36	9.48	-0.90	(-2.14, 0.34)
MK-4618 100 mg	183	76.64	8.85	76.38	9.16	0.26	9.57	0.34	(-0.85, 1.53)
tolterodine ER 4 mg	181	75.40	8.59	76.93	9.35	1.23	9.14	1.17	(-0.04, 2.37)
MK-4618 100 mg + tolterodine ER 4 mg	108	74.56	9.26	77.00	9.55	2.31	9.05	2.44	(0.89, 3.99)

‡ Constrained longitudinal data analysis model includes terms for time, region and interaction of time by treatment.
§ † Within-treatment test of mean=0.
SD = Standard Deviation; CI = Confidence Interval.
N = The number of subjects in each treatment group that has non-missing change from baseline value at particular weeks.
Baseline refers to values at Week 0 in the base study.
(5.3.5.1-1　Table 12-25 を一部改変)

2.7.6.2.17.3　**結論**

男性及び女性 OAB 患者に対し、

- ビベグロン投与はプラセボと比較して、投与 8 週後の 1 日平均排尿回数を用量依存的に減少させた。
- ビベグロン投与はプラセボと比較して、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をいずれも改善した。
- ビベグロンとトルテロジンを併用投与した時の有効性はビベグロン又はトルテロジン単独投与時と比較して大きいことが示唆された。
- ビベグロン 52 週間投与による忍容性は概ね良好であった。
- ビベグロン単独投与時での口内乾燥の発現頻度はトルテロジン投与時(単独投与又はビベグロンとの併用投与)と比較して、全般的に低かった。

2.7.6.2.17.4　**死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述**

2.7.6.2.17.4.1　**死亡**

該当なし

2.7.6.2.17.4.2　**その他の重篤な有害事象**

本試験では治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象が 1 例 1 件報告された。以下、当該有害事象の叙述を示した。なお、すべての重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書(5.3.5.1-1)に示した。

(1) 麻痺性イレウス(MedDRA 基本語：麻痺性イレウス)、発現日(治療期開始日からの経過日数)：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(327 日目)、重篤度：重篤である、重症度：高度、処置：中止、転帰：回復、治験薬との因果関係：あり

試験実施国：アメリカ合衆国
被験者識別コード：[redacted]
投与量：トルテロジン ER 4 mg、1 日 1 回投与
性別：女性、年齢：4[redacted] 歳

合併症：アレルギー性鼻炎、関節炎、注意欠陥障害、気管支炎、慢性背部痛、慢性便秘、慢性頚部痛、うつ病、肥満、季節性アレルギー、咽喉痛、上気道感染

既往歴：左手骨折、腹腔鏡下胆嚢切除、腹痛、C-5 及び 6 骨折、T-5、6 及び 7 胸椎骨折、左腓骨骨折、左脛骨骨折、子宮摘出、ロッド装着による腓骨 - 脛骨骨折修復、左手骨折修復、Roux-en-Y 胃バイパス術、癒着剥離、腹腔鏡下重複臍ヘルニア修復、2 型糖尿病

併用薬：デュロキセチン塩酸塩、オキシコドン、リスデキサンフェタミン、アセトアミノフェン、ビタミン剤、クエン酸カルシウム/ビタミン D、オメガ 3 フィッシュオイル、ポリエチレングリコール 3350、ビサコジル

他の有害事象：偶発性過量投与(82 日目、91 日目)

経過：

本被験者はベース試験 Part 1 を完了し、*投与開始 65日目 より延長長期試験の治験薬投与を開始した。

*投与開始 327日目 、本被験者は麻痺性イレウスを発症し、入院となった。起床時に、痙攣を伴う持続性で鋭い軽度の心窩部痛を認め、当初は悪心を伴ったが嘔吐はなかった。救急外来を受診した時 10 段階疼痛尺度の 10 であった。日常的に慢性便秘であり、便通は 1～2 週間ごとに 1～2 回との説明であった。直近の 6 日間に便通が多くなり、1 日 2 回の硬い便が 3 日間続いた後、4～5 日間は柔らかく薄い便の便通が 1 日 3 回あった。オキシコドン塩酸塩を、処方されてから必要に応じ 1 日 2 回服用したとのことであった。オキシコドンを 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回服用することもあれば、服用しない日もあった。午前にポリエチレングリコール 3350、就寝前にビサコジルを 1 錠又は 2 錠毎日服用した。予防措置としてパントプラゾールナトリウム及びエノキサパリンナトリウム、入院中の便秘に対してリン酸水素二ナトリウム＋リン酸二水素ナトリウム(*投与開始 327日目)、体液バランス維持のために塩化ナトリウム、体液及び電解質補充のために塩化カリウム 20 mEq 含有 0.9%生理食塩水、並びに疼痛に対してモルヒネ硫酸塩及びヒドロモルフォン塩酸塩(*投与 327日目 ～ *投与 328日目)を投与した。

投与327日目 に腹部及び骨盤の造影 CT 検査を行い、大腸内のガスによる大規模な膨張及び大量の便を伴う麻痺性イレウスと診断され $^{*\#}_{327日}$ にヒドロモルフォン塩酸塩を静脈内投与した。また、#327日に実施された臨床検査では、白血球数の異常高値(10900/μL)が認められたものの、上部消化管内視鏡検査では正常であった。*#328日 に行った腹部 2 画像 X 線検査では、経口投与した造影剤が大腸内に留まる閉塞性のガスパターンは認められなかった。また、#328日の白血球数は 6100/μL であった。本被験者は *投与328日目 に退院予定であったが、食後に腹痛がみられたため、退院を延期した。*#328日にクエン酸マグネシウム及びビサコジルを投与し、柔らかい便通となった。また、*#328日に上部消化管内視鏡検査を Roux-en-Y 胃バイパス術後の正常かつ健康な状態での組織に対して実施した結果、炎症性変化又は潰瘍は認められず、Roux 及び Y 両脚に中等度の蠕動が認められた。*#329日 に診断的腹腔鏡検査を行った結果、腸間膜裂孔ヘルニアのエビデンスはみられず、Roux 脚は空腸空腸吻合部位へ遠位に伸びており、腸間膜裂孔ヘルニア、閉塞のエビデンス又は所見は認められず、正常であり、腹腔鏡での小腸の拡張は認められなかった。

本被験者は、治験薬を携行し入院中毎日服用した。 *投与329日目 に回復し、退院となった。退院時診断は、イレウス、慢性便秘、注意欠陥障害、及びうつであり、外科医による経過観察及び大腸内視鏡検査の予定が指示された。*#329日 、痛みや困難を伴わない便通が認められた。治験責任医師等が SAE を認識した後、 *投与342日目 に治験薬投与を中止した。外科医による経過観察が *投与350日目 に予定され*#350日に大腸内視鏡検査も予定された。 *384日後 現在、追跡情報が入手できておらず、治験実施施設は本患者からの返答の電話待ちの状態であった。入手出来次第、追跡情報を更新する予定であった。

麻痺性イレウスに対する処置は治験薬投与中止、本事象と治験薬との因果関係はありと報告された。治験責任医師等は、治験薬(トルテロジン)を 1 年間服用していたことから、対照薬であるトルテロジンが単独でイレウスの原因となることは考え難いものの、トルテロジンがヒドロコドン及びデュロキセチン塩酸塩に対する相加作用を持つ可能性があり、ヒドロコドンはイレウスの原因となりうることから、トルテロジンの相加作用により、治験薬との因果関係は成立すると思われるとの見解であった。また、治験責任医師等は、麻痺性イレウスはデュロキセチン塩酸塩及びオキシコドンとの因果関係もあると判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。
投与日数

2.7.6.2.18　国内第 III 相比較試験(T301 試験)

(5.3.5.1-2)

2.7.6.2.18.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-118 に示した。

表 2.7.6.2-118　試験方法の概略(T301 試験)

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験の標題</td><td>KRP-114V 第 III 相臨床試験　–過活動膀胱患者を対象とした KRP-114V の有効性及び安全性を検証するための二重盲検比較試験–</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>2015 年 7 月～2016 年 6 月</td></tr>
<tr><td>開発のフェーズ</td><td>第 III 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>過活動膀胱(OAB)患者を対象にビベグロンを 1 日 50 及び 100 mg の用量で 12 週間経口投与した際の有効性(プラセボ投与に対する優越性)及び安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は日本人 OAB 患者を対象とした、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。
2 週間の観察期(プラセボ投与、単盲検下)終了後に、被験者を 4 投与群[ビベグロン 50 及び 100 mg、イミダフェナシン 0.2 mg(参照薬)又はプラセボ]に 3.3 : 3.3 : 1 : 3.3 の比に無作為に割り当て、治療期間中、治験薬を二重盲検下で 12 週間経口投与した。
各被験者の試験期間は約 14 週間であった。

各投与群の治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">観察期</th><th colspan="2">治療期</th></tr>
<tr><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th></tr>
<tr><td>ビベグロン 50 mg 群</td><td>○○△</td><td>△</td><td>●○△</td><td>△</td></tr>
<tr><td>ビベグロン 100 mg 群</td><td>○○△</td><td>△</td><td>●●△</td><td>△</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>○○△</td><td>△</td><td>○○△</td><td>△</td></tr>
<tr><td>イミダフェナシン 0.2 mg 群</td><td>○○△</td><td>△</td><td>○○▲</td><td>▲</td></tr>
<tr><td colspan="5">朝 3 錠、夕 1 錠を食後に経口投与
○：ビベグロン錠 50 mg プラセボ、●：ビベグロン錠 50 mg
△：イミダフェナシン錠 0.1 mg プラセボ、▲：イミダフェナシン錠 0.1 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td>1090 例(各群 330 例、ただし、参照薬群は 100 例)
ただし、OAB wet[Visit 2(0 週)の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1 回以上]の被験者数は全体の目標被験者数の 70%以上とした。</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td>年齢 20 歳以上であり、Visit 1(−2 週)の 6 箇月以上前から OAB の症状を有する、日本人女性又は男性患者。また、治療期開始時に、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</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="11">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td colspan="2">被験薬：</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>製造番号*</td></tr>
<tr><td>ビベグロン錠 50 mg 1 錠又は 2 錠を経口投与</td><td>S[redacted]0801
S[redacted]0802</td></tr>
<tr><td colspan="2">参照薬：</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>製造番号*</td></tr>
<tr><td>イミダフェナシン錠 0.1 mg 1 錠を経口投与</td><td>S[redacted]0801
S[redacted]0802</td></tr>
<tr><td colspan="2">対照薬：</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>製造番号*</td></tr>
<tr><td>ビベグロン錠 50 mg プラセボ 1 錠又は 2 錠を経口投与</td><td>S[redacted]0801
S[redacted]0802</td></tr>
<tr><td>イミダフェナシン錠 0.1 mg プラセボ 1 錠を経口投与</td><td>S[redacted]0801
S[redacted]0802</td></tr>
<tr><td colspan="2">*S540801：観察期薬剤、S540802：治療期薬剤</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">有効性：
主要評価項目：
治療期 12 週時点での 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量
副次的評価項目：
治療期各評価時点での各評価項目のベースラインからの変化量
(1) 1 日平均排尿回数
(2) 1 日平均尿意切迫感回数
(3) 1 日平均切迫性尿失禁回数
(4) 1 日平均尿失禁回数
(5) 夜間(就寝時刻後から翌日の起床時刻前まで)平均排尿回数
(6) 平均 1 回排尿量
(7) キング健康調査票による quality of life (QOL)のドメインスコア
(8) Patient global impression (PGI)による自覚的改善度
安全性：
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、残尿量</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">有効性：
FAS を主たる解析対象集団とし、以下の解析を行った。
(1) 治療期 12 週での 1 日平均排尿回数の 0 週からの変化量(主要評価項目)
投与群ごとに治療期 12 週時での 1 日平均排尿回数の算出値及び 0 週からの変化量の要約統計量を算出した。あわせて、constrained longitudinal data analysis model(cLDA)法を用いて、各投与群の 0 週からの変化量の最小二乗平均及び両側 95%信頼区間の推定、ビベグロン 50 及び 100 mg 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差及びその両側 95%信頼区間の推定、並びに固定順検定法による多重性を調整したプラセボ群に対する最小二乗平均の差の検定を行った。
(2) 治療期 4、8 及び 12 週での各排尿パラメータの 0 週からの変化量(副次評価項目)</td></tr>
</table>

	(3) 試験終了時でのキング健康調査票 QOL ドメインスコアの 0 週からの変化量(副次評価項目) 投与群ごとに、各排尿パラメータについては各評価時期での算出値及び 0 週からの変化量、各 QOL ドメインスコアについては試験終了時での算出値及び 0 週からの変化量の要約統計量をそれぞれ算出した。あわせて、cLDA 法を用いて、各投与群の 0 週からの変化量の最小二乗平均及び両側 95%信頼区間の推定、ビベグロン 50 及び 100 mg 群のプラセボ群及びイミダフェナシン群に対する最小二乗平均の差及びその両側 95%信頼区間の推定、並びにプラセボ群に対する最小二乗平均の差の検定を行った。 (4) PGI による自覚的改善度(副次評価項目) 投与群ごとに、PGI スコアに基づく有効及び著効改善割合の算出並びにその両側 95%信頼区間の推定を行った。あわせて、ビベグロン 50 及び 100 mg 群について、有効及び著効改善割合のプラセボ群に対する群間差の両側 95%信頼区間の推定及び χ^2 検定を行った。 安全性： 治療期に発現した有害事象の発現件数、発現被験者数、発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)、バイタルサイン及び残尿量は要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常値判定を、12 誘導心電図検査は検査所見を集計した。

2.7.6.2.18.2　試験成績

2.7.6.2.18.2.1　被験者の内訳

本試験では 1 次登録された被験者 1474 例中 1459 例に単盲検下にて観察期治験薬(プラセボ)が投与された後、治療期移行基準を満たした被験者 1232 例に治療期治験薬が無作為に割り付けられた。治療期移行後に一度も治療期治験薬が投与されなかった 2 例を除く 1230 例に治療期治験薬が投与された。そのうち、試験を完了した被験者は 1188 例であった。治療期間中に試験を中止した被験者 44 例(治療期治験薬を一度も投与することなく中止した 2 例を含む)の中止理由の内訳は「被験者の申し出」が 26 例、「安全性に対する配慮」が 10 例、「治験対象として不適」及び「その他」が各 4 例であった(表 2.7.6.2-119、表 2.7.6.2-120)。

本試験では、複数施設で重複登録された被験者が 5 例認められた。複数施設で登録された 5 例の 2 回目の登録では、4 例は観察期治験薬投与前に、1 例は観察期に中止した。治験依頼者は、当該被験者の重複登録された理由及び状況に関わらず、その被験者のすべてのデータに関して信頼性が保証できないと判断し、有効性及び安全性のすべての解析から除外した。重複登録された被験者 5 例のうち、1 例に有害事象 1 件(麦粒腫：非重篤、軽度)が報告された。なお、重複登録に伴うビベグロンの過量投与は認められなかった[治験総括報告書(5.3.5.1-2)]。

表 2.7.6.2-119　被験者の内訳：観察期(T301 試験)

分類	被験者数(%)	
1次登録被験者数	1474	
観察期治験薬投与被験者数	1459	
治療期移行被験者数 (%)	1232	(84.4)
観察期中止被験者数 (%)	227	(15.6)
安全性に対する配慮	0	
治験対象として不適	205	
被験者の来院なし	1	
被験者の申し出	20	
被験者の妊娠	0	
その他	1	

(%) = (該当被験者数 ÷ 観察期治験薬投与被験者数) × 100
(5.3.5.1-2　表 10.1-1 より)

表 2.7.6.2-120　被験者の内訳：治療期(T301 試験)

分類	全体		KRP-114V 50 mg		KRP-114V 100 mg		Placebo		Imidafenacin	
治療期移行被験者数	1232		372		372		371		117	
治療期治験薬投与被験者数	1230		371		371		371		117	
治療期完了被験者数 (%)	1188	(96.4)	361	(97.0)	357	(96.0)	358	(96.5)	112	(95.7)
治療期中止被験者数 (%)	44	(3.6)	11	(3.0)	15	(4.0)	13	(3.5)	5	(4.3)
安全性に対する配慮	10		3		3		3		1	
治験対象として不適	4		1		1		2		0	
被験者の来院なし	0		0		0		0		0	
被験者の申し出	26		6		11		5		4	
被験者の妊娠	0		0		0		0		0	
その他	4		1		0		3		0	

(%) = (該当被験者数 ÷ 治療期移行被験者数) × 100
(5.3.5.1-2　表 10.1-2 より)

2.7.6.2.18.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2-121 に示した。

表 2.7.6.2-121　解析対象集団の構成(T301 試験)

	全体 N = 1232	KRP-114V 50 mg N = 372	KRP-114V 100 mg N = 372	Placebo N =371	Imidafenacin N = 117
FAS	1224	370	368	369	117
PPS	1179	354	356	356	113
安全性解析対象集団	1225	370	369	369	117

N：治療期移行被験者数
(5.3.5.1-2　表 10.1-2、図 11.1-1、図 12.1-1 を基に作成)

2.7.6.2.18.2.3　人口統計学的及び他の基準との特性

本試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-122、排尿パラメータのベースライン値の要約を表 2.7.6.2-123 に示した。FAS 解析対象被験者 1224 例のうち、女性が 90.0% (1102/1224 例)、OAB wet 患者が 77.7% (951/1224 例)であった。

表 2.7.6.2-122　人口統計学的及び他の基準値の特性(FAS)(T301 試験)

投与群		KRP-114V 50 mg		KRP-114V 100 mg		Placebo		Imidafenacin	
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 11.2-1 より)

表 2.7.6.2-123　排尿パラメータのベースライン値の要約(FAS)(T301 試験)(1/2)

項目	分類・要約統計量	KRP-114V 50 mg		KRP-114V 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	
1日平均尿失禁回数(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)
	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	

表 2.7.6.2-123　排尿パラメータのベースライン値の要約(FAS)(T301 試験)(2/2)

項目	分類・要約統計量	KRP-114V 50 mg		KRP-114V 100 mg		Placebo		Imidafenacin	
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 より)

2.7.6.2.18.2.4　有効性の結果

以下、主たる有効性解析対象集団である FAS の解析結果を示した。

2.7.6.2.18.2.4.1　排尿パラメータ

本試験の有効性の主要評価項目である、治療期 12 週時の 1 日平均排尿回数の 0 週からの変化量の解析結果を表 2.7.6.2-124 に示した。

治療期 12 週時の 1 日平均排尿回数の 0 週からの変化量の最小二乗平均(Lsmean)は、ビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群でそれぞれ−2.08 回、−2.03 回、−2.06 回及び−1.21 回であった。また、ビベグロン群のプラセボ群との Lsmean の差[95%信頼区間(CI)、p 値]はそれぞれ 50 mg 群が−0.86 回(−1.12 回～−0.60 回、$p < 0.0001$)、100 mg 群が−0.81 回(−1.07 回～−0.55 回、$p < 0.0001$)であった。1 日平均排尿回数の 0 週からの変化量はビベグロン 50 及び 100 mg 群ともにプラセボ群と比べて有意に減少し、ビベグロン 50 mg/日及び 100 mg/日を 12 週間投与した際のプラセボ投与に対する優越性が検証された。

表 2.7.6.2-124　12 週時の 1 日平均排尿回数の 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(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							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
KRP-114V 50 mg	370	11.13	2.37	360	9.07	2.39	-2.00	-2.09	1.84	-2.08	(-2.27, -1.89)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg	-0.86	(-1.12, -0.60)	0.0000
KRP-114V 100 mg	-0.81	(-1.07, -0.55)	0.0000

(5.3.5.1-2　表 11.4-1 より)

各排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図を図 2.7.6.2-15、12 週時の各排尿パラメータの 0 週からの変化量の解析結果を表 2.7.6.2-125 に示した。

プラセボ群を含むいずれの群も、各排尿パラメータ(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)は 4 週から 12 週にかけて 0 週と比べて継続的に減少し、平均 1 回排尿量は継続的に増加した(図 2.7.6.2-15)。

ビベグロン 50 及び 100 mg 群では、すべての排尿パラメータで、治療期 4 週時の各排尿パラメータの 0 週からの変化量がプラセボ群と比べて有意に改善し($p < 0.05$)(治験総括報告書 5.3.5.1-2 参照)、4 週から 12 週にかけて各排尿パラメータの 0 週からの変化量がプラセボ群を上回った(図 2.7.6.2-15)。

各排尿パラメータの 0 週から 12 週時までの変化量及びビベグロン群のプラセボ群からの群間差は以下のとおりであった。

12 週時の 1 日平均排尿回数の 0 週からの変化量の Lsmean はビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ−2.08 回、−2.03 回、−2.06 回及び−1.21 回であった。ビベグロン群のプラセボ群との Lsmean の差(95%CI、p 値)は、50 mg 群が−0.86 回(−1.12 回～−0.60 回、$p < 0.0001$)、100 mg 群が−0.81 回(−1.07 回～−0.55 回、$p < 0.0001$)であり、両群ともに有意な低下を示した。

12 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の 0 週からの変化量の Lsmean はビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ−2.28 回、−2.44 回、−2.15 回及び−1.77 回であった。ビベグロン群のプラセボ群との Lsmean の差(95%CI、p 値)は、50 mg 群が−0.51 回(−0.76 回～−0.25 回、$p = 0.0001$)、100 mg 群が−0.67 回(−0.93 回～−0.42 回、$p < 0.0001$)であり、両群ともに有意な低下を示した。

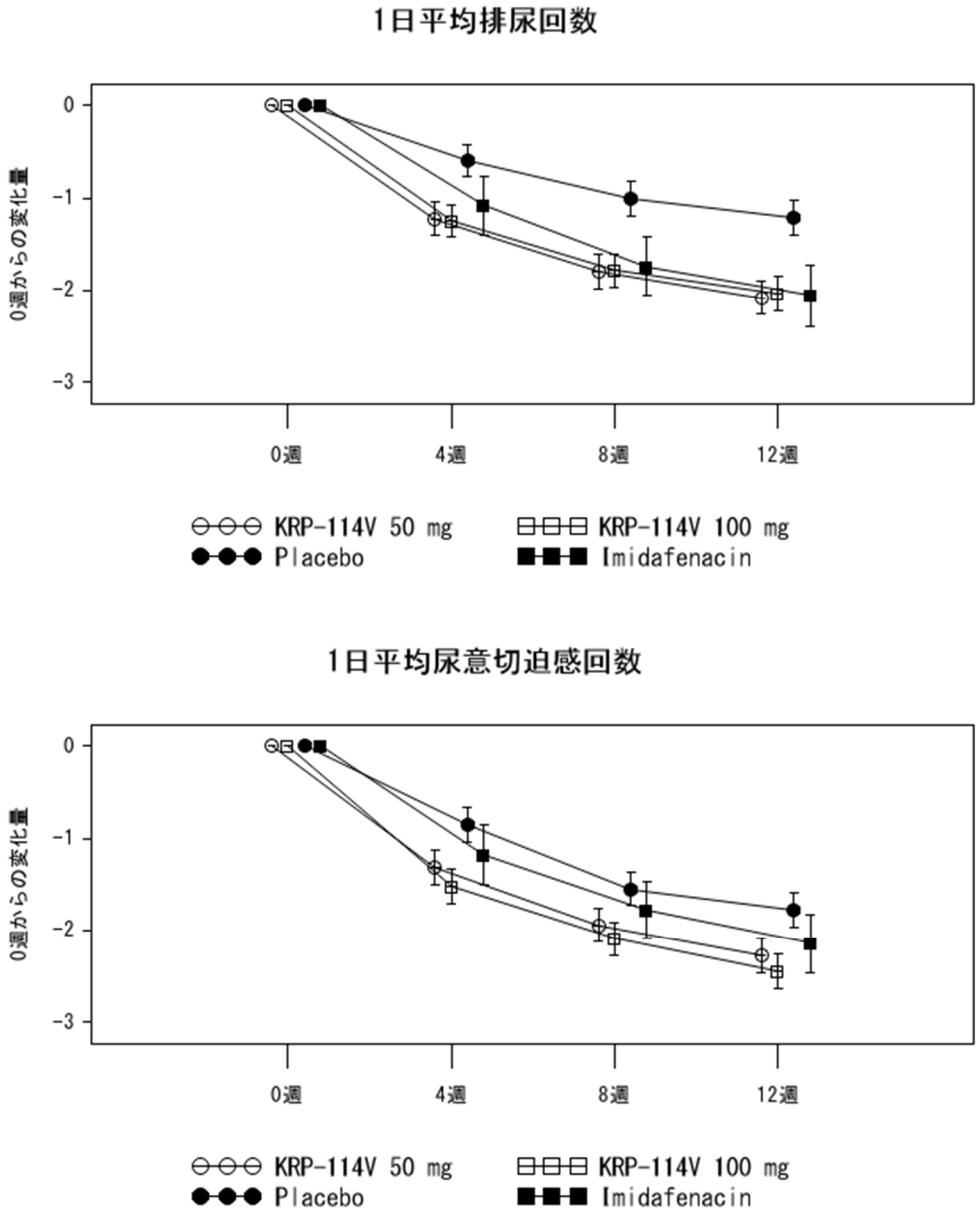
12 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数(0 週が 0 でない被験者)の 0 週からの変化量の Lsmean はビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ−1.35 回、−1.47 回、−1.51 回及び−1.08 回であった。ビベグロン群のプラセボ群との Lsmean の差(95%CI、p 値)は、50 mg 群が−0.27 回(−0.44 回～−0.10 回、$p = 0.0015$)、100 mg 群が−0.39 回(−0.55 回～−0.22 回、$p < 0.0001$)であり、両群ともに有意な低下を示した。

12 週時の 1 日平均尿失禁回数(0 週が 0 でない被験者)の 0 週からの変化量の Lsmean はビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ−1.40 回、−1.53 回、−1.47 回及び−1.10 回であった。ビベグロン群のプラセボ群との Lsmean の差(95%CI、p 値)は、50 mg 群が−0.30 回(−0.49 回～−0.12 回、$p = 0.0015$)、100 mg 群が−0.43 回(−0.61 回～−0.24 回、$p < 0.0001$)であり、両群ともに有意な低下を示した。

12 週時の夜間平均排尿回数(0 週が 0 でない被験者)の 0 週からの変化量の Lsmean はビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ−0.58 回、−0.62 回、−0.63 回及び−0.47 回であった。ビベグロン群のプラセボ群との Lsmean の差(95%CI、p 値)は、50 mg 群が−0.11 回(−0.21 回～−0.02 回、$p = 0.0158$)、100 mg 群が−0.16 回(−0.25 回～−0.06 回、$p = 0.0012$)であり、両群ともに有意な低下を示した。

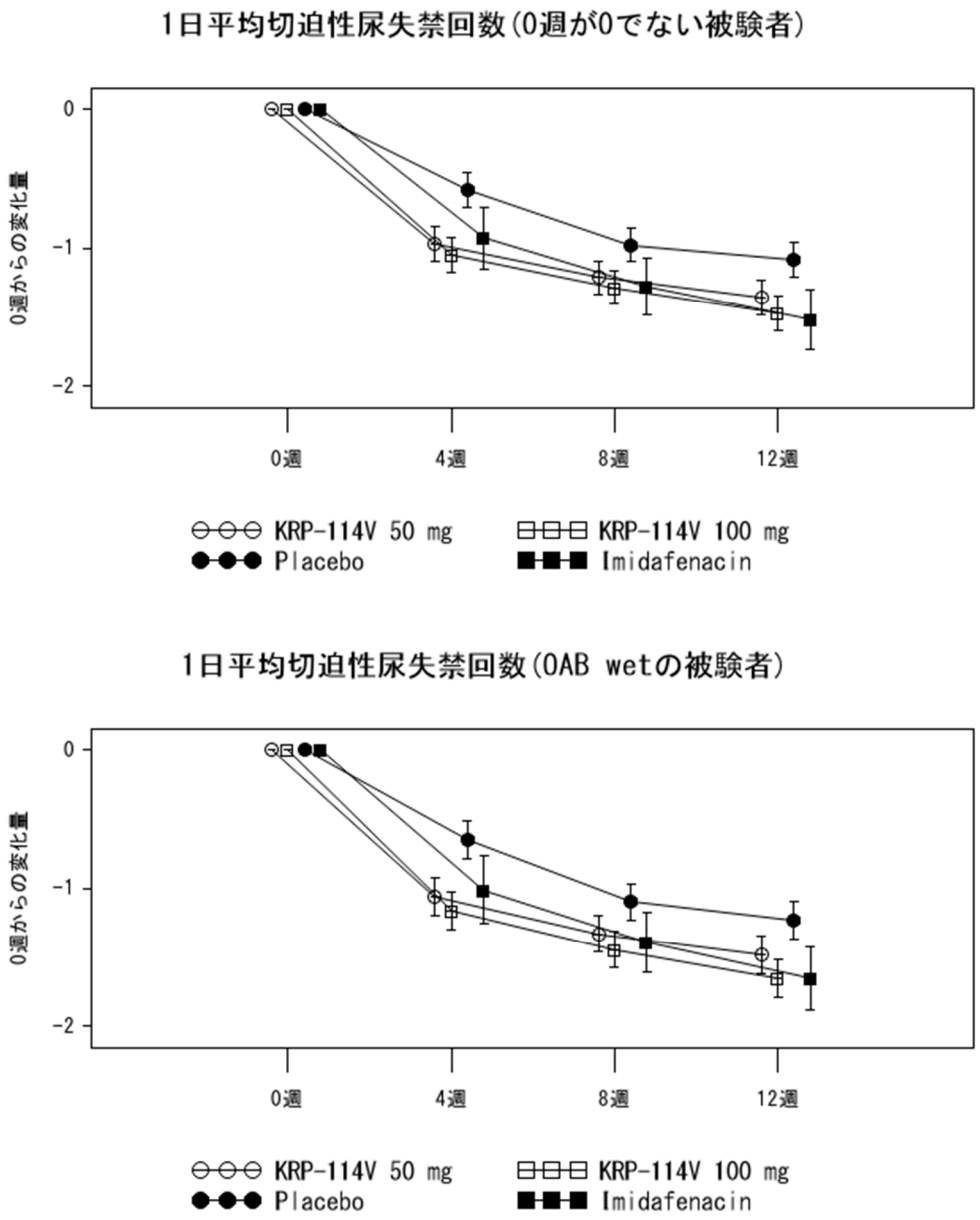
12 週時の平均 1 回排尿量の 0 週からの変化量の Lsmean はビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ 33.55 mL、29.96 mL、20.80 mL 及び 7.80 mL であった。ビベグロン群のプラセボ群との Lsmean の差(95%CI、p 値)は、50 mg 群が 25.76 mL(20.05～31.46 mL、$p < 0.0001$)、100 mg 群が 22.16 mL(16.44～27.89 mL、$p < 0.0001$)であり、両群ともに有意な増加を示した。

図 2.7.6.2-15　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(1/5)



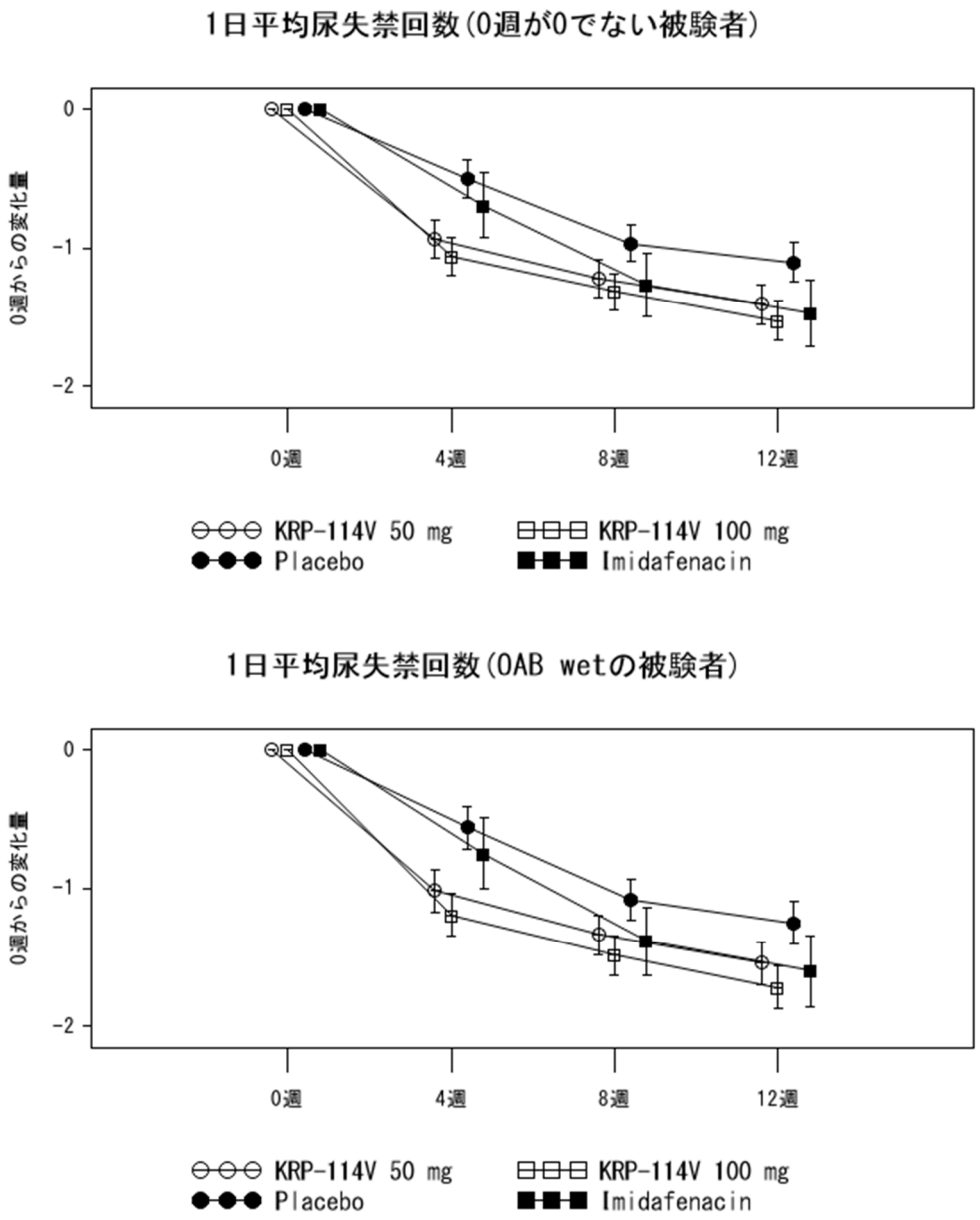
Lsmean (cLDA) ± 95% CI

図 2.7.6.2-15　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(2/5)



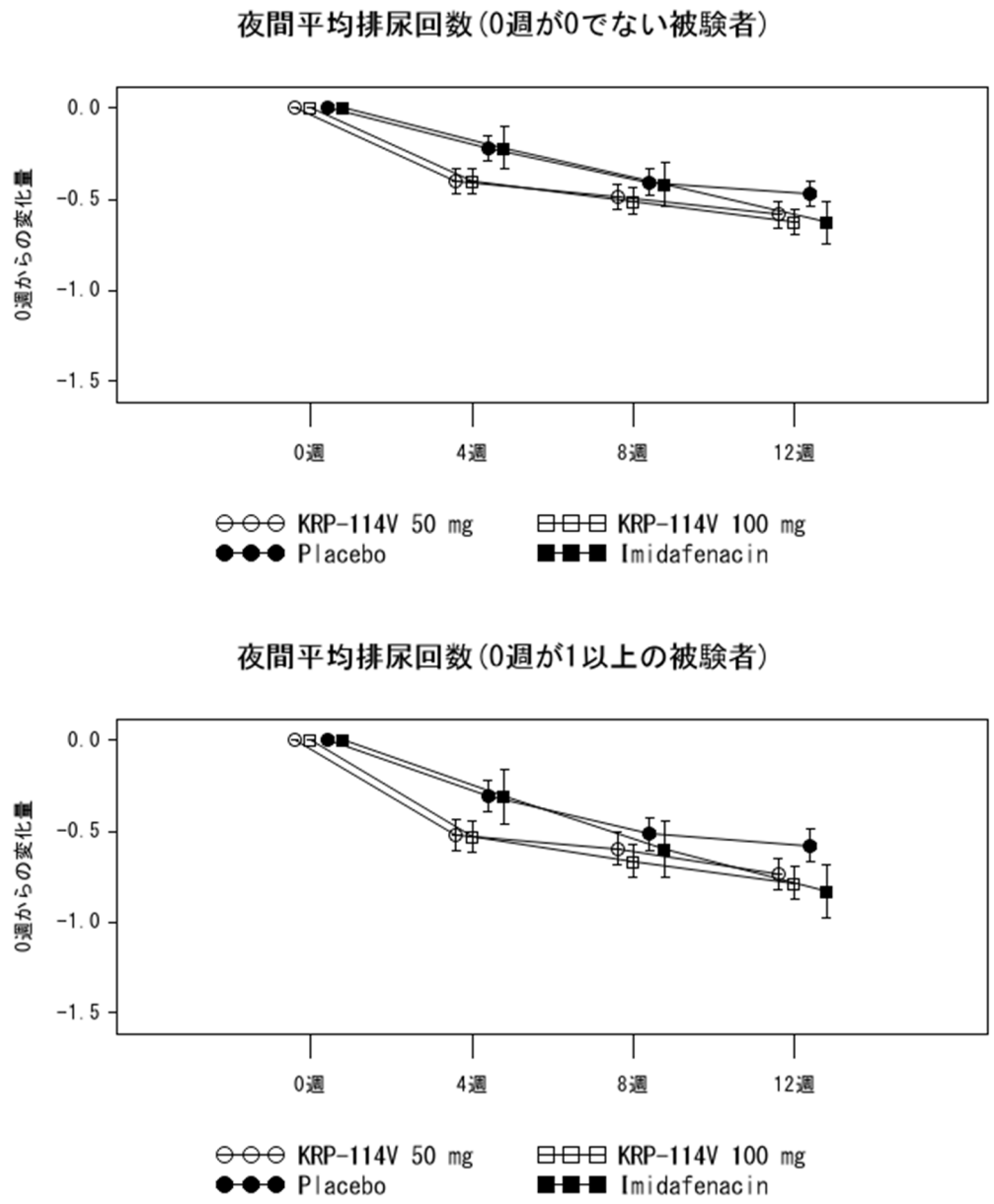
Lsmean (cLDA) ± 95% CI

図 2.7.6.2-15　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(3/5)



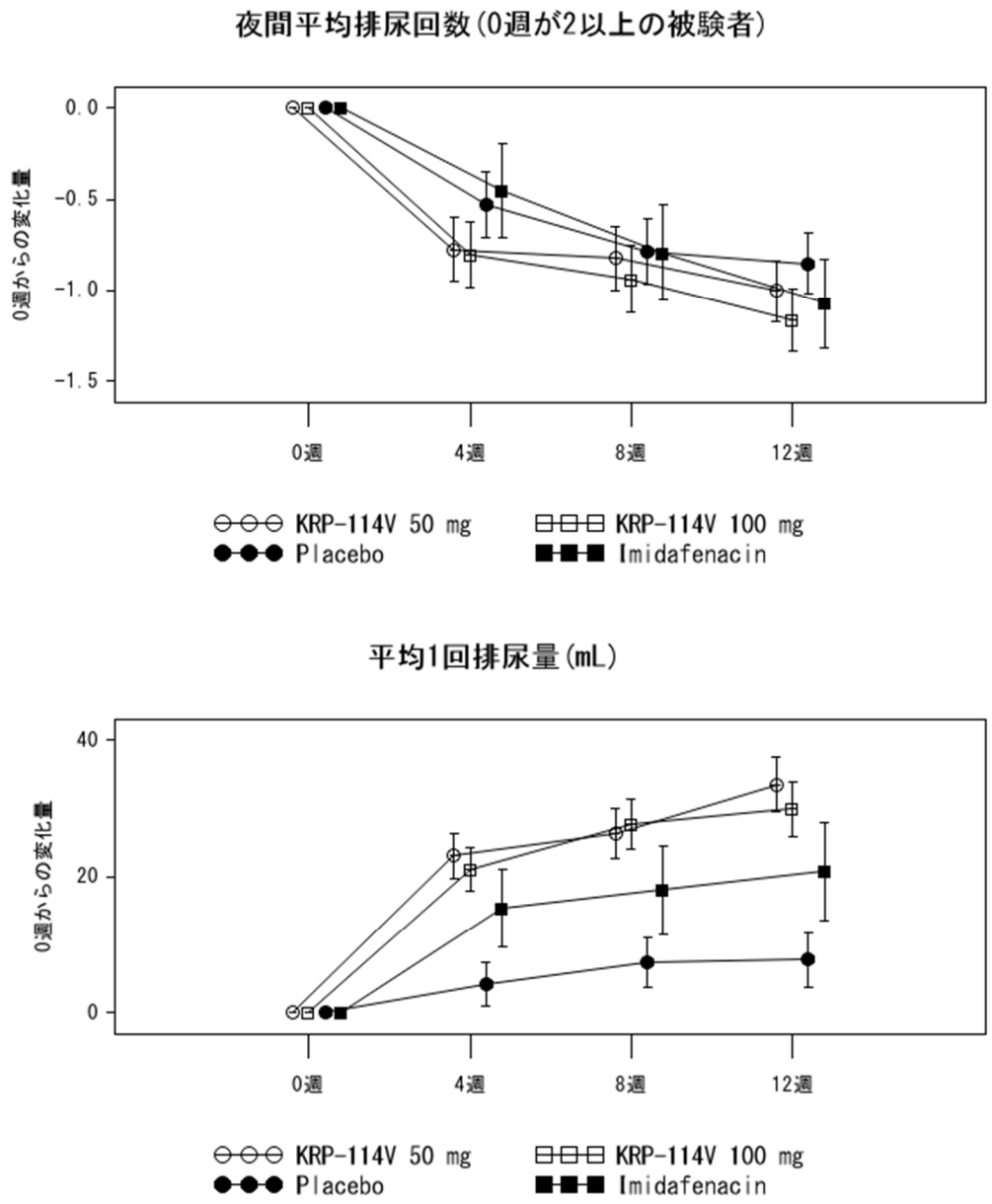
Lsmean (cLDA) ± 95% CI

図 2.7.6.2-15　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(4/5)



Lsmean (cLDA) ± 95% CI

図 2.7.6.2-15　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(5/5)



Lsmean (cLDA) ± 95% CI
(5.3.5.1-2　図 11.4-1 より)

表 2.7.6.2-125　12 週時の排尿パラメータの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(1/5)

投与群	算出値						12週における0週からの変化量				
	0週			12週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
＜1日平均排尿回数(回)＞											
KRP-114V 50 mg	370	11.13	2.37	360	9.07	2.39	-2.00	-2.09	1.84	-2.08	(-2.27, -1.89)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-0.86			(-1.12, -0.60)			0.0000
KRP-114V 100 mg					-0.81			(-1.07, -0.55)			0.0000
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					-0.02			(-0.39, 0.35)			
KRP-114V 100 mg					0.03			(-0.35, 0.40)			
＜1日平均尿意切迫感回数(回)＞											
KRP-114V 50 mg	370	3.70	2.08	360	1.46	1.87	-2.00	-2.27	2.02	-2.28	(-2.46, -2.09)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-0.51			(-0.76, -0.25)			0.0001
KRP-114V 100 mg					-0.67			(-0.93, -0.42)			0.0000
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					-0.13			(-0.50, 0.23)			
KRP-114V 100 mg					-0.30			(-0.66, 0.07)			

表 2.7.6.2-125　12 週時の排尿パラメータの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(2/5)

投与群	算出値						12週における0週からの変化量				
	0週			12週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
＜1日平均切迫性尿失禁回数(回)＞(0週が0でない被験者)											
KRP-114V 50 mg	329	1.97	1.48	321	0.59	1.29	-1.00	-1.37	1.49	-1.35	(-1.48, -1.23)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-0.27			(-0.44, -0.10)			0.0015
KRP-114V 100 mg					-0.39			(-0.55, -0.22)			0.0000
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					0.16			(-0.08, 0.40)			
KRP-114V 100 mg					0.04			(-0.20, 0.29)			
＜1日平均切迫性尿失禁回数(回)＞(OAB wet の被験者)											
KRP-114V 50 mg	289	2.17	1.47	281	0.67	1.36	-1.33	-1.50	1.55	-1.48	(-1.62, -1.35)
KRP-114V 100 mg	284	2.06	1.29	276	0.43	0.73	-1.33	-1.61	1.23	-1.65	(-1.79, -1.52)
Placebo	285	2.12	1.30	275	0.90	1.44	-1.33	-1.23	1.25	-1.23	(-1.37, -1.09)
Imidafenacin	93	2.31	1.40	88	0.57	1.19	-1.50	-1.75	1.30	-1.65	(-1.88, -1.42)
Placebo群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value
KRP-114V 50 mg					-0.26			(-0.43, -0.08)			0.0051
KRP-114V 100 mg					-0.43			(-0.61, -0.25)			0.0000
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					0.16			(-0.09, 0.42)			
KRP-114V 100 mg					-0.01			(-0.26, 0.25)			

表 2.7.6.2-125　12 週時の排尿パラメータの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(3/5)

投与群	算出値						12週における0週からの変化量				
	0週			12週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
＜1日平均尿失禁回数(回)＞(0週が0でない被験者)											
KRP-114V 50 mg	329	2.14	1.63	321	0.73	1.53	-1.00	-1.41	1.57	-1.40	(-1.54, -1.26)
KRP-114V 100 mg	327	2.04	1.54	315	0.53	1.02	-1.33	-1.48	1.42	-1.53	(-1.67, -1.38)
Placebo	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
KRP-114V 50 mg					-0.30			(-0.49, -0.12)			0.0015
KRP-114V 100 mg					-0.43			(-0.61, -0.24)			0.0000
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					0.07			(-0.21, 0.34)			
KRP-114V 100 mg					-0.06			(-0.33, 0.22)			
＜1日平均尿失禁回数(回)＞(OAB wet の被験者)											
KRP-114V 50 mg	289	2.36	1.62	281	0.82	1.61	-1.33	-1.55	1.63	-1.54	(-1.69, -1.39)
KRP-114V 100 mg	284	2.26	1.53	276	0.56	0.99	-1.33	-1.67	1.35	-1.72	(-1.87, -1.56)
Placebo	285	2.32	1.52	275	1.08	1.63	-1.33	-1.25	1.35	-1.25	(-1.40, -1.10)
Imidafenacin	93	2.62	1.77	88	0.89	1.54	-1.50	-1.74	1.70	-1.60	(-1.86, -1.34)
Placebo群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value
KRP-114V 50 mg					-0.29			(-0.49, -0.09)			0.0051
KRP-114V 100 mg					-0.47			(-0.67, -0.26)			0.0000
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					0.06			(-0.24, 0.35)			
KRP-114V 100 mg					-0.12			(-0.41, 0.18)			

表 2.7.6.2-125　12 週時の排尿パラメータの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(4/5)

投与群	算出値						12週における0週からの変化量				
	0週			12週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
＜夜間平均排尿回数(回)＞(0週が0でない被験者)											
KRP-114V 50 mg	312	1.37	0.85	305	0.80	0.77	-0.67	-0.58	0.69	-0.58	(-0.65, -0.51)
KRP-114V 100 mg	304	1.36	0.85	293	0.74	0.71	-0.67	-0.62	0.70	-0.62	(-0.70, -0.55)
Placebo	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
KRP-114V 50 mg					-0.11			(-0.21, -0.02)			0.0158
KRP-114V 100 mg					-0.16			(-0.25, -0.06)			0.0012
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					0.04			(-0.09, 0.17)			
KRP-114V 100 mg					0.00			(-0.13, 0.13)			
＜夜間平均排尿回数(回)＞(0週が1以上の被験者)											
KRP-114V 50 mg	227	1.69	0.77	224	0.97	0.77	-0.67	-0.72	0.70	-0.74	(-0.82, -0.65)
KRP-114V 100 mg	218	1.69	0.78	208	0.92	0.73	-0.67	-0.78	0.74	-0.78	(-0.87, -0.70)
Placebo	224	1.75	0.80	214	1.17	0.80	-0.67	-0.59	0.72	-0.58	(-0.66, -0.49)
Imidafenacin	73	1.77	0.71	71	0.93	0.78	-1.00	-0.85	0.65	-0.83	(-0.98, -0.68)
Placebo群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value
KRP-114V 50 mg					-0.16			(-0.28, -0.04)			0.0073
KRP-114V 100 mg					-0.21			(-0.33, -0.09)			0.0007
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					0.09			(-0.08, 0.26)			
KRP-114V 100 mg					0.04			(-0.12, 0.21)			

表 2.7.6.2-125　12 週時の排尿パラメータの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(5/5)

投与群	算出値						12週における0週からの変化量				
	0週			12週							
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI
＜夜間平均排尿回数(回)＞(0週が2以上の被験者)											
KRP-114V 50 mg	80	2.45	0.81	79	1.48	0.89	-1.00	-0.98	0.84	-1.00	(-1.17, -0.83)
KRP-114V 100 mg	76	2.51	0.78	74	1.35	0.78	-1.00	-1.17	0.83	-1.16	(-1.34, -0.99)
Placebo	80	2.60	0.73	77	1.69	0.85	-0.67	-0.90	0.79	-0.85	(-1.02, -0.68)
Imidafenacin	36	2.38	0.46	36	1.36	0.71	-1.00	-1.02	0.68	-1.07	(-1.31, -0.83)
Placebo群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			p-value
KRP-114V 50 mg					-0.15			(-0.38, 0.08)			0.2051
KRP-114V 100 mg					-0.31			(-0.55, -0.08)			0.0093
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					0.07			(-0.22, 0.36)			
KRP-114V 100 mg					-0.09			(-0.39, 0.20)			
＜平均1回排尿量(mL)＞											
KRP-114V 50 mg	370	154.75	45.10	360	187.98	63.00	31.95	33.68	42.22	33.55	(29.53, 37.58)
KRP-114V 100 mg	368	157.08	45.74	355	186.43	59.70	23.78	29.53	42.51	29.96	(25.90, 34.01)
Placebo	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
KRP-114V 50 mg					25.76			(20.05, 31.46)			0.0000
KRP-114V 100 mg					22.16			(16.44, 27.89)			0.0000
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					12.75			(4.51, 20.99)			
KRP-114V 100 mg					9.15			(0.90, 17.41)			

(5.3.5.1-2　表 11.4-2 より)

2.7.6.2.18.2.4.2 キング健康調査票 quality of life ドメインスコア

試験終了時(12 週又は中止時)でのキング健康調査票 QOL ドメインスコアの 0 週からの変化量の解析結果を表 2.7.6.2-126 に示した。

ビベグロン 50 mg 群では、すべてのキング健康調査票 QOL ドメインスコアで、試験終了時の 0 週からの変化量の Lsmean がプラセボ群と比べて有意に低下した($p < 0.05$)。ビベグロン 100 mg 群では、全般的健康感及び個人的な人間関係を除くすべての QOL ドメインスコアで、試験終了時の 0 週からの変化量の Lsmean に対して、プラセボ群と比べて有意な低下が認められた($p < 0.05$)。

表 2.7.6.2-126　試験終了時のキング健康調査票 QOL ドメインスコアの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(1/5)

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＞											
KRP-114V 50 mg	368	29.14	18.03	370	25.47	18.72	0.00	-3.67	19.00	-3.71	(-5.54, -1.88)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-2.51			(-4.96, -0.05)			0.0459
KRP-114V 100 mg					-2.02			(-4.48, 0.45)			0.1086
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					0.14			(-3.40, 3.68)			
KRP-114V 100 mg					0.63			(-2.92, 4.17)			
＜生活への影響＞											
KRP-114V 50 mg	368	47.64	24.74	370	29.01	24.89	-33.33	-18.75	27.65	-18.76	(-21.21, -16.32)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-7.54			(-10.79, -4.28)			0.0000
KRP-114V 100 mg					-7.46			(-10.73, -4.20)			0.0000
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					-1.87			(-6.55, 2.82)			
KRP-114V 100 mg					-1.79			(-6.48, 2.90)			

表 2.7.6.2-126　試験終了時のキング健康調査票 QOL ドメインスコアの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(2/5)

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
＜仕事及び家事の制限＞											
KRP-114V 50 mg	368	39.54	24.27	370	21.35	22.20	-16.67	-18.30	24.95	-18.74	(-20.96, -16.52)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-8.09			(-11.00, -5.17)			0.0000
KRP-114V 100 mg					-7.02			(-9.95, -4.10)			0.0000
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					-1.53			(-5.73, 2.67)			
KRP-114V 100 mg					-0.47			(-4.68, 3.74)			
＜身体的活動の制限＞											
KRP-114V 50 mg	368	39.36	26.26	370	23.51	22.98	-16.67	-16.03	24.23	-17.12	(-19.44, -14.81)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-8.56			(-11.62, -5.50)			0.0000
KRP-114V 100 mg					-7.25			(-10.32, -4.18)			0.0000
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					-1.36			(-5.77, 3.05)			
KRP-114V 100 mg					-0.05			(-4.46, 4.37)			

表 2.7.6.2-126　試験終了時のキング健康調査票 QOL ドメインスコアの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(3/5)

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
＜社会的活動の制限＞											
KRP-114V 50 mg	368	20.24	21.26	370	10.78	17.82	0.00	-9.59	18.82	-10.39	(-12.17, -8.61)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-4.79			(-7.12, -2.46)			0.0001
KRP-114V 100 mg					-4.29			(-6.62, -1.95)			0.0003
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					0.34			(-3.01, 3.69)			
KRP-114V 100 mg					0.84			(-2.52, 4.20)			
＜個人的な人間関係＞											
KRP-114V 50 mg	291	8.02	16.22	293	4.21	12.54	0.00	-3.88	13.10	-4.65	(-6.07, -3.23)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-2.07			(-3.90, -0.25)			0.0261
KRP-114V 100 mg					-1.31			(-3.13, 0.50)			0.1569
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					-0.63			(-3.30, 2.03)			
KRP-114V 100 mg					0.13			(-2.53, 2.79)			

表 2.7.6.2-126　試験終了時のキング健康調査票 QOL ドメインスコアの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(4/5)

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
＜心の問題＞											
KRP-114V 50 mg	368	37.26	23.62	370	21.80	22.37	-11.11	-15.52	22.46	-15.46	(-17.51, -13.41)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-4.62			(-7.36, -1.88)			0.0010
KRP-114V 100 mg					-3.54			(-6.29, -0.80)			0.0115
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					-0.34			(-4.28, 3.60)			
KRP-114V 100 mg					0.74			(-3.21, 4.68)			
＜睡眠及び活力＞											
KRP-114V 50 mg	368	31.39	24.30	370	18.29	21.82	-16.67	-13.18	21.18	-13.52	(-15.42, -11.61)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg					-3.18			(-5.69, -0.68)			0.0129
KRP-114V 100 mg					-3.32			(-5.84, -0.81)			0.0097
Imidafenacin群との差の推定値					Lsmeanの差			Lsmeanの差の95%CI			
KRP-114V 50 mg					0.68			(-2.93, 4.29)			
KRP-114V 100 mg					0.54			(-3.07, 4.16)			

表 2.7.6.2-126　試験終了時のキング健康調査票 QOL ドメインスコアの 0 週からの変化量：制約付き経時測定データ解析(cLDA)モデル(FAS)(T301 試験)(5/5)

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
＜重症度評価＞											
KRP-114V 50 mg	368	37.01	18.97	370	22.02	19.08	-13.33	-15.07	17.66	-15.16	(-16.83, -13.49)
KRP-114V 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
KRP-114V 50 mg	-5.85	(-8.13, -3.56)	0.0000
KRP-114V 100 mg	-4.58	(-6.87, -2.29)	0.0001

Imidafenacin群との差の推定値	Lsmeanの差	Lsmeanの差の95%CI
KRP-114V 50 mg	-0.94	(-4.23, 2.35)
KRP-114V 100 mg	0.32	(-2.97, 3.62)

(5.3.5.1-2　表 11.4-3 より)

2.7.6.2.18.2.4.3　Patient global impression (PGI)による自覚的改善度

PGI による自覚的改善度の改善割合を表 2.7.6.2-127 に示した。

PGI による自覚的改善度の有効改善(PGI スコアが「1：非常に良くなった」、「2：良くなった」及び「3：少し良くなった」となった)割合は、ビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群でそれぞれ 90.8%、91.6%、88.0%及び 76.2%、自覚的改善度の著効改善(PGI スコアが「1：非常に良くなった」及び「2：良くなった」となった)割合はそれぞれ 59.5%、62.0%、57.3%及び 37.1%であった。

ビベグロン 50 及び 100 mg 群ともに、有効改善の割合及び著効改善の割合がプラセボ群と比べて有意に高かった(いずれも $p < 0.0001$)。

表 2.7.6.2-127　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 (KRP-114V各用量 − Placebo)	p-value (χ^2 検定)
KRP-114V 50 mg	370	336	90.8	(87.4, 93.3)	(9.4, 19.9)	0.0000
KRP-114V 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 (KRP-114V各用量 − Placebo)	p-value (χ^2 検定)
KRP-114V 50 mg	370	220	59.5	(54.4, 64.3)	(15.3, 29.4)	0.0000
KRP-114V 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 11.4-4 より)

2.7.6.2.18.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.18.2.5.1　有害事象

治療期に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.2-128 に示した。

本試験での治療期移行後の有害事象の発現割合はビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群でそれぞれ 28.1%(104/370 例)、30.4%(112/369 例)、33.3%(39/117 例)及び 27.4%(101/369 例)、また、治療期移行後の因果関係が否定できない有害事象の発現割合はそれぞれ 7.6%(28/370 例)、5.4%(20/369 例)、10.3%(12/117 例)及び 5.1%(19/369 例)であった。有害事象の発現割合は各群で同程度であった。

表 2.7.6.2-128　治療期に発現した有害事象の概要(T301 試験)

群	KRP-114V 50 mg		KRP-114V 100 mg		Placebo		Imidafenacin	
被験者数	370	---	369	---	369	---	117	---
治療期の有害事象 (因果関係を問わない) 発現件数	150	---	152	---	135	---	58	---
治療期の有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現件数	37	---	22	---	21	---	13	---
治療期の有害事象 (因果関係を問わない) 発現被験者数(%)[*2]	104	(28.1)	112	(30.4)	101	(27.4)	39	(33 3)
治療期の有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現被験者数(%)[*2]	28	(7.6)	20	(5.4)	19	(5.1)	12	(10 3)
治療期の重篤な有害事象 (因果関係を問わない) 発現被験者数(%)[*2]	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.8)	1	(0.9)
治療期の重篤な有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現被験者数(%)[*2]	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治療期の有害事象 (因果関係を問わない) による治療期治験薬 投与中止被験者数(%)[*2]	3	(0.8)	3	(0.8)	2	(0.5)	1	(0.9)
治療期の有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) による治療期治験薬 投与中止被験者数(%)[*2]	3	(0.8)	2	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.9)
治療期の有害事象 (因果関係を問わない) による治療期治験薬 休薬被験者数(%)[*2]	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
治療期の有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) による治療期治験薬 休薬被験者数(%)[*2]	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

*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)」
*2：(%) = (該当被験者数 ÷ 被験者数) × 100
(5.3.5.1-2　表 12.2-1 より)

治療期に発現した有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-129 及び表 2.7.6.2-130 に示した。

比較的頻度の高かった(いずれかの群で被験者の 2%以上に発現した)有害事象とその発現割合は、ビベグロン 50 mg 群では鼻咽頭炎が 8.6%(32/370 例)、膀胱炎が 2.4%(9/370 例)、ビベグロン 100 mg 群では鼻咽頭炎が 9.5%(35/369 例)、膀胱炎が 2.2%(8/369 例)、イミダフェナシン群では口内乾燥が 7.7%(9/117 例)、鼻咽頭炎が 3.4%(4/117 例)、下痢及び血中アルカリホスファターゼ増加が 2.6%(3/117 例)、プラセボ群では鼻咽頭炎が 7.3%(27/369 例)であった。

表 2.7.6.2-129　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(T301 試験)(1/8)

	因果関係を問わない											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	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
貧血	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
心房粗動	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
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
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0
耳鳴	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
突発難聴	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	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
甲状腺嚢腫	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
亜急性甲状腺炎	0	0	0.0	1	1	0.3	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
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
眼乾燥	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
眼瞼浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
羞明	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
霧視	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
角膜落屑	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(T301 試験)(2/8)

	因果関係を問わない											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
胃腸障害	19	24	5.1	14	15	3.8	18	23	4.9	16	20	13.7
腹部不快感	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.7
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0
上腹部痛	1	1	0.3	1	1	0.3	2	2	0.5	2	2	1.7
裂肛	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇炎	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
慢性胃炎	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	6	7	1.6	3	3	0.8	4	4	1.1	1	1	0.9
齲歯	2	2	0.5	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.9
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
消化不良	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
放屁	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	0.5	1	1	0.9
口内炎	1	1	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	0.3	2	2	0.5	1	1	0.9
肛門出血	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
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
胸部不快感	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
悪寒	1	2	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
注射部位疼痛	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
浮腫	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	1	1	0.3	0	0	0.0	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

表 2.7.6.2-129　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(T301 試験)(3/8)

	因果関係を問わない											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
肝胆道系障害	1	1	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	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
季節性アレルギー	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	56	14.3	59	71	16.0	48	54	13.0	10	15	8.5
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
細菌尿	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
バルトリン腺膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
気管支炎	3	3	0.8	2	2	0.5	0	0	0.0	1	1	0.9
蜂巣炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.9
膀胱炎	9	9	2.4	8	8	2.2	3	3	0.8	1	1	0.9
感染性皮膚炎	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染性下痢	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
毛包炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
胃腸炎	1	1	0.3	4	4	1.1	4	4	1.1	1	3	0.9
性器カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
歯肉炎	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0
インフルエンザ	4	4	1.1	5	5	1.4	2	2	0.5	1	1	0.9
鼻咽頭炎	32	33	8.6	35	38	9.5	27	28	7.3	4	4	3.4
急性中耳炎	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.5	1	2	0.9
咽頭炎	4	4	1.1	1	1	0.3	4	4	1.1	1	1	0.9
歯髄炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
腎盂腎炎	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
膿尿	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
足部白癬	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
感染性腸炎	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0	0.0	3	5	0.8	3	3	0.8	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(T301 試験)(4/8)

	因果関係を問わない											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
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
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0
凍瘡	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足骨折	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
靭帯捻挫	1	1	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
筋断裂	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尾骨骨折	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	2	2	0.5	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
創傷	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱傷	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下肢骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
歯牙破折	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(T301 試験)(5/8)

	因果関係を問わない											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
臨床検査	9	11	2.4	17	18	4.6	14	16	3.8	5	6	4.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.3	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	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0.3	3	3	0.8	4	4	1.1	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	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
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
血中尿酸増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.9
好酸球数増加	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0	2	2	1.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0.3	2	2	0.5	1	1	0.3	0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
肝機能検査異常	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	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
好中球数減少	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中赤血球陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
白血球数減少	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中白血球陽性	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
心電図異常Q波	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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
残尿量増加	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(T301 試験)(6/8)

	因果関係を問わない											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
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
関節痛	3	3	0.8	2	2	0.5	2	2	0.5	0	0	0.0
背部痛	4	4	1.1	2	2	0.5	4	5	1.1	1	1	0.9
筋痙縮	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
筋肉痛	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頚部痛	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性関節症	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性脊椎症	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
腱鞘炎	0	0	0.0	1	1	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0
筋骨格硬直	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
急性骨髄性白血病	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
乳癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
結腸癌	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
神経系障害	5	5	1.4	6	6	1.6	3	3	0.8	2	2	1.7
浮動性めまい	1	1	0.3	1	1	0.3	3	3	0.8	0	0	0.0
頭痛	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	1.7
感覚鈍麻	1	1	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
坐骨神経痛	0	0	0.0	1	1	0.3	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
一過性脳虚血発作	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
うつ病	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
不眠症	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(T301 試験)(7/8)

	因果関係を問わない											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
腎および尿路障害	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
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
萎縮性外陰腟炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
月経過多	1	2	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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
咳嗽	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.9
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.3	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	2	2	0.5	3	3	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	2	2	0.5	0	0	0.0	3	3	0.8	0	0	0.0
扁桃結石	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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
ざ瘡	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
接触性皮膚炎	2	2	0.5	1	1	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
湿疹	2	2	0.5	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
過角化	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.9
蕁麻疹	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.9
皮脂欠乏症	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係を問わない)(T301 試験)(8/8)

	因果関係を問わない											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
血管障害	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	2	2	1.7
高血圧	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	2	2	1.7

MedDRA/J ver 17.1
% = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.1-2　表 14.3.1-3 より)

表 2.7.6.2-130　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(T301 試験)(1/8)

	因果関係が否定できない[*1]											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	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
貧血	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
心房粗動	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳鳴	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
突発難聴	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
甲状腺嚢腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
亜急性甲状腺炎	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
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼瞼浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
羞明	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
霧視	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
角膜落屑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-130　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(T301 試験)(2/8)

	因果関係が否定できない[*1]											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
胃腸障害	13	16	3.5	4	4	1.1	7	7	1.9	6	6	5.1
腹部不快感	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
裂肛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
慢性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	6	7	1.6	1	1	0.3	3	3	0.8	1	1	0.9
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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
消化不良	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
放屁	0	0	0.0	1	1	0.3	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
胃食道逆流性疾患	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肛門出血	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	3	3	0.8	2	2	0.5	0	0	0.0	1	1	0.9
胸部不快感	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
悪寒	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
浮腫	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	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	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.9

表 2.7.6.2-130　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(T301 試験)(3/8)

	因果関係が否定できない[*1]											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
肝胆道系障害	1	1	0.3	2	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	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
季節性アレルギー	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
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
細菌尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
バルトリン腺膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蜂巣炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	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
感染性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染性下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
毛包炎	0	0	0.0	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
性器カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	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
急性中耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯髄炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎盂腎炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膿尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足部白癬	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染性腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-130　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(T301 試験)(4/8)

	因果関係が否定できない[*1]											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	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	0	0	0.0
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
凍瘡	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
靭帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尾骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
創傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下肢骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯牙破折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-130　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(T301 試験)(5/8)

	因果関係が否定できない[*1]											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
臨床検査	5	7	1.4	7	7	1.9	9	11	2.4	3	3	2.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.3	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	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	0.5	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	2	2	0.5	1	1	0.3	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	0	0	0.0	1	1	0.3	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
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
血中尿酸増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
好酸球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.9
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
肝機能検査異常	0	0	0.0	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
好中球数減少	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中赤血球陽性	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	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中白血球陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0
心電図異常Q波	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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
残尿量増加	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0

表 2.7.6.2-130　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(T301 試験)(6/8)

	因果関係が否定できない[*1]											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
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
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	0	0	0.0	0	0	0.0
筋肉痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頚部痛	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
四肢痛	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
腱鞘炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格硬直	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
急性骨髄性白血病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乳癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結腸癌	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
浮動性めまい	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	0	0	0.0
感覚鈍麻	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
坐骨神経痛	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
一過性脳虚血発作	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
うつ病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-130　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(T301 試験)(7/8)

	因果関係が否定できない[*1]											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
腎および尿路障害	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
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
萎縮性外陰腟炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
月経過多	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
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃結石	0	0	0.0	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	0	0	0.0
口腔咽頭痛	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
ざ瘡	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
接触性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	1	1	0.3	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
過角化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮脂欠乏症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-130　有害事象の要約(治療期、器官別大分類/基本語：因果関係が否定できない)(T301 試験)(8/8)

	因果関係が否定できない[*1]											
	KRP-114V 50 mg (N= 370)			KRP-114V 100 mg (N= 369)			Placebo (N= 369)			Imidafenacin (N= 117)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.7
高血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.7

MedDRA/J ver 17.1
% = (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)」
(5.3.5.1-2　表 14.3.1-3 より)

重症度が重度の有害事象の発現割合は、ビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群でそれぞれ 0.0%(0/370 例)、0.0%(0/369 例)、0.9%(1/117 例)及び 0.5%(2/369 例)であった。本試験で認められた重症度が重度の有害事象はイミダフェナシン群で乳癌が 1 例 1 件、プラセボ群で急性骨髄性白血病及び結腸癌が各 1 例 1 件であり、治験責任医師等は、いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断した。重症度が中等度の有害事象の発現割合は、ビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群でそれぞれ 2.2%(8/370 例)、2.7%(10/369 例)、2.6%(3/117 例)及び 2.7%(10/369 例)、重症度が軽度の有害事象の発現割合はそれぞれ 27.3%(101/370 例)、29.0%(107/369 例)、31.6%(37/117 例)及び 24.9%(92/369 例)であった。中等度及び軽度の有害事象の発現割合は各群で同程度であり、特筆すべき事象は認められなかった。

各群ともに、治療期移行後に発現した有害事象のうち、投与初期(0 週～4 週)での発現割合が他の期間と比較して最も高く、その後投与期間の経過とともに発現割合は減少傾向であった。0 週～4 週に発現した有害事象の発現割合は、ビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群でそれぞれ 13.8%(51/370 例)、14.9%(55/369 例)、17.9%(21/117 例)及び 11.9%(44/369 例)と同程度であった。

2.7.6.2.18.2.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験では死亡例は認められなかった。

治療期に発現した重篤な有害事象の発現割合はビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群でそれぞれ 0.3%(1/370 例)、0.3%(1/369 例)、0.9%(1/117 例)及び 0.8%(3/369 例)であった。治療期移行後に治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合はビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群でそれぞれ 0.8%(3/370 例)、0.8%(3/369 例)、0.9%(1/117 例)及び 0.5%(2/369 例)、治療期移行後に治験薬休薬に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 0.5%(2/370 例)、0.0%(0/369 例)、0.0%(0/117 例)及び 0.3%(1/369 例)であった。

治療期に発現した重篤な有害事象はビベグロン 50 mg 群で背部痛、100 mg 群で腎盂腎炎、イミダフェナシン群で乳癌、プラセボ群で結腸癌、急性骨髄性白血病、浮動性めまい及び高血圧(同一被験者)が各 1 例 1 件ずつ発現した。治験責任医師等は、いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断した。重篤な有害事象の転帰は、結腸癌が不明、急性骨髄性白血病及び乳癌が不変、背部痛、腎盂腎炎、浮動性めまい及び高血圧が回復であった。治療期に発現した重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.18.4 項及び治験総括報告書(5.3.5.1-2)に示した。なお、本試験では、観察期に重篤な有害事象(ノロウイルス性胃腸炎)が 1 例 1 件発現した。転帰は回復であった[治験総括報告書(5.3.5.1-2)]。

重篤を除く、他の重要な有害事象は治療期で 10 例 12 件発現した。このうち、治験薬投与中止に至った有害事象はビベグロン 50 mg 群で浮腫、好中球数減少及び湿疹が各 1 例 1 件、100 mg 群で傾眠、上室性頻脈、血中クレアチニン増加及び肝機能異常(同一被験者)が各 1 例 1 件、イミダフェナシン群で高血圧が 1 例 1 件、プラセボ群で上腹部痛が 1 例 1 件であり、治験薬休薬に至った有害事象はビベグロン 50 mg 群で筋骨格硬直が 1 例 1 件及び便秘が 1 例 2 件であった。治験責任医師等は、ビベグロン 100 mg 群で治験薬投与中止に至った上室性頻脈を除き、治験薬との因果関係は関連ありと判断した。

治療期に発現した、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2-131～表 2.7.6.2-134 に示した。

表 2.7.6.2-131　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧：治療期：死亡(T301 試験)

投与群	被験者識別コード[*1]	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
該当データなし													

*1：被験者識別コードは「KRP114V-T301[redacted]」にて付番
*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.17.1
*3：経過日数 =(発現日 + 1) − 治療期治験薬投与開始日　*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
(5.3.5.1-2　表 14.3.2-2 より)

表 2.7.6.2-132　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧：治療期：その他の重篤な有害事象(T301 試験)

投与群	被験者識別コード[*1]	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
KRP-114V 50mg	T301[redacted]	JPN	F	8[redacted]	背部痛	50mg/日	44	20	N	中等度	Y	継続	回復
KRP-114V 100mg	T301[redacted]	JPN	F	4[redacted]	腎盂腎炎	100mg/日	36	12	N	中等度	Y	終了後に発現	回復
Placebo	T301[redacted]	JPN	F	6[redacted]	結腸癌	0mg/日	42	119	N	重度	Y	終了後に発現	不明
	T301[redacted]	JPN	F	4[redacted]	急性骨髄性白血病	0mg/日	69	100	N	重度	Y	中止	不変
	T301[redacted]	JPN	F	7[redacted]	浮動性めまい	0mg/日	71	33	N	中等度	Y	休薬	回復
					高血圧	0mg/日	71	33	N	中等度	Y	休薬	回復
Imidafenacin	T301[redacted]	JPN	F	4[redacted]	乳癌	0.2mg/日	40	54	N	重度	Y	継続	不変

*1：被験者識別コードは「KRP114V-T301[redacted]」にて付番
*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.17.1
*3：経過日数 =(発現日 + 1) − 治療期治験薬投与開始日　*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
(5.3.5.1-2　表 14.3.2-2 より)

表 2.7.6.2-133　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧：治療期：治験薬投与中止に至った有害事象(T301 試験)

投与群	被験者識別コード[*1]	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
KRP-114V 50mg	T301[redacted]	JPN	F	7[redacted]	浮腫	50mg/日	65	45	Y	中等度	N	中止	回復
	T301[redacted]	JPN	F	5[redacted]	好中球数減少	50mg/日	30	27	Y	軽度	N	中止	回復
	T301[redacted]	JPN	F	7[redacted]	湿疹	50mg/日	48	12	Y	軽度	N	中止	回復
KRP-114V 100mg	T301[redacted]	JPN	F	6[redacted]	傾眠	100mg/日	8	28	Y	中等度	N	中止	回復
	T301[redacted]	JPN	F	7[redacted]	上室性頻脈	100mg/日	59	47	N	軽度	N	中止	不変
	T301[redacted]	JPN	F	7[redacted]	血中クレアチニン増加	100mg/日	32	26	Y	軽度	N	中止	軽快
					肝機能異常	100mg/日	32	26	Y	軽度	N	中止	軽快
Placebo	T301[redacted]	JPN	F	4[redacted]	急性骨髄性白血病	0mg/日	69	100	N	重度	Y	中止	不変
	T301[redacted]	JPN	F	8[redacted]	上腹部痛	0mg/日	4	19	Y	中等度	N	中止	回復
Imidafenacin	T301[redacted]	JPN	F	4[redacted]	高血圧	0.2mg/日	34	51	Y	軽度	N	中止	軽快

*1：被験者識別コードは「KRP114V-T301[redacted]」にて付番
*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.17.1
*3：経過日数 =(発現日 +1)− 治療期治験薬投与開始日　*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
(5.3.5.1-2　表 14.3.2-2 より)

表 2.7.6.2-134　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧：治療期：治験薬休薬に至った有害事象(T301 試験)

投与群	被験者識別コード[*1]	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
KRP-114V 50mg	T301[redacted]	JPN	F	6[redacted]	筋骨格硬直	50mg/日	50	54	Y	中等度	N	休薬	回復
	T301[redacted]	JPN	F	7[redacted]	便秘	50mg/日	4	12	Y	中等度	N	休薬	回復
					便秘	50mg/日	38	11	Y	中等度	N	休薬	回復
Placebo	T301[redacted]	JPN	F	7[redacted]	浮動性めまい	0mg/日	71	33	N	中等度	Y	休薬	回復
					高血圧	0mg/日	71	33	N	中等度	Y	休薬	回復

*1：被験者識別コードは「KRP114V-T301[redacted]」にて付番
*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.17.1
*3：経過日数 =(発現日 +1)− 治療期治験薬投与開始日　*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
(5.3.5.1-2　表 14.3.2-2 より)

2.7.6.2.18.2.5.3　臨床検査値

ビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群とも、試験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値及び尿検査(定性)に特筆すべき投与前後の変動は認められなかった。

2.7.6.2.18.2.5.4　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

ビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群とも、試験期間を通してバイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数)の平均値に特筆すべき変動は認められなかった。

12 誘導心電図検査で治験薬投与開始後に臨床上問題となる異常所見が一度でも認められた被験者の割合は、ビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群でそれぞれ 0.8%(3/370 例)、0.5%(2/368 例)、0.0%(0/117 例)及び 0.5%(2/369 例)であった。ビベグロン 50 及び 100 mg 群において、12 誘導心電図検査で異常所見が認められた被験者の割合はプラセボ群と同程度であった。

2.7.6.2.18.2.5.5　残尿量検査

ビベグロン 50、100 mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群とも、試験期間を通して残尿量の平均値に特筆すべき変化は認められなかった。

2.7.6.2.18.3　結論

日本人 OAB 患者へビベグロン 50 mg/日及び 100 mg/日を 12 週間投与した際のプラセボに対する優越性が検証された。また、ビベグロン 50 mg/日及び 100 mg/日 12 週間投与による安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.18.4　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

2.7.6.2.18.4.1　死亡

該当なし

2.7.6.2.18.4.2　その他の重篤な有害事象

本試験では死亡以外の重篤な有害事象が 7 例 8 件報告された(うち 1 例 1 件は観察期間中に発現)。以下、治療期に発現した重篤な有害事象の叙述を示した。なお、すべての重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書(5.3.5.1-2)に示した。

(1)　腎盂腎炎(症例報告書記載名：左腎盂腎炎)、発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(治療期治験薬投与開始 36 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(12 日間)、治験薬との因果関係：考えにくい

被験者識別コード：KRP114V-T301[redacted]
投与群：KRP-114V 100 mg
性別：女性、年齢：4[redacted] 歳
合併症：喘息、背部痛
併用薬：セフトリアキソンナトリウム水和物、セフメタゾールナトリウム、カロナール、ロキソプロフェン、PL、センノシド

他の有害事象：鼻漏、便秘

経過：

被験者は治療期治験薬投与開始 36 日目の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発熱があり、自己判断で治験薬の服薬を中止した　*投与39日目　より発熱、左背部痛にて他院に搬送、腎盂腎炎と診断され、入院となった。処置薬(セフトリアキソンナトリウム水和物、セフメタゾールナトリウム、カロナール、ロキソプロフェン)が処方され、*投与47日目に回復、退院した。入院期間中の*投与43日目に被験者の申し出により試験が中止された。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

治験薬投与開始後の臨床検査結果、自覚症状ともに異常を認めず、一時的な細菌感染によるものであると考えられるため、治験薬との因果関係は考えにくい。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は投与開始後の Visit 3(4 週)の検査結果、及び有害事象発現時点での白血球数や CRP の値から、細菌感染であるとの治験責任医師等の判断が妥当であると考え、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

(2)　背部痛(症例報告書記載名：急性腰痛症)、発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(治療期治験薬投与開始 44 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：継続、転帰：回復、転帰日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(20 日間)、治験薬との因果関係：考えにくい

被験者識別コード：KRP114V-T301[redacted]
投与群：KRP-114V 50 mg
性別：女性、年齢：8[redacted] 歳
合併症：足部白癬、関節痛、筋痙縮、不眠症、加齢黄斑変性、白内障、リウマチ性多発筋痛、変形性脊椎症、骨粗鬆症、脂質異常症、胃食道逆流性疾患
併用薬：カルナクリン、カリーユニ、アイケア、ガチフロ、テルビナフィン塩酸塩、パスタロン、クレストール、リカルボン、レンドルミン D、ガスターD、ロキソニン、複合胃腸剤、総合感冒剤

他の有害事象：背部痛(症例報告書記載名：腰痛)、鼻咽頭炎

経過：

被験者は治療期治験薬投与開始 44 日目の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、足元不注意によりつまずいて転倒した。その際、痛みはさほどなく、外出可能であった。*投与53日目　、腰の痛みが強くなり、*投与54日目には腰痛及びそれに随伴する足の痛みが悪化し動けなくなったため、他院を受診し、入院となった。入院中は入院先の主治医の指示により治験薬の服用を中断した。*投与58日目に退院し、*投与58日目より治験薬の服用を再開した *投与63日目に Visit 4(8 週)検査のため来院し、回復が確認された。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

つまずいて転倒したことで発現した事象であるため、治験薬との因果関係は否定できる。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

被験者は、足元の不注意によりつまずいて転倒したとのことで、転倒の際にめまい・ふらつき

はなかったとのことである。また、被験者は発現時に一時中断していた治験薬投与を再開した状態で、事象は回復している。転倒の衝撃により生じた事象と考えられ、転倒は偶発的に発現していることから、本治験薬との因果関係は「否定できる」と判断する。

(3)　乳癌(症例報告書記載名：乳癌)、発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(治療期治験薬投与開始 40 日目)、重篤度：重篤である、重症度：重度、治験薬投与：継続、転帰：不変、転帰日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(54 日間)、治験薬との因果関係：確実になし

被験者識別コード：KRP114V-T301[redacted]
投与群：イミダフェナシン
性別：女性、年齢：4[redacted] 歳
合併症：う歯
併用薬：オーラ、ドキソルビシン塩酸塩、シクロホスファミド水和物

他の有害事象：無し

経過：
被験者は治療期治験薬投与開始 40 日目の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、他院にて乳癌検診を受け、しこりがあるとの指摘があり、乳癌の可能性があるため、穿刺により精査することとなった。*投与61日目 に検査結果が被験者へ伝えられ、乳癌(Stage IIA)と診断された。被験者は自己判断で *#61日 より治験薬の服用を中止した。治験責任医師等は、乳癌の治療に専念したいとの被験者からの申し出を受け、*#61日目 に当該被験者の試験を中止し、*投与67日目に中止時検査を実施した。*投与81日目、治療実施医療機関より病状及び治療方針に関する情報が寄せられ、術前化学療法を約 6 ヶ月実施後、手術を行い、放射線治療、ホルモン療法となる予定であるとのことであった。*投与93日目、治療に長期間を要すること、他院にて治療予定であることを被験者より聴取し、治験責任医師等は $^{*\#}_{93日}$ をもって転帰を不変とし、治験実施医療機関での治験としての追跡を終了することを判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
治療期治験薬投与開始後 2 箇月程度であり、事象の内容から試験参加前からの発現と考えられるため、時間的関係から関連なしと判断する。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
本事象は本治験薬投与により発現したとの報告であるが、投与開始から 1 箇月あまりでしこりが確認されるまでに成長したとは考えにくく、本治験薬投与開始前から存在していたと考えられることから、因果関係は「否定できる」と判断する。

(4)　結腸癌(症例報告書記載名：大腸癌)、発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(治療期治験薬投与開始 42 日目)、重篤度：重篤である、重症度：重度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：不明、転帰日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(119 日間)、治験薬との因果関係：考えにくい

被験者識別コード：KRP114V-T301[redacted]
投与群：プラセボ

*新薬承認情報提供時に置き換えた。
投与日数

性別：女性、年齢：6[redacted] 歳
合併症：爪真菌症、便秘、脂質異常症
併用薬：ルリコン：液、ジョサマイシン、ゲンタシン

他の有害事象：爪囲炎、皮膚肉芽種、口内乾燥

経過：
被験者は治療期治験薬投与開始 42 日目の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、他院にて検査の結果、結腸癌と診断され、*投与57日目より入院予定となった。*投与48日目、被験者の申し出により試験が中止された。以降、繰り返し連絡を試みるも、 *投与160日目 の電話にて被験者より有害事象に関する情報提供を拒否されたため、これを最後に治験責任医師等は追跡不可能と判断し、*#160日 をもって転帰不明となった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
結腸癌が治験薬服薬開始後 8 週間で発生したとは、時間的経過の関係上考えにくい。従って治験薬との因果関係はなしと考える。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
本事象は本治験薬投与後に発現したとの報告であるが、投与開始後に発現し、1 箇月あまりで診断可能になるまで成長するとは考えにくく、時間的に本治験薬が原因と考えられないことから、因果関係は「否定できる」と判断する。

(5) 急性骨髄性白血病(症例報告書記載名：急性骨髄性白血病)、発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(治療期治験薬投与開始 69 日目)、重篤度：重篤である、重症度：重度、治験薬投与：中止、転帰：不変、転帰日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(100 日間)、治験薬との因果関係：考えにくい

被験者識別コード：KRP114V-T301[redacted]
投与群：プラセボ
性別：女性、年齢：4[redacted] 歳
合併症：無し
併用薬：キロサイド、イダマイシン、ソル・メドロール、ノバントロン、デキサート、ダウノマイシン、メソトレキセート、プレドニン〔水溶性〕、アクラシノン

他の有害事象：無し

経過：
被験者は治療期治験薬投与開始 69 日目の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、発熱が改善しないため他院の大学病院血液内科を受診し、血液検査の結果、急性骨髄性白血病と診断され、*#71日目 に大学病院へ入院となった。治験責任医師等は本事象の治療を優先するため試験の中止を判断した。被験者は急性骨髄性白血病治療のための化学療法を継続して実施し、治験責任医師等は*投与168日目 転帰を未回復として試験としての追跡調査の終了を判断した。なお、被験者は 8 週規定来院日の*投与57日目 より治験薬の服用を中止していた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。
投与日数

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
急性骨髄性白血病は原因不明で発症するものであり、本剤が抗癌剤などの骨髄抑制を有するものではないこと、類薬も骨髄抑制を有するものではなく、事象報告はされていない。これらの理由により治験薬との因果関係は「考えにくい」と判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
本事象は本治験薬投与開始から約 2 箇月で発現している。白血病の発症リスクを増大させるものに、放射線やベンゼン等の化学物質、抗がん剤などが知られているが、本治験薬は該当していない。また、本治験薬のがん原性試験は実施中であるが、遺伝毒性試験の結果から遺伝毒性は認められておらず、各種毒性試験の無毒性量からも、本剤の 2 箇月投与により本事象が発現するとは考え難い。以上より、因果関係は「否定できる」と判断した。

(6)　浮動性めまい(症例報告書記載名：浮動性めまい)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治療期治験薬投与開始 71 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：休薬、転帰：回復、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(33 日間)、治験薬との因果関係：確実になし
高血圧(症例報告書記載名：高血圧)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治療期治験薬投与開始 71 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：休薬、転帰：回復、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(33 日間)、治験薬との因果関係：確実になし

被験者識別コード：KRP114V-T301[redacted]
投与群：プラセボ
性別：女性、年齢：7[redacted]歳
合併症：網膜変性、高眼圧症、便秘、歯周病、骨粗鬆症
併用薬：ワンアルファ、ベネット、メチコバール、アダプチノール、レスキュラ、酸化マグネシウム、葛根湯、インフルエンザ HA ワクチン、アジャスト A、KN3 号、ソルアセト F

他の有害事象：無し

経過：
被験者は 1 泊 2 日のバス旅行から帰宅した翌日の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治療治験薬投与開始 71 日目)に、カラオケ中にふらつきを感じ、その後自力で立ち上がることができず救急搬送され、救急車内での血圧は 218/106 mmHg であった。搬送後には 185/87 mmHg に低下していたが、精査のため検査入院となった。入院中の加療は輸液であり、頭部 MRI、心エコー、頸部エコー、耳鼻科診察を実施したが異常所見は認められず、症状の軽快をもって*投与80日目に退院した。*#81日目 に Visit5(12 週)検査のため来院し、血圧は 107/75 mmHg であり、自覚症状もなかった。*投与103日目
に安全性検査のために来院し、残尿量検査、心電図検査に異常所見は認められず、血圧は 111/66 mmHg であり、その他の異常所見も認められなかったことから、治験責任医師等は両事象ともに $^{*\#}_{103日}$ をもって回復と判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
本事象は治験薬服用開始後 8 週間以上経過した後に発症しており時間的関係、及び前日までの遠方への長距離バスによる移動で疲労していた旨を被験者より聴取したことから、治験薬との因果関係はなしと判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。
投与日数

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は本治験薬投与開始後に発現したとの報告であるが、本事象発現前日に 1 泊 2 日の旅行で長距離バスに長時間乗車し疲労していたところでカラオケをしており、その最中に本事象を発現している。また、病院に搬送後には既に血圧は下がり始めている。以上により、被験者は高齢者でもあり、疲労により本事象を発現したものと考えられることから因果関係は「否定できる」と判断する。

2.7.6.2.19　国内長期投与試験(T302 試験)

(5.3.5.2-1)

2.7.6.2.19.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-135 に示した。

表 2.7.6.2-135　試験方法の概略(T302 試験)

項目	内容	
試験の標題	KRP-114V 長期投与試験 －過活動膀胱患者を対象とした KRP-114V の長期投与の安全性及び有効性を検討するための非盲検非対照試験－	
試験期間	2015 年 3 月～2016 年 6 月	
開発のフェーズ	第 III 相	
目的	過活動膀胱(OAB)患者を対象にビベグロン 50 mg(100 mg への増量可能)を長期(52 週間)投与した際の安全性及び有効性を検討する。	
試験方法	デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験 対象：過活動膀胱患者(日本人) 文書同意取得後、Visit 1(−1 週)の選択基準を満たし除外基準に抵触しない被験者について仮登録を行った。1 週間(被験者の都合等により、3 週間まで延長可能)の観察期の後、Visit 2(0 週)の選択基準を満たし除外基準に抵触しない被験者は治療期へ移行させ(1 次登録)、ビベグロンを 1 日 1 回 50 mg の用量で経口投与した。8 週間投与した後、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、治験薬を増量し、1 日 1 回 100 mg の用量で 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 の用量でさらに 44 週間経口投与した。なお、投与量を増量した場合、有害事象等の特別な理由がない限り原則として試験終了まで減量は行わないものとした。 試験期間は Visit 1(−1 週)から Visit 8(52 週)までとした。	
被験者数(計画時)	160 例	
主な 組み入れ基準	年齢 20 歳以上であり、Visit 1 の 6 箇月以上前から OAB の症状を有する、日本人女性又は男性患者。また、Visit 2 開始時に、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	
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	ビベグロン錠 50 mg 1 錠(通常用量：50 mg/日)又は 2 錠(増量時用量：100 mg/日)を 1 日 1 回、朝食後に経口投与	S[redacted]0801
評価項目	有効性： 排尿日誌及び各質問票に記載されている以下の情報に基づいた 0 週及び 8 週(増量例のみ)から各評価時点への変化量	

	(1) 1 日平均排尿回数 (2) 1 日平均尿意切迫感回数 (3) 1 日平均切迫性尿失禁回数 (4) 1 日平均尿失禁回数 (5) 夜間平均排尿回数 (6) 平均 1 回排尿量 (7) キング健康調査票による quality of life (QOL)のドメインスコア (8) Patient global impression (PGI)による自覚的改善度 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、残尿量
統計手法	有効性： (1) 排尿パラメータ 集団全体、治験薬用量維持例及び治験薬増量例の別に、排尿パラメータの各評価時期の算出値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。あわせて、longitudinal data analysis model (LDA)法を用いて、ベースラインからの変化量の最小二乗平均及び両側 95%信頼区間の推定、並びに変化量 0 を帰無仮説とする 1 標本検定を行った。 (2) 排尿パラメータの正常化割合 集団全体、治験薬用量維持例及び治験薬増量例の別に、各評価時期の排尿パラメータの正常化割合及びその両側 95%信頼区間を算出した。 (3) キング健康調査票 QOL ドメインスコア 集団全体、治験薬用量維持例及び治験薬増量例の別に、各評価時期の算出値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。あわせて、LDA 法を用いて、ベースラインからの変化量の最小二乗平均及び両側 95%信頼区間の推定、並びに変化量 0 を帰無仮説とする 1 標本検定を行った。 (4) PGI による自覚的改善度 集団全体、治験薬用量維持例及び治験薬増量例の別に、PGI スコアの頻度集計及び要約統計量の算出を行った。PGI による自覚的改善度の有効改善割合及びその両側 95%信頼区間、並びに著効改善割合及びその両側 95%信頼区間を算出した。 安全性： 有害事象の発現件数、発現被験者数、発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)、バイタルサイン及び残尿量は要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は検査所見を集計した。

2.7.6.2.19.2　試験成績

2.7.6.2.19.2.1　被験者の内訳

本試験では 1 次登録された被験者 169 例全例に治験薬が投与された。治験薬が投与された被験者(治験薬用量維持例 118 例、治験薬増量例 51 例)のうち試験を完了した被験者は治験薬用量維持例 102 例(86.4%)、治験薬増量例 48 例(94.1%)であり、試験を中止した被験者は治験薬用量維持例 16 例(13.6%)、治験薬増量例 3 例(5.9%)であった。中止理由の内訳は、「被験者の申し出」が 11 例(治験薬用量維持例 8 例、治験薬増量例 3 例)と最も多く、次いで「安全性に対する配慮」が 5 例(治

験薬用量維持例 5 例、治験薬増量例 0 例)、「その他」が 3 例(治験薬用量維持例 3 例、治験薬増量例 0 例)であった(表 2.7.6.2-136)。治験薬増量例のうち、増量後に減量した被験者は 2 例であった[治験総括報告書(5.3.5.2-1)]。

本試験では、1 次登録された後に、他の試験(KRP114V-T301 試験)に重複登録された被験者が 2 例認められた。治験依頼者は、当該被験者の重複登録された理由及び状況に関わらず、その被験者のすべてのデータに関して信頼性が保証できないと判断し、有効性及び安全性のすべての解析から除外した。なお、重複登録された 2 例とも、試験期間中での有害事象の報告はなかった。また、重複登録に伴うビベグロンの過量投与は認められなかった[治験総括報告書(5.3.5.2-1)]。

表 2.7.6.2-136　試験中止に至った理由(T302 試験)

分類	治験薬用量維持例		治験薬増量例	
治験薬投与被験者数	118		51	
完了被験者数 (%)	102	(86.4)	48	(94.1)
中止被験者数 (%)	16	(13.6)	3	(5.9)
安全性に対する配慮	5		0	
治験対象として不適	0		0	
被験者の来院なし	0		0	
被験者の申し出	8		3	
被験者の妊娠	0		0	
その他	3		0	

(%) = (該当被験者数 ÷ 治験薬投与被験者数) × 100
(5.3.5.2-1　表 10.1-1 より)

2.7.6.2.19.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2-137 に示した。

表 2.7.6.2-137　解析対象集団の内訳(T302 試験)

	全体 N = 169	治験薬用量維持例 N = 118	治験薬増量例 N = 51
FAS	166	115	51
安全性解析対象集団	167	116	51

N：治験薬投与被験者数
(5.3.5.2-1　図 10.1-1、図 11.1-1、図 12.1-1 を基に作表)

2.7.6.2.19.2.3　人口統計学的及び他の基準との特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-138(安全性解析対象集団)に示した。

被験者のうち女性の割合は、集団全体で 88.0%(147/167 例)、治験薬用量維持例で 87.9%(102/116 例)、治験薬増量例で 88.2%(45/51 例)であった。年齢の平均値は、集団全体で 60.7 歳、治験薬用量維持例で 61.6 歳、治験薬増量例で 58.7 歳であった。OAB 罹病期間の平均値は、集団全体で 69.3 箇月、治験薬用量維持例で 64.1 箇月、治験薬増量例で 81.1 箇月であった。

表 2.7.6.2-138　人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)(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	
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 より)

2.7.6.2.19.2.4　有効性の結果

2.7.6.2.19.2.4.1　排尿パラメータ

有効性の解析は full analysis set(FAS)で実施した。

排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図(LDA)を図 2.7.6.2-16、排尿パラメータの変化量の経時的推移(LDA)を表 2.7.6.2-139 (0 週からの変化量)及び表 2.7.6.2-140 (8 週からの変化量)に示した。

1 日平均排尿回数の平均値は集団全体、治験薬用量維持例及び治験薬増量例のいずれも 0 週と比べて 4 週時から有意に減少し、52 週時まで維持された。他の排尿パラメータ{1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数[0 週が 0 でない被験者、Visit 2(0 週)の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1 回以上の被験者(OAB wet の被験者)]、1 日平均尿失禁回数[0 週が 0 でない被験者、OAB wet の被験者]、夜間平均排尿回数[0 週が 0 でない被験者、0 週が 1 以上の被験者、0 週が 2 以上の被験者]}の平均値についても、1 日平均排尿回数と同様の推移を示した。平均 1 回排尿量の平均値は集団全体、治験薬用量維持例及び治験薬増量例のいずれも 0 週と比べて 4 週時より有意に増加し、52 週時まで維持された(図 2.7.6.2-16、表 2.7.6.2-139)。

各排尿パラメータの 0 週から 52 週時までの変化量は以下のとおりであった。

52 週時の 1 日平均排尿回数の 0 週からの変化量の最小二乗平均(Lsmean)[95%信頼区間(95%CI)、p 値]は集団全体で−2.85 回(−3.26 回～−2.43 回、$p < 0.0001$)、治験薬用量維持例で−2.71 回(−3.21 回～−2.21 回、$p < 0.0001$)、治験薬増量例で−3.16 回(−3.90 回～−2.41 回、$p < 0.0001$)であった。

52 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の 0 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は集団全体で−3.07 回(−3.50 回～−2.64 回、$p < 0.0001$)、治験薬用量維持例で−2.91 回(−3.43 回～−2.39 回、$p < 0.0001$)、治験薬増量例で−3.42 回(−4.20 回～−2.65 回、$p < 0.0001$)であった。

52 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数(0 週が 0 でない被験者)の 0 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は集団全体で−1.79 回(−2.07 回～−1.51 回、$p < 0.0001$)、治験薬用量維持例で−1.55 回(−1.88 回～−1.22 回、$p < 0.0001$)、治験薬増量例で−2.29 回(−2.76 回～−1.81 回、$p < 0.0001$)であった。

52 週時の 1 日平均尿失禁回数(0 週が 0 でない被験者)の 0 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は集団全体で−1.87 回(−2.16 回～−1.58 回、$p < 0.0001$)、治験薬用量維持例で−1.61 回(−1.97 回～−1.26 回、$p < 0.0001$)、治験薬増量例で−2.39 回(−2.90 回～−1.89 回、$p < 0.0001$)であった。

52 週時の夜間平均排尿回数(0 週が 0 でない被験者)の 0 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は集団全体で−0.73 回(−0.87 回～−0.59 回、$p < 0.0001$)、治験薬用量維持例で−0.71 回(−0.88 回～−0.54 回、$p < 0.0001$)、治験薬増量例で−0.78 回(−1.04 回～−0.53 回、$p < 0.0001$)であった。

52 週時の平均 1 回排尿量の 0 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は集団全体で 47.18 mL(39.86～54.51 mL、$p < 0.0001$)、治験薬用量維持例で 50.51 mL(41.66～59.36 mL、$p < 0.0001$)、治験薬増量例で 39.54 mL(26.58～52.50 mL、$p < 0.0001$)であった。

治験薬増量例では、1 日平均排尿回数の平均値は増量前の 8 週時と比べて 12 週時に有意な減少が認められ、52 週時まで維持された。他の排尿パラメータ[1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数(0 週が 0 でない被験者、OAB wet の被験者)、1 日平均尿失禁回数(0 週が 0 でない被験者、OAB wet の被験者)、夜間平均排尿回数(0 週が 0 でない被験者、0 週が 1 以上の被験者、0 週が 2 以上の被験者)]の平均値についても、1 日平均排尿回数と同様の推移を示した。治験薬増量例の平均 1 回排尿量の平均値は増量前の 8 週時と比べて 12 週時に有意な増加が認められ、52 週時まで維持された(表 2.7.6.2-140)。

治験薬増量例における各排尿パラメータの 8 週から 52 週時までの変化量は以下のとおりであった。

52 週時の 1 日平均排尿回数の 8 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は−1.31 回(−1.80 回～−0.82 回、p < 0.0001)であった。

52 週時の 1 日平均尿意切迫感回数の 8 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は−1.23 回(−1.67 回～−0.80 回、p < 0.0001)であった。

52 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数(0 週が 0 でない被験者)の 8 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は−0.80 回(−1.05 回～−0.54 回、p < 0.0001)であった。

52 週時の 1 日平均尿失禁回数(0 週が 0 でない被験者)の 8 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は−0.81 回(−1.09 回～−0.54 回、p < 0.0001)であった。

52 週時の夜間平均排尿回数(0 週が 0 でない被験者)の 8 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は−0.37 回(−0.56 回～−0.17 回、p = 0.0004)であった。

52 週時の平均 1 回排尿量の 8 週からの変化量の Lsmean(95%CI、p 値)は 20.91 mL(9.38～32.45 mL、p = 0.0005)であった。

図 2.7.6.2-16　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図(LDA)(T302 試験)(1/5)

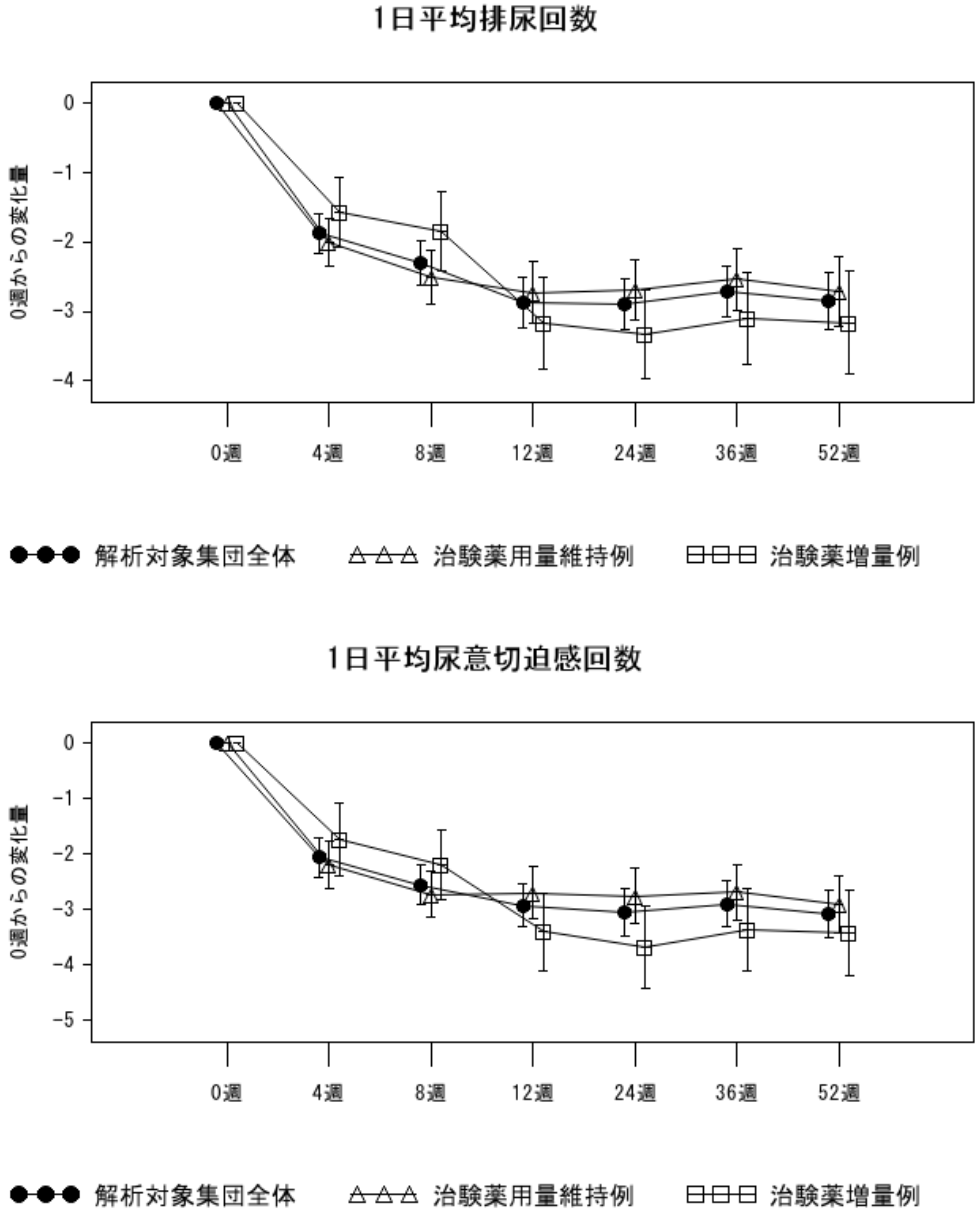
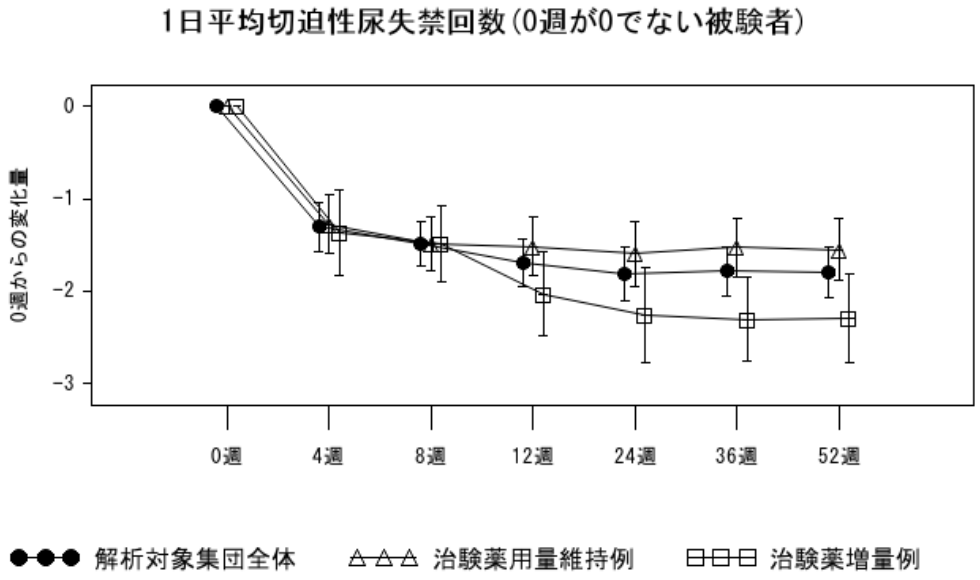


図 2.7.6.2-16　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図(LDA)(T302 試験)(2/5)



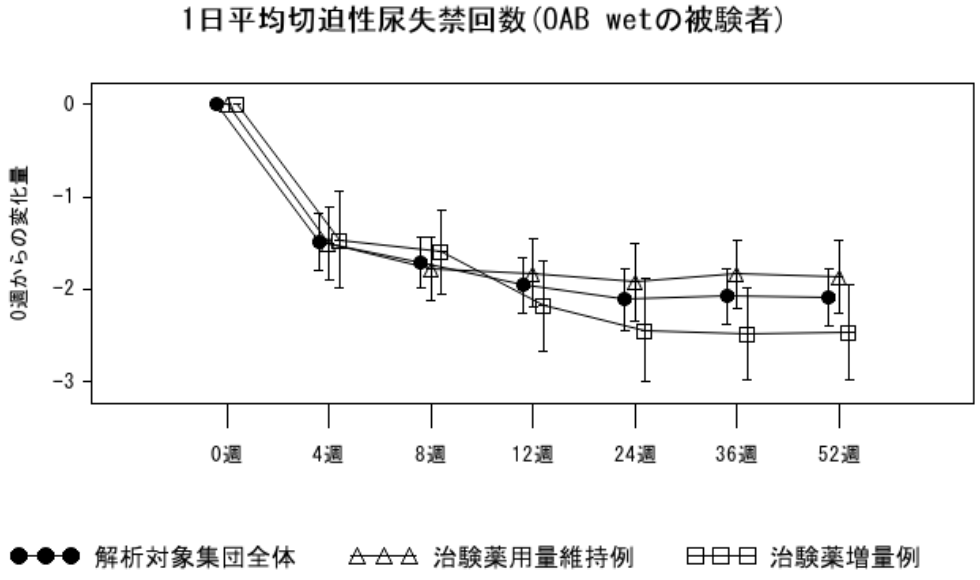
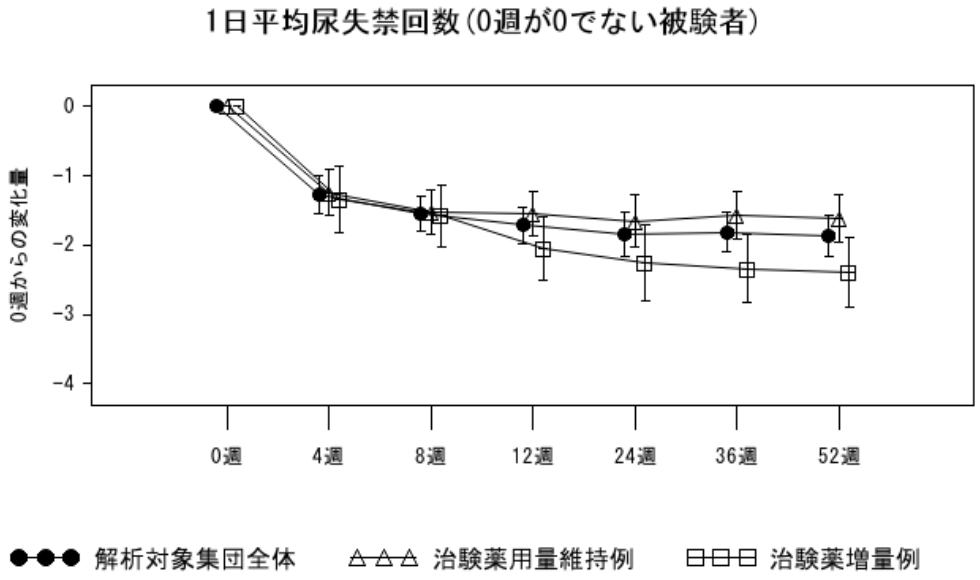


図 2.7.6.2-16　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図(LDA)(T302 試験)(3/5)



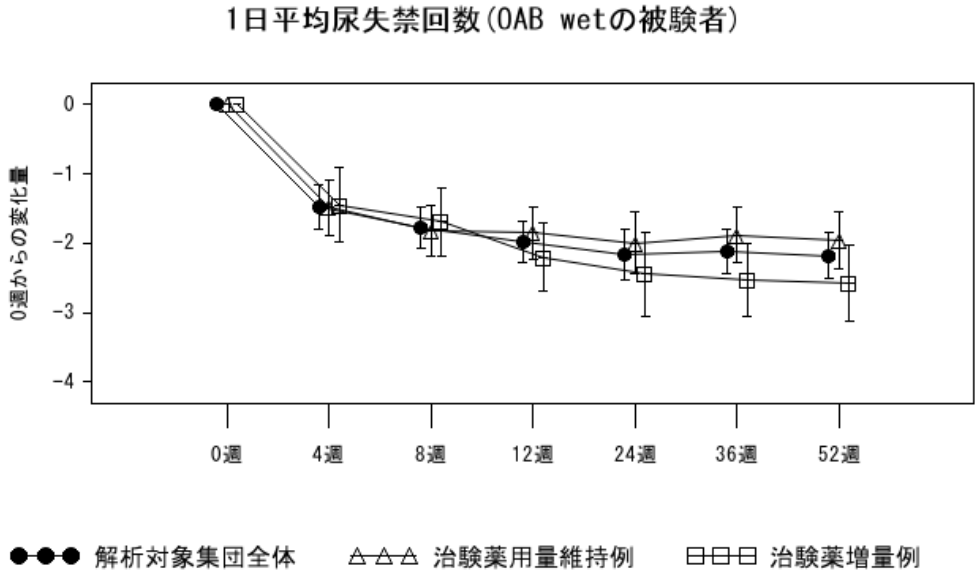
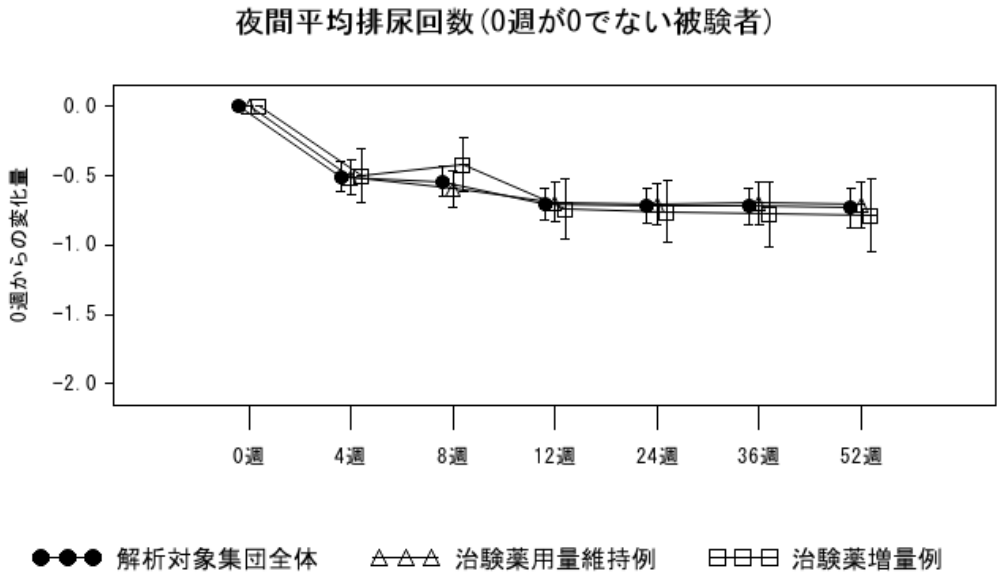


図 2.7.6.2-16　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図(LDA)(T302 試験)(4/5)



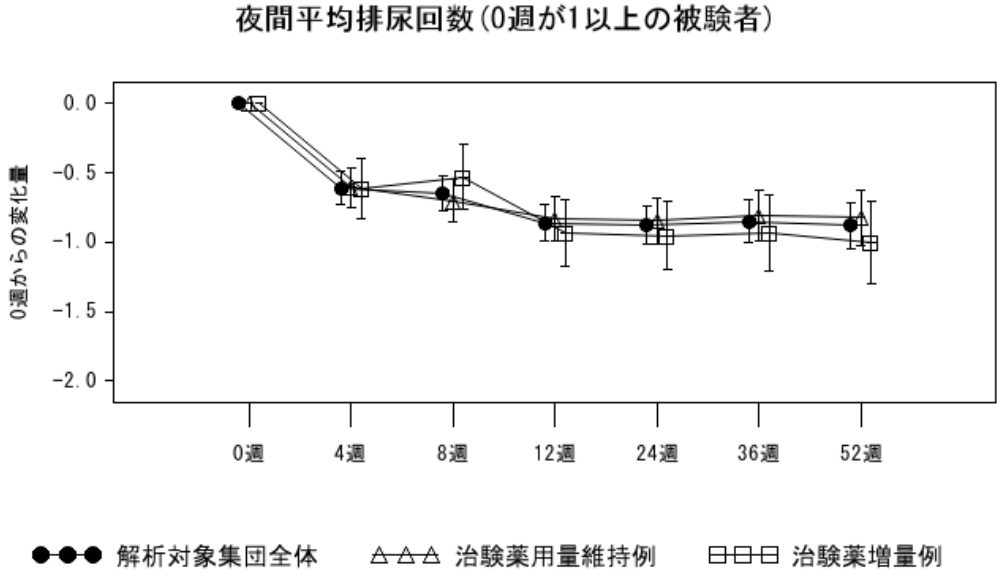
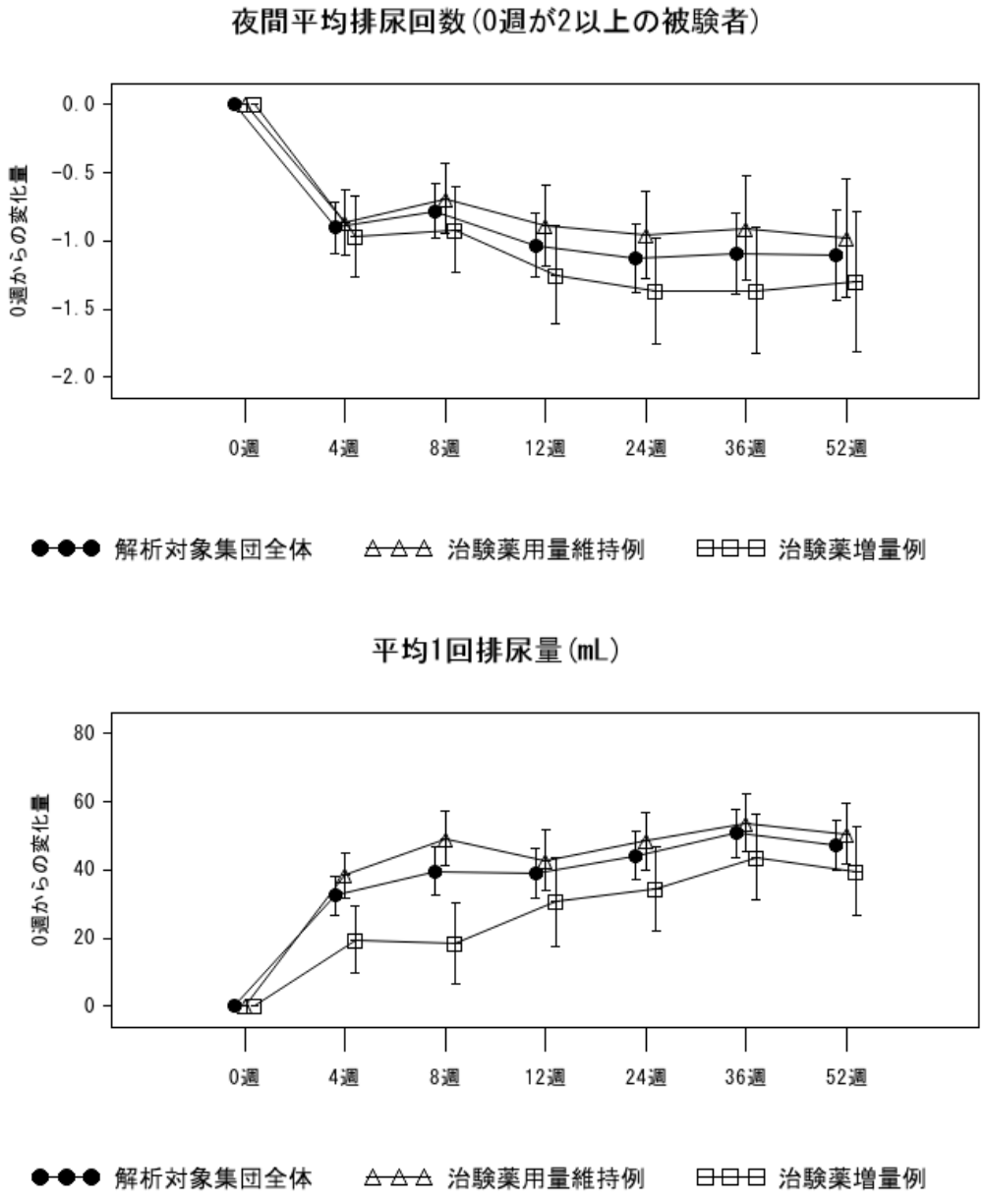


図 2.7.6.2-16　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の推移図(LDA)(T302 試験)(5/5)



Lsmean(LDA) ± 95%CI

(5.3.5.2-1　図 11.4-1 より)

表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(1/10)

項目	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
1日平均排尿回数(回)	解析対象集団全体	0週	166	11.29	2.47	---	---	---	---	---	---
		4週	165	9.42	2.58	-1.67	-1.88	1.85	-1.87	(-2.16, -1.59)	0.0000
		8週	161	9.02	2.61	-2.33	-2.29	2.10	-2.31	(-2.63, -1.98)	0.0000
		12週	158	8.45	2.43	-3.00	-2.85	2.41	-2.87	(-3.24, -2.50)	0.0000
		24週	155	8.43	2.26	-2.67	-2.90	2.33	-2.89	(-3.25, -2.53)	0.0000
		36週	153	8.63	2.30	-2.67	-2.73	2.41	-2.71	(-3.08, -2.34)	0.0000
		52週	150	8.49	2.56	-2.67	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	114	8.61	2.19	-2.17	-2.01	1.68	-2.01	(-2.35, -1.67)	0.0000
		8週	110	8.13	2.25	-2.67	-2.50	1.95	-2.52	(-2.90, -2.13)	0.0000
		12週	107	7.89	2.31	-3.00	-2.70	2.09	-2.73	(-3.18, -2.28)	0.0000
		24週	105	7.95	2.12	-2.67	-2.66	2.06	-2.69	(-3.12, -2.26)	0.0000
		36週	105	8.11	2.04	-2.33	-2.50	2.04	-2.53	(-2.98, -2.08)	0.0000
		52週	102	7.92	2.45	-2.33	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	51	11.22	2.48	-1.33	-1.57	2.17	-1.57	(-2.08, -1.06)	0.0000
		8週	51	10.93	2.29	-1.67	-1.85	2.35	-1.85	(-2.42, -1.28)	0.0000
		12週	51	9.61	2.28	-3.00	-3.17	2.97	-3.17	(-3.83, -2.51)	0.0000
		24週	50	9.45	2.21	-3.17	-3.41	2.76	-3.33	(-3.97, -2.69)	0.0000
		36週	48	9.76	2.46	-3.17	-3.24	3.04	-3.11	(-3.77, -2.45)	0.0000
		52週	48	9.71	2.37	-2.67	-3.30	2.99	-3.16	(-3.90, -2.41)	0.0000

表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(2/10)

項目	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
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	---	---	---	---	---	---
		4週	165	2.29	2.42	-1.67	-2.05	2.34	-2.05	(-2.41, -1.69)	0.0000
		8週	161	1.83	2.34	-2.00	-2.58	2.32	-2.55	(-2.91, -2.20)	0.0000
		12週	158	1.44	2.02	-2.33	-2.95	2.59	-2.92	(-3.32, -2.53)	0.0000
		24週	155	1.33	1.94	-2.33	-3.11	2.76	-3.05	(-3.47, -2.63)	0.0000
		36週	153	1.46	2.06	-2.33	-2.95	2.74	-2.90	(-3.31, -2.48)	0.0000
		52週	150	1.24	1.82	-2.67	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	114	1.60	1.79	-1.67	-2.20	2.38	-2.19	(-2.62, -1.76)	0.0000
		8週	110	1.12	1.45	-2.00	-2.76	2.39	-2.72	(-3.14, -2.29)	0.0000
		12週	107	1.09	1.63	-2.00	-2.73	2.43	-2.70	(-3.17, -2.23)	0.0000
		24週	105	1.06	1.73	-2.00	-2.80	2.61	-2.75	(-3.25, -2.25)	0.0000
		36週	105	1.12	1.62	-2.00	-2.74	2.54	-2.68	(-3.18, -2.18)	0.0000
		52週	102	0.82	1.16	-2.33	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	51	3.83	2.90	-1.00	-1.73	2.23	-1.73	(-2.38, -1.09)	0.0000
		8週	51	3.37	3.07	-2.00	-2.19	2.13	-2.19	(-2.82, -1.55)	0.0000
		12週	51	2.16	2.51	-2.67	-3.40	2.86	-3.40	(-4.10, -2.70)	0.0000
		24週	50	1.91	2.23	-3.17	-3.74	2.99	-3.69	(-4.43, -2.94)	0.0000
		36週	48	2.20	2.67	-3.00	-3.43	3.11	-3.36	(-4.10, -2.62)	0.0000
		52週	48	2.14	2.53	-3.00	-3.49	3.21	-3.42	(-4.20, -2.65)	0.0000

表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(3/10)

項目	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
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	---	---	---	---	---	---
		4週	138	0.82	1.17	-1.00	-1.30	1.56	-1.30	(-1.56, -1.04)	0.0000
		8週	136	0.64	1.25	-1.00	-1.50	1.41	-1.49	(-1.73, -1.25)	0.0000
		12週	133	0.42	1.01	-1.33	-1.69	1.55	-1.69	(-1.95, -1.43)	0.0000
		24週	132	0.30	0.62	-1.33	-1.81	1.75	-1.81	(-2.10, -1.52)	0.0000
		36週	130	0.31	0.71	-1.33	-1.76	1.56	-1.78	(-2.05, -1.52)	0.0000
		52週	127	0.30	0.65	-1.33	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	93	0.53	1.00	-1.00	-1.27	1.20	-1.27	(-1.59, -0.95)	0.0000
		8週	91	0.32	0.95	-1.00	-1.50	1.25	-1.49	(-1.78, -1.20)	0.0000
		12週	88	0.24	0.58	-1.00	-1.52	1.18	-1.51	(-1.83, -1.20)	0.0000
		24週	88	0.19	0.48	-1.00	-1.58	1.22	-1.59	(-1.95, -1.24)	0.0000
		36週	88	0.25	0.67	-1.00	-1.52	1.17	-1.53	(-1.84, -1.21)	0.0000
		52週	85	0.22	0.52	-1.00	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	45	1.42	1.28	-1.00	-1.36	2.13	-1.36	(-1.82, -0.90)	0.0000
		8週	45	1.30	1.50	-1.33	-1.49	1.71	-1.49	(-1.91, -1.07)	0.0000
		12週	45	0.76	1.49	-1.67	-2.03	2.06	-2.03	(-2.48, -1.58)	0.0000
		24週	44	0.54	0.78	-1.67	-2.29	2.43	-2.26	(-2.76, -1.75)	0.0000
		36週	42	0.45	0.78	-1.67	-2.27	2.08	-2.30	(-2.75, -1.85)	0.0000
		52週	42	0.45	0.84	-1.67	-2.27	2.16	-2.29	(-2.76, -1.81)	0.0000

表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(4/10)

項目	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
1日平均切迫性尿失禁回数(回)	解析対象集団全体	0週	113	2.49	1.94	---	---	---	---	---	---
		4週	113	1.00	1.23	-1.00	-1.49	1.67	-1.49	(-1.80, -1.18)	0.0000
		8週	112	0.78	1.34	-1.33	-1.71	1.47	-1.71	(-1.98, -1.44)	0.0000
		12週	109	0.50	1.10	-1.67	-1.96	1.58	-1.96	(-2.25, -1.66)	0.0000
		24週	108	0.36	0.67	-1.67	-2.11	1.79	-2.11	(-2.44, -1.78)	0.0000
(OAB wet の被験者)		36週	106	0.38	0.77	-1.67	-2.05	1.59	-2.07	(-2.37, -1.77)	0.0000
		52週	104	0.36	0.70	-1.67	-2.07	1.70	-2.08	(-2.40, -1.77)	0.0000
	治験薬用量維持例	0週	72	2.19	1.35	---	---	---	---	---	---
		4週	72	0.69	1.10	-1.33	-1.50	1.27	-1.50	(-1.89, -1.11)	0.0000
		8週	71	0.41	1.06	-1.33	-1.78	1.28	-1.78	(-2.12, -1.44)	0.0000
		12週	68	0.30	0.65	-1.33	-1.83	1.17	-1.82	(-2.19, -1.45)	0.0000
		24週	68	0.23	0.54	-1.67	-1.90	1.20	-1.92	(-2.34, -1.51)	0.0000
		36週	68	0.31	0.75	-1.50	-1.82	1.17	-1.83	(-2.20, -1.46)	0.0000
		52週	66	0.27	0.58	-1.67	-1.85	1.30	-1.87	(-2.26, -1.48)	0.0000
	治験薬増量例	0週	41	3.01	2.62	---	---	---	---	---	---
		4週	41	1.54	1.27	-1.00	-1.46	2.21	-1.46	(-1.98, -0.95)	0.0000
		8週	41	1.41	1.52	-1.33	-1.59	1.76	-1.59	(-2.05, -1.14)	0.0000
		12週	41	0.83	1.54	-1.67	-2.18	2.10	-2.18	(-2.67, -1.69)	0.0000
		24週	40	0.58	0.80	-1.83	-2.48	2.48	-2.44	(-2.99, -1.89)	0.0000
		36週	38	0.50	0.80	-1.67	-2.46	2.10	-2.48	(-2.97, -1.99)	0.0000
		52週	38	0.50	0.87	-1.67	-2.46	2.19	-2.46	(-2.98, -1.94)	0.0000

表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(5/10)

項目	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
1日平均尿失禁回数(回) (0週が0でない被験者)	解析対象集団全体	0週	138	2.24	2.03	---	---	---	---	---	---
		4週	138	0.96	1.31	-1.00	-1.28	1.61	-1.28	(-1.55, -1.01)	0.0000
		8週	136	0.71	1.32	-1.00	-1.55	1.51	-1.54	(-1.79, -1.29)	0.0000
		12週	133	0.49	1.14	-1.33	-1.73	1.56	-1.71	(-1.98, -1.45)	0.0000
		24週	132	0.37	0.75	-1.33	-1.86	1.89	-1.85	(-2.17, -1.53)	0.0000
		36週	130	0.39	0.79	-1.33	-1.80	1.69	-1.82	(-2.11, -1.53)	0.0000
		52週	127	0.34	0.71	-1.33	-1.85	1.76	-1.87	(-2.16, -1.58)	0.0000
	治験薬用量維持例	0週	93	1.91	1.55	---	---	---	---	---	---
		4週	93	0.66	1.16	-1.00	-1.25	1.32	-1.25	(-1.58, -0.92)	0.0000
		8週	91	0.39	1.07	-1.00	-1.53	1.38	-1.52	(-1.83, -1.21)	0.0000
		12週	88	0.29	0.71	-1.00	-1.56	1.32	-1.54	(-1.86, -1.22)	0.0000
		24週	88	0.21	0.54	-1.00	-1.64	1.38	-1.65	(-2.03, -1.27)	0.0000
		36週	88	0.30	0.72	-1.00	-1.55	1.36	-1.56	(-1.91, -1.22)	0.0000
		52週	85	0.25	0.58	-1.00	-1.59	1.44	-1.61	(-1.97, -1.26)	0.0000
	治験薬増量例	0週	45	2.94	2.66	---	---	---	---	---	---
		4週	45	1.59	1.40	-1.00	-1.35	2.10	-1.35	(-1.82, -0.87)	0.0000
		8週	45	1.36	1.53	-1.00	-1.58	1.76	-1.58	(-2.02, -1.13)	0.0000
		12週	45	0.89	1.63	-1.67	-2.05	1.93	-2.05	(-2.51, -1.60)	0.0000
		24週	44	0.69	0.99	-1.67	-2.30	2.60	-2.26	(-2.81, -1.71)	0.0000
		36週	42	0.57	0.88	-1.67	-2.32	2.16	-2.34	(-2.83, -1.85)	0.0000
		52週	42	0.50	0.91	-1.67	-2.39	2.19	-2.39	(-2.90, -1.89)	0.0000

表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(6/10)

項目	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
1日平均尿失禁回数(回)	解析対象集団全体	0週	113	2.63	2.05	---	---	---	---	---	---
		4週	113	1.16	1.37	-1.00	-1.47	1.72	-1.47	(-1.79, -1.15)	0.0000
		8週	112	0.86	1.41	-1.33	-1.78	1.57	-1.78	(-2.07, -1.49)	0.0000
		12週	109	0.60	1.24	-1.67	-2.00	1.59	-1.99	(-2.28, -1.69)	0.0000
(OAB wet の被験者)		24週	108	0.44	0.81	-1.67	-2.17	1.96	-2.16	(-2.52, -1.80)	0.0000
		36週	106	0.47	0.85	-1.67	-2.10	1.73	-2.12	(-2.44, -1.80)	0.0000
		52週	104	0.40	0.77	-1.67	-2.16	1.80	-2.18	(-2.52, -1.85)	0.0000
	治験薬用量維持例	0週	72	2.32	1.53	---	---	---	---	---	---
		4週	72	0.83	1.26	-1.00	-1.49	1.41	-1.49	(-1.89, -1.08)	0.0000
		8週	71	0.49	1.20	-1.33	-1.84	1.42	-1.83	(-2.20, -1.46)	0.0000
		12週	68	0.37	0.79	-1.33	-1.88	1.33	-1.85	(-2.23, -1.48)	0.0000
		24週	68	0.26	0.59	-1.67	-1.99	1.38	-2.00	(-2.45, -1.54)	0.0000
		36週	68	0.38	0.80	-1.50	-1.87	1.39	-1.88	(-2.29, -1.48)	0.0000
		52週	66	0.31	0.65	-1.50	-1.92	1.48	-1.95	(-2.37, -1.54)	0.0000
	治験薬増量例	0週	41	3.18	2.66	---	---	---	---	---	---
		4週	41	1.73	1.39	-1.00	-1.45	2.18	-1.45	(-1.98, -0.91)	0.0000
		8週	41	1.49	1.54	-1.33	-1.69	1.81	-1.69	(-2.18, -1.21)	0.0000
		12週	41	0.98	1.69	-1.67	-2.20	1.95	-2.20	(-2.70, -1.71)	0.0000
		24週	40	0.75	1.02	-2.00	-2.48	2.66	-2.44	(-3.04, -1.84)	0.0000
		36週	38	0.63	0.91	-1.83	-2.51	2.18	-2.52	(-3.06, -1.99)	0.0000
		52週	38	0.55	0.94	-2.17	-2.59	2.21	-2.58	(-3.13, -2.03)	0.0000

表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(7/10)

項目	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
夜間平均排尿回数(回/日) (0週が0でない被験者)	解析対象集団全体	0週	146	1.58	0.95	---	---	---	---	---	---
		4週	145	1.08	0.89	-0.67	-0.51	0.64	-0.51	(-0.61, -0.40)	0.0000
		8週	141	1.04	0.96	-0.33	-0.54	0.66	-0.54	(-0.65, -0.43)	0.0000
		12週	138	0.85	0.83	-0.67	-0.71	0.72	-0.71	(-0.82, -0.59)	0.0000
		24週	135	0.84	0.83	-0.67	-0.72	0.75	-0.72	(-0.84, -0.60)	0.0000
		36週	133	0.84	0.88	-0.67	-0.71	0.77	-0.72	(-0.85, -0.59)	0.0000
		52週	130	0.83	0.95	-0.67	-0.72	0.84	-0.73	(-0.87, -0.59)	0.0000
	治験薬用量維持例	0週	103	1.50	0.91	---	---	---	---	---	---
		4週	102	0.99	0.92	-0.67	-0.51	0.63	-0.51	(-0.63, -0.38)	0.0000
		8週	98	0.89	0.97	-0.67	-0.59	0.56	-0.59	(-0.73, -0.46)	0.0000
		12週	95	0.76	0.87	-0.67	-0.69	0.62	-0.69	(-0.83, -0.55)	0.0000
		24週	93	0.75	0.85	-0.67	-0.70	0.63	-0.70	(-0.85, -0.55)	0.0000
		36週	93	0.76	0.90	-0.67	-0.68	0.67	-0.69	(-0.85, -0.54)	0.0000
		52週	90	0.74	1.01	-0.67	-0.68	0.81	-0.71	(-0.88, -0.54)	0.0000
	治験薬増量例	0週	43	1.78	1.02	---	---	---	---	---	---
		4週	43	1.29	0.79	-0.33	-0.50	0.68	-0.50	(-0.69, -0.30)	0.0000
		8週	43	1.36	0.88	-0.33	-0.42	0.85	-0.42	(-0.62, -0.22)	0.0001
		12週	43	1.05	0.71	-0.67	-0.74	0.92	-0.74	(-0.95, -0.52)	0.0000
		24週	42	1.04	0.76	-0.67	-0.78	0.97	-0.76	(-0.98, -0.53)	0.0000
		36週	40	1.03	0.81	-0.50	-0.78	0.98	-0.78	(-1.01, -0.54)	0.0000
		52週	40	1.02	0.81	-0.67	-0.79	0.92	-0.78	(-1.04, -0.53)	0.0000

表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(8/10)

項目	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
夜間平均排尿回数(回/日) (0週が1以上の被験者)	解析対象集団全体	0週	115	1.88	0.86	---	---	---	---	---	---
		4週	114	1.27	0.88	-0.67	-0.61	0.64	-0.61	(-0.73, -0.49)	0.0000
		8週	110	1.23	0.98	-0.67	-0.65	0.68	-0.65	(-0.78, -0.52)	0.0000
		12週	107	0.99	0.87	-1.00	-0.87	0.70	-0.86	(-0.99, -0.73)	0.0000
		24週	106	0.97	0.87	-0.67	-0.88	0.73	-0.88	(-1.02, -0.74)	0.0000
		36週	104	1.00	0.91	-0.67	-0.85	0.80	-0.85	(-1.00, -0.70)	0.0000
		52週	101	0.98	1.02	-1.00	-0.86	0.88	-0.88	(-1.05, -0.71)	0.0000
	治験薬用量維持例	0週	81	1.77	0.84	---	---	---	---	---	---
		4週	80	1.17	0.93	-0.67	-0.61	0.62	-0.61	(-0.75, -0.47)	0.0000
		8週	76	1.07	1.02	-0.67	-0.70	0.56	-0.70	(-0.85, -0.55)	0.0000
		12週	73	0.89	0.92	-1.00	-0.84	0.58	-0.83	(-0.99, -0.67)	0.0000
		24週	72	0.88	0.91	-0.67	-0.85	0.60	-0.84	(-1.01, -0.68)	0.0000
		36週	72	0.92	0.95	-0.83	-0.81	0.68	-0.81	(-0.99, -0.62)	0.0000
		52週	69	0.90	1.09	-1.00	-0.81	0.87	-0.82	(-1.02, -0.62)	0.0000
	治験薬増量例	0週	34	2.12	0.87	---	---	---	---	---	---
		4週	34	1.50	0.72	-0.67	-0.62	0.68	-0.62	(-0.83, -0.40)	0.0000
		8週	34	1.59	0.80	-0.33	-0.53	0.89	-0.53	(-0.76, -0.30)	0.0000
		12週	34	1.19	0.71	-0.83	-0.93	0.92	-0.93	(-1.17, -0.69)	0.0000
		24週	34	1.17	0.74	-0.67	-0.95	0.97	-0.95	(-1.20, -0.70)	0.0000
		36週	32	1.20	0.80	-0.67	-0.93	1.04	-0.93	(-1.21, -0.66)	0.0000
		52週	32	1.14	0.84	-1.00	-0.99	0.90	-1.00	(-1.30, -0.70)	0.0000

表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(9/10)

項目	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
夜間平均排尿回数(回/日) (0週が2以上の被験者)	解析対象集団全体	0週	51	2.65	0.70	---	---	---	---	---	---
		4週	51	1.75	0.97	-1.00	-0.90	0.66	-0.90	(-1.09, -0.72)	0.0000
		8週	50	1.87	0.93	-0.67	-0.78	0.71	-0.78	(-0.98, -0.58)	0.0000
		12週	48	1.57	0.86	-1.00	-1.05	0.83	-1.03	(-1.27, -0.80)	0.0000
		24週	47	1.48	0.96	-1.00	-1.14	0.89	-1.12	(-1.38, -0.87)	0.0000
		36週	46	1.53	1.05	-1.00	-1.09	1.04	-1.09	(-1.39, -0.80)	0.0000
		52週	44	1.55	1.22	-1.00	-1.08	1.15	-1.11	(-1.44, -0.77)	0.0000
	治験薬用量維持例	0週	31	2.65	0.69	---	---	---	---	---	---
		4週	31	1.78	1.09	-0.67	-0.86	0.72	-0.86	(-1.10, -0.62)	0.0000
		8週	30	1.96	1.03	-0.67	-0.69	0.67	-0.69	(-0.95, -0.43)	0.0000
		12週	28	1.69	0.98	-1.00	-0.90	0.74	-0.88	(-1.18, -0.59)	0.0000
		24週	27	1.62	1.04	-1.00	-0.98	0.76	-0.96	(-1.28, -0.63)	0.0000
		36週	27	1.67	1.09	-1.00	-0.93	0.92	-0.91	(-1.29, -0.53)	0.0000
		52週	25	1.65	1.43	-1.00	-0.96	1.26	-0.98	(-1.41, -0.55)	0.0000
	治験薬増量例	0週	20	2.65	0.73	---	---	---	---	---	---
		4週	20	1.68	0.78	-1.00	-0.97	0.57	-0.97	(-1.27, -0.67)	0.0000
		8週	20	1.73	0.76	-0.83	-0.92	0.76	-0.92	(-1.23, -0.60)	0.0000
		12週	20	1.40	0.64	-1.00	-1.25	0.92	-1.25	(-1.61, -0.89)	0.0000
		24週	20	1.28	0.83	-1.33	-1.37	1.01	-1.37	(-1.75, -0.98)	0.0000
		36週	19	1.33	0.99	-1.33	-1.32	1.18	-1.36	(-1.82, -0.90)	0.0000
		52週	19	1.40	0.89	-1.00	-1.25	0.99	-1.30	(-1.82, -0.78)	0.0000

表 2.7.6.2-139　排尿パラメータ(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(10/10)

項目	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
平均1回排尿量(mL)	解析対象集団全体	0週	166	148.92	43.16	---	---	---	---	---	---
		4週	165	181.24	60.22	26.81	32.49	36.68	32.50	(26.86, 38.14)	0.0000
		8週	161	187.88	68.33	29.10	39.58	45.37	39.65	(32.65, 46.64)	0.0000
		12週	158	188.10	65.94	35.23	39.55	47.56	39.18	(31.84, 46.52)	0.0000
		24週	155	193.38	68.54	38.47	44.80	45.52	44.26	(37.22, 51.29)	0.0000
		36週	153	199.05	67.77	42.43	51.26	46.06	50.83	(43.70, 57.96)	0.0000
		52週	150	195.46	66.78	38.54	47.90	46.84	47.18	(39.86, 54.51)	0.0000
	治験薬用量維持例	0週	115	154.25	42.31	---	---	---	---	---	---
		4週	114	192.38	58.85	35.36	38.33	36.19	38.35	(31.74, 44.95)	0.0000
		8週	110	202.87	71.10	43.64	49.30	49.31	49.20	(41.16, 57.25)	0.0000
		12週	107	197.92	71.26	37.92	43.83	50.93	42.85	(34.00, 51.70)	0.0000
		24週	105	203.16	73.69	41.66	49.56	47.88	48.58	(40.13, 57.04)	0.0000
		36週	105	208.30	71.33	42.79	54.70	48.85	53.85	(45.25, 62.46)	0.0000
		52週	102	204.83	70.04	43.32	51.39	49.27	50.51	(41.66, 59.36)	0.0000
	治験薬増量例	0週	51	136.91	43.06	---	---	---	---	---	---
		4週	51	156.33	56.14	15.07	19.42	34.68	19.42	(9.54, 29.30)	0.0002
		8週	51	155.54	48.59	17.83	18.62	25.12	18.62	(6.73, 30.51)	0.0023
		12週	51	167.50	47.42	31.57	30.58	38.48	30.58	(17.58, 43.59)	0.0000
		24週	50	172.84	51.00	32.13	34.78	38.67	34.32	(21.93, 46.72)	0.0000
		36週	48	178.80	54.62	39.16	43.73	38.66	43.78	(31.10, 56.46)	0.0000
		52週	48	175.57	54.79	34.32	40.49	40.70	39.54	(26.58, 52.50)	0.0000

(5.3.5.2-1　表 11.4-1 より)

表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(1/10)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	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	---	---	---	---	---	---
		4週	165	9.42	2.58	---	---	---	---	---	---
		8週	161	9.02	2.61	---	---	---	---	---	---
		12週	158	8.45	2.43	-0.67	-0.57	1.35	-0.56	(-0.78, -0.35)	0.0000
		24週	155	8.43	2.26	-0.67	-0.60	1.72	-0.58	(-0.85, -0.31)	0.0000
		36週	153	8.63	2.30	-0.33	-0.42	1.57	-0.40	(-0.65, -0.16)	0.0016
		52週	150	8.49	2.56	-0.33	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	114	8.61	2.19	---	---	---	---	---	---
		8週	110	8.13	2.25	---	---	---	---	---	---
		12週	107	7.89	2.31	0.00	-0.21	1.04	-0.21	(-0.45, 0.03)	0.0797
		24週	105	7.95	2.12	-0.33	-0.17	1.61	-0.17	(-0.48, 0.13)	0.2635
		36週	105	8.11	2.04	0.00	-0.01	1.43	-0.01	(-0.29, 0.26)	0.9174
		52週	102	7.92	2.45	0.00	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	51	11.22	2.48	---	---	---	---	---	---
		8週	51	10.93	2.29	---	---	---	---	---	---
		12週	51	9.61	2.28	-1.33	-1.32	1.60	-1.32	(-1.67, -0.97)	0.0000
		24週	50	9.45	2.21	-1.67	-1.49	1.61	-1.48	(-1.92, -1.03)	0.0000
		36週	48	9.76	2.46	-1.33	-1.32	1.49	-1.26	(-1.67, -0.85)	0.0000
		52週	48	9.71	2.37	-1.33	-1.37	1.71	-1.31	(-1.80, -0.82)	0.0000

表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(2/10)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
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	---	---	---	---	---	---
		4週	165	2.29	2.42	---	---	---	---	---	---
		8週	161	1.83	2.34	---	---	---	---	---	---
		12週	158	1.44	2.02	0.00	-0.37	1.43	-0.37	(-0.59, -0.15)	0.0014
		24週	155	1.33	1.94	0.00	-0.51	1.60	-0.49	(-0.74, -0.24)	0.0001
		36週	153	1.46	2.06	0.00	-0.35	1.49	-0.35	(-0.58, -0.11)	0.0041
		52週	150	1.24	1.82	0.00	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	114	1.60	1.79	---	---	---	---	---	---
		8週	110	1.12	1.45	---	---	---	---	---	---
		12週	107	1.09	1.63	0.00	0.03	0.89	0.02	(-0.23, 0.27)	0.8738
		24週	105	1.06	1.73	0.00	-0.03	1.15	-0.03	(-0.31, 0.25)	0.8286
		36週	105	1.12	1.62	0.00	0.04	0.99	0.04	(-0.23, 0.30)	0.7856
		52週	102	0.82	1.16	0.00	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	51	3.83	2.90	---	---	---	---	---	---
		8週	51	3.37	3.07	---	---	---	---	---	---
		12週	51	2.16	2.51	-1.00	-1.21	1.91	-1.21	(-1.57, -0.85)	0.0000
		24週	50	1.91	2.23	-1.33	-1.53	1.93	-1.50	(-1.90, -1.09)	0.0000
		36週	48	2.20	2.67	-0.83	-1.22	1.99	-1.17	(-1.56, -0.79)	0.0000
		52週	48	2.14	2.53	-1.00	-1.28	2.19	-1.23	(-1.67, -0.80)	0.0000

表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(3/10)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
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	---	---	---	---	---	---
		4週	138	0.82	1.17	---	---	---	---	---	---
		8週	136	0.64	1.25	---	---	---	---	---	---
		12週	133	0.42	1.01	0.00	-0.19	0.71	-0.20	(-0.32, -0.07)	0.0020
		24週	132	0.30	0.62	0.00	-0.30	0.88	-0.32	(-0.48, -0.17)	0.0001
		36週	130	0.31	0.71	0.00	-0.26	0.80	-0.29	(-0.44, -0.15)	0.0001
		52週	127	0.30	0.65	0.00	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	93	0.53	1.00	---	---	---	---	---	---
		8週	91	0.32	0.95	---	---	---	---	---	---
		12週	88	0.24	0.58	0.00	0.00	0.48	-0.02	(-0.17, 0.12)	0.7380
		24週	88	0.19	0.48	0.00	-0.06	0.48	-0.10	(-0.28, 0.07)	0.2552
		36週	88	0.25	0.67	0.00	0.00	0.53	-0.04	(-0.20, 0.12)	0.6472
		52週	85	0.22	0.52	0.00	-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	---	---	---	---	---	---
		4週	45	1.42	1.28	---	---	---	---	---	---
		8週	45	1.30	1.50	---	---	---	---	---	---
		12週	45	0.76	1.49	-0.33	-0.54	0.94	-0.54	(-0.74, -0.34)	0.0000
		24週	44	0.54	0.78	-0.33	-0.79	1.24	-0.77	(-1.02, -0.52)	0.0000
		36週	42	0.45	0.78	-0.67	-0.79	1.00	-0.81	(-1.04, -0.58)	0.0000
		52週	42	0.45	0.84	-0.67	-0.79	1.06	-0.80	(-1.05, -0.54)	0.0000

表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(4/10)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
1日平均切迫性尿失禁回数(回)	解析対象集団全体	0週	113	2.49	1.94	---	---	---	---	---	---
		4週	113	1.00	1.23	---	---	---	---	---	---
		8週	112	0.78	1.34	---	---	---	---	---	---
		12週	109	0.50	1.10	0.00	-0.23	0.78	-0.24	(-0.39, -0.10)	0.0015
		24週	108	0.36	0.67	0.00	-0.38	0.96	-0.40	(-0.58, -0.22)	0.0000
(OAB wet の被験者)		36週	106	0.38	0.77	0.00	-0.31	0.88	-0.36	(-0.54, -0.18)	0.0001
		52週	104	0.36	0.70	0.00	-0.33	0.97	-0.37	(-0.57, -0.18)	0.0002
	治験薬用量維持例	0週	72	2.19	1.35	---	---	---	---	---	---
		4週	72	0.69	1.10	---	---	---	---	---	---
		8週	71	0.41	1.06	---	---	---	---	---	---
		12週	68	0.30	0.65	0.00	-0.01	0.54	-0.04	(-0.22, 0.14)	0.6422
		24週	68	0.23	0.54	0.00	-0.09	0.54	-0.14	(-0.36, 0.07)	0.1945
		36週	68	0.31	0.75	0.00	0.00	0.61	-0.05	(-0.25, 0.14)	0.5889
		52週	66	0.27	0.58	0.00	-0.02	0.75	-0.09	(-0.31, 0.14)	0.4344
	治験薬増量例	0週	41	3.01	2.62	---	---	---	---	---	---
		4週	41	1.54	1.27	---	---	---	---	---	---
		8週	41	1.41	1.52	---	---	---	---	---	---
		12週	41	0.83	1.54	-0.33	-0.59	0.97	-0.59	(-0.82, -0.36)	0.0000
		24週	40	0.58	0.80	-0.50	-0.87	1.27	-0.84	(-1.13, -0.56)	0.0000
		36週	38	0.50	0.80	-0.83	-0.87	1.02	-0.89	(-1.15, -0.62)	0.0000
		52週	38	0.50	0.87	-0.67	-0.87	1.09	-0.87	(-1.16, -0.57)	0.0000

表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(5/10)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
1日平均尿失禁回数(回) (0週が0でない被験者)	解析対象集団全体	0週	138	2.24	2.03	---	---	---	---	---	---
		4週	138	0.96	1.31	---	---	---	---	---	---
		8週	136	0.71	1.32	---	---	---	---	---	---
		12週	133	0.49	1.14	0.00	-0.16	0.65	-0.17	(-0.29, -0.06)	0.0028
		24週	132	0.37	0.75	0.00	-0.29	0.89	-0.31	(-0.47, -0.15)	0.0002
		36週	130	0.39	0.79	0.00	-0.24	0.82	-0.28	(-0.43, -0.13)	0.0004
		52週	127	0.34	0.71	0.00	-0.28	0.91	-0.33	(-0.50, -0.16)	0.0001
	治験薬用量維持例	0週	93	1.91	1.55	---	---	---	---	---	---
		4週	93	0.66	1.16	---	---	---	---	---	---
		8週	91	0.39	1.07	---	---	---	---	---	---
		12週	88	0.29	0.71	0.00	0.00	0.39	-0.02	(-0.15, 0.11)	0.7863
		24週	88	0.21	0.54	0.00	-0.08	0.47	-0.13	(-0.31, 0.06)	0.1773
		36週	88	0.30	0.72	0.00	0.00	0.58	-0.04	(-0.21, 0.13)	0.6298
		52週	85	0.25	0.58	0.00	-0.02	0.68	-0.09	(-0.28, 0.10)	0.3484
	治験薬増量例	0週	45	2.94	2.66	---	---	---	---	---	---
		4週	45	1.59	1.40	---	---	---	---	---	---
		8週	45	1.36	1.53	---	---	---	---	---	---
		12週	45	0.89	1.63	-0.33	-0.47	0.89	-0.47	(-0.66, -0.29)	0.0000
		24週	44	0.69	0.99	-0.33	-0.70	1.29	-0.69	(-0.95, -0.42)	0.0000
		36週	42	0.57	0.88	-0.50	-0.75	1.00	-0.76	(-1.01, -0.52)	0.0000
		52週	42	0.50	0.91	-0.67	-0.82	1.07	-0.81	(-1.09, -0.54)	0.0000

表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(6/10)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
1日平均尿失禁回数(回)	解析対象集団全体	0週	113	2.63	2.05	---	---	---	---	---	---
		4週	113	1.16	1.37	---	---	---	---	---	---
		8週	112	0.86	1.41	---	---	---	---	---	---
		12週	109	0.60	1.24	0.00	-0.20	0.71	-0.21	(-0.34, -0.07)	0.0029
(OAB wet の被験者)		24週	108	0.44	0.81	0.00	-0.35	0.97	-0.38	(-0.57, -0.19)	0.0001
		36週	106	0.47	0.85	0.00	-0.29	0.90	-0.34	(-0.52, -0.16)	0.0004
		52週	104	0.40	0.77	0.00	-0.35	0.99	-0.40	(-0.60, -0.20)	0.0001
	治験薬用量維持例	0週	72	2.32	1.53	---	---	---	---	---	---
		4週	72	0.83	1.26	---	---	---	---	---	---
		8週	71	0.49	1.20	---	---	---	---	---	---
		12週	68	0.37	0.79	0.00	0.00	0.44	-0.02	(-0.18, 0.14)	0.7749
		24週	68	0.26	0.59	0.00	-0.11	0.53	-0.17	(-0.39, 0.06)	0.1546
		36週	68	0.38	0.80	0.00	0.00	0.66	-0.06	(-0.27, 0.16)	0.6049
		52週	66	0.31	0.65	0.00	-0.04	0.77	-0.12	(-0.36, 0.11)	0.2994
	治験薬増量例	0週	41	3.18	2.66	---	---	---	---	---	---
		4週	41	1.73	1.39	---	---	---	---	---	---
		8週	41	1.49	1.54	---	---	---	---	---	---
		12週	41	0.98	1.69	-0.33	-0.51	0.93	-0.51	(-0.72, -0.30)	0.0000
		24週	40	0.75	1.02	-0.33	-0.77	1.34	-0.75	(-1.05, -0.45)	0.0000
		36週	38	0.63	0.91	-0.67	-0.82	1.03	-0.83	(-1.11, -0.55)	0.0000
		52週	38	0.55	0.94	-0.67	-0.89	1.10	-0.89	(-1.20, -0.58)	0.0000

表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(7/10)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
夜間平均排尿回数(回) (0週が0でない被験者)	解析対象集団全体	0週	146	1.58	0.95	---	---	---	---	---	---
		4週	145	1.08	0.89	---	---	---	---	---	---
		8週	141	1.04	0.96	---	---	---	---	---	---
		12週	138	0.85	0.83	0.00	-0.16	0.49	-0.17	(-0.25, -0.08)	0.0001
		24週	135	0.84	0.83	0.00	-0.18	0.53	-0.18	(-0.27, -0.09)	0.0001
		36週	133	0.84	0.88	0.00	-0.18	0.61	-0.18	(-0.28, -0.07)	0.0009
		52週	130	0.83	0.95	0.00	-0.20	0.65	-0.19	(-0.30, -0.08)	0.0008
	治験薬用量維持例	0週	103	1.50	0.91	---	---	---	---	---	---
		4週	102	0.99	0.92	---	---	---	---	---	---
		8週	98	0.89	0.97	---	---	---	---	---	---
		12週	95	0.76	0.87	0.00	-0.09	0.42	-0.10	(-0.20, 0.00)	0.0533
		24週	93	0.75	0.85	0.00	-0.10	0.47	-0.11	(-0.22, 0.00)	0.0452
		36週	93	0.76	0.90	0.00	-0.09	0.48	-0.10	(-0.22, 0.02)	0.1087
		52週	90	0.74	1.01	0.00	-0.11	0.61	-0.12	(-0.25, 0.02)	0.0847
	治験薬増量例	0週	43	1.78	1.02	---	---	---	---	---	---
		4週	43	1.29	0.79	---	---	---	---	---	---
		8週	43	1.36	0.88	---	---	---	---	---	---
		12週	43	1.05	0.71	-0.33	-0.32	0.60	-0.32	(-0.47, -0.17)	0.0000
		24週	42	1.04	0.76	-0.33	-0.35	0.61	-0.34	(-0.50, -0.18)	0.0001
		36週	40	1.03	0.81	-0.33	-0.38	0.80	-0.36	(-0.54, -0.17)	0.0002
		52週	40	1.02	0.81	-0.33	-0.39	0.68	-0.37	(-0.56, -0.17)	0.0004

表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(8/10)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
夜間平均排尿回数(回) (0週が1以上の被験者)	解析対象集団全体	0週	115	1.88	0.86	---	---	---	---	---	---
		4週	114	1.27	0.88	---	---	---	---	---	---
		8週	110	1.23	0.98	---	---	---	---	---	---
		12週	107	0.99	0.87	0.00	-0.21	0.51	-0.22	(-0.31, -0.12)	0.0000
		24週	106	0.97	0.87	0.00	-0.23	0.55	-0.23	(-0.34, -0.12)	0.0000
		36週	104	1.00	0.91	0.00	-0.20	0.63	-0.20	(-0.32, -0.08)	0.0016
		52週	101	0.98	1.02	-0.33	-0.24	0.69	-0.23	(-0.37, -0.10)	0.0009
	治験薬用量維持例	0週	81	1.77	0.84	---	---	---	---	---	---
		4週	80	1.17	0.93	---	---	---	---	---	---
		8週	76	1.07	1.02	---	---	---	---	---	---
		12週	73	0.89	0.92	0.00	-0.13	0.43	-0.13	(-0.25, -0.01)	0.0282
		24週	72	0.88	0.91	0.00	-0.13	0.50	-0.14	(-0.27, -0.02)	0.0256
		36週	72	0.92	0.95	0.00	-0.10	0.50	-0.11	(-0.25, 0.04)	0.1431
		52週	69	0.90	1.09	0.00	-0.12	0.68	-0.12	(-0.28, 0.04)	0.1305
	治験薬増量例	0週	34	2.12	0.87	---	---	---	---	---	---
		4週	34	1.50	0.72	---	---	---	---	---	---
		8週	34	1.59	0.80	---	---	---	---	---	---
		12週	34	1.19	0.71	-0.33	-0.40	0.62	-0.40	(-0.57, -0.23)	0.0000
		24週	34	1.17	0.74	-0.33	-0.42	0.60	-0.42	(-0.60, -0.24)	0.0000
		36週	32	1.20	0.80	-0.33	-0.43	0.82	-0.40	(-0.62, -0.19)	0.0003
		52週	32	1.14	0.84	-0.33	-0.49	0.63	-0.47	(-0.70, -0.24)	0.0001

表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(9/10)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
夜間平均排尿回数(回)	解析対象集団全体	0週	51	2.65	0.70	---	---	---	---	---	---
		4週	51	1.75	0.97	---	---	---	---	---	---
		8週	50	1.87	0.93	---	---	---	---	---	---
		12週	48	1.57	0.86	-0.33	-0.24	0.58	-0.25	(-0.42, -0.08)	0.0044
		24週	47	1.48	0.96	-0.33	-0.33	0.62	-0.34	(-0.53, -0.16)	0.0004
		36週	46	1.53	1.05	-0.33	-0.30	0.71	-0.31	(-0.52, -0.10)	0.0044
		52週	44	1.55	1.22	-0.33	-0.32	0.79	-0.32	(-0.56, -0.09)	0.0081
(0週が2以上の被験者)	治験薬用量維持例	0週	31	2.65	0.69	---	---	---	---	---	---
		4週	31	1.78	1.09	---	---	---	---	---	---
		8週	30	1.96	1.03	---	---	---	---	---	---
		12週	28	1.69	0.98	-0.17	-0.17	0.48	-0.19	(-0.41, 0.03)	0.0841
		24週	27	1.62	1.04	-0.33	-0.25	0.56	-0.26	(-0.50, -0.03)	0.0305
		36週	27	1.67	1.09	-0.33	-0.20	0.58	-0.22	(-0.49, 0.06)	0.1166
		52週	25	1.65	1.43	-0.33	-0.27	0.93	-0.29	(-0.60, 0.03)	0.0737
	治験薬増量例	0週	20	2.65	0.73	---	---	---	---	---	---
		4週	20	1.68	0.78	---	---	---	---	---	---
		8週	20	1.73	0.76	---	---	---	---	---	---
		12週	20	1.40	0.64	-0.33	-0.33	0.68	-0.33	(-0.60, -0.07)	0.0149
		24週	20	1.28	0.83	-0.33	-0.45	0.69	-0.45	(-0.73, -0.17)	0.0022
		36週	19	1.33	0.99	-0.67	-0.46	0.85	-0.45	(-0.77, -0.12)	0.0083
		52週	19	1.40	0.89	-0.33	-0.39	0.58	-0.38	(-0.75, -0.02)	0.0410

表 2.7.6.2-140　排尿パラメータ(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(10/10)

項目	解析対象	評価時期	算出値			8週からの変化量					
			n	Mean	SD	Median	Mean	SD	Lsmean	95%CI	p-value
平均1回排尿量(mL)	解析対象集団全体	0週	166	148.92	43.16	---	---	---	---	---	---
		4週	165	181.24	60.22	---	---	---	---	---	---
		8週	161	187.88	68.33	---	---	---	---	---	---
		12週	158	188.10	65.94	0.78	-0.58	31.94	-0.46	(-5.47, 4.55)	0.8553
		24週	155	193.38	68.54	5.79	4.39	37.05	4.61	(-1.20, 10.43)	0.1192
		36週	153	199.05	67.77	10.66	10.32	41.37	11.18	(4.64, 17.72)	0.0009
		52週	150	195.46	66.78	5.77	7.35	41.90	7.54	(0.88, 14.20)	0.0267
	治験薬用量維持例	0週	115	154.25	42.31	---	---	---	---	---	---
		4週	114	192.38	58.85	---	---	---	---	---	---
		8週	110	202.87	71.10	---	---	---	---	---	---
		12週	107	197.92	71.26	-3.82	-6.55	31.93	-6.35	(-12.23, -0.47)	0.0344
		24週	105	203.16	73.69	3.66	-1.16	39.23	-0.62	(-7.55, 6.31)	0.8598
		36週	105	208.30	71.33	4.55	3.97	44.02	4.65	(-3.08, 12.38)	0.2367
		52週	102	204.83	70.04	0.69	0.94	43.30	1.30	(-6.61, 9.22)	0.7452
	治験薬増量例	0週	51	136.91	43.06	---	---	---	---	---	---
		4週	51	156.33	56.14	---	---	---	---	---	---
		8週	51	155.54	48.59	---	---	---	---	---	---
		12週	51	167.50	47.42	8.06	11.96	28.39	11.96	(3.43, 20.49)	0.0063
		24週	50	172.84	51.00	12.19	16.04	29.01	15.70	(5.64, 25.76)	0.0024
		36週	48	178.80	54.62	21.29	24.21	30.96	25.16	(13.82, 36.49)	0.0000
		52週	48	175.57	54.79	11.85	20.98	35.45	20.91	(9.38, 32.45)	0.0005

(5.3.5.2-1　表 11.4-2 より)

2.7.6.2.19.2.4.2 キング健康調査票 quality of life ドメインスコア

キング健康調査票 QOL ドメインスコアの変化量の経時的推移(LDA)を表 2.7.6.2-141(0 週からの変化量)及び表 2.7.6.2-142(8 週からの変化量)に示した。

52 週時のキング健康調査票 QOL ドメインスコアの平均値は、治験薬用量維持例でいずれのドメインも 0 週と比べて有意な減少が認められた。集団全体及び治験薬増量例では全般的健康感を除きすべてのドメインスコアの平均値で 0 週と比べて有意な減少が認められた(表 2.7.6.2-141)。また、治験薬増量例では全般的健康感を除きすべてのドメインスコアの平均値で増量前の 8 週時と比べて有意な減少が認められた(表 2.7.6.2-142)。

表 2.7.6.2-141　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(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 2.7.6.2-141　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(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	解析対象集団全体	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 2.7.6.2-141　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(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	解析対象集団全体	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 2.7.6.2-141　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(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 2.7.6.2-141　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(0 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(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 11.4-4 より)

表 2.7.6.2-142　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(1/5)

ドメイン	解析対象	評価時期	算出値			8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	---	---	---	---	---	---
		24週	157	26.91	19.10	0.00	0.00	20.61	0.39	(-2.84, 3.63)	0.8105
		52週	152	27.80	19.20	0.00	0.82	19.60	1.16	(-1.96, 4.28)	0.4630
	治験薬用量維持例	0週	115	31.74	18.53	---	---	---	---	---	---
		8週	115	24.78	20.00	---	---	---	---	---	---
		24週	106	25.00	17.25	0.00	0.24	18.42	0.70	(-3.23, 4.63)	0.7250
		52週	104	25.72	18.58	0.00	0.96	18.74	1.35	(-2.42, 5.12)	0.4808
	治験薬増量例	0週	51	29.41	17.11	---	---	---	---	---	---
		8週	51	31.37	17.21	---	---	---	---	---	---
		24週	51	30.88	22.13	0.00	-0.49	24.74	-0.49	(-6.23, 5.25)	0.8664
		52週	48	32.29	19.95	0.00	0.52	21.57	0.64	(-4.94, 6.21)	0.8220
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	---	---	---	---	---	---
		24週	157	21.02	21.78	0.00	-5.94	20.50	-5.90	(-9.11, -2.70)	0.0004
		52週	152	23.25	22.71	0.00	-3.29	21.28	-3.46	(-6.82, -0.11)	0.0433
	治験薬用量維持例	0週	115	49.86	24.33	---	---	---	---	---	---
		8週	115	20.87	20.92	---	---	---	---	---	---
		24週	106	18.55	20.10	0.00	-2.20	17.38	-2.32	(-6.09, 1.45)	0.2263
		52週	104	19.55	21.59	0.00	-0.96	18.26	-1.12	(-5.14, 2.90)	0.5823
	治験薬増量例	0週	51	61.44	30.09	---	---	---	---	---	---
		8週	51	39.87	24.06	---	---	---	---	---	---
		24週	51	26.14	24.33	0.00	-13.73	24.20	-13.73	(-19.21, -8.24)	0.0000
		52週	48	31.25	23.22	0.00	-8.33	26.18	-8.66	(-14.58, -2.75)	0.0044

表 2.7.6.2-142　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(2/5)

ドメイン	解析対象	評価時期	算出値			8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	---	---	---	---	---	---
		24週	157	15.71	19.17	0.00	-6.37	19.11	-6.20	(-9.18, -3.23)	0.0001
		52週	152	15.68	18.22	0.00	-6.03	22.00	-6.15	(-9.59, -2.70)	0.0006
	治験薬用量維持例	0週	115	39.86	24.75	---	---	---	---	---	---
		8週	115	16.38	17.93	---	---	---	---	---	---
		24週	106	12.26	16.31	0.00	-4.40	15.99	-4.33	(-7.92, -0.75)	0.0180
		52週	104	12.98	16.90	0.00	-3.53	18.96	-3.61	(-7.72, 0.50)	0.0849
	治験薬増量例	0週	51	51.31	27.66	---	---	---	---	---	---
		8週	51	33.33	23.57	---	---	---	---	---	---
		24週	51	22.88	22.60	0.00	-10.46	24.03	-10.46	(-15.68, -5.24)	0.0001
		52週	48	21.53	19.74	-8.33	-11.46	26.89	-11.89	(-17.96, -5.82)	0.0002
身体的活動の制限	解析対象集団全体	0週	166	45.78	28.11	---	---	---	---	---	---
		8週	166	25.40	22.82	---	---	---	---	---	---
		24週	157	19.53	20.60	0.00	-6.16	20.09	-6.08	(-9.22, -2.95)	0.0002
		52週	152	18.97	20.03	0.00	-6.80	21.39	-6.63	(-9.98, -3.28)	0.0001
	治験薬用量維持例	0週	115	42.17	27.33	---	---	---	---	---	---
		8週	115	20.87	20.69	---	---	---	---	---	---
		24週	106	16.04	18.53	0.00	-4.87	16.90	-4.92	(-8.72, -1.11)	0.0117
		52週	104	17.15	19.22	0.00	-3.69	19.00	-3.69	(-7.67, 0.28)	0.0686
	治験薬増量例	0週	51	53.92	28.40	---	---	---	---	---	---
		8週	51	35.62	24.27	---	---	---	---	---	---
		24週	51	26.80	22.87	0.00	-8.82	25.46	-8.82	(-14.37, -3.28)	0.0020
		52週	48	22.92	21.37	-16.67	-13.54	24.71	-13.22	(-19.08, -7.36)	0.0000

表 2.7.6.2-142　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(3/5)

ドメイン	解析対象	評価時期	算出値			8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	---	---	---	---	---	---
		24週	157	8.60	15.13	0.00	-3.79	13.67	-3.64	(-5.77, -1.51)	0.0009
		52週	152	7.64	14.44	0.00	-4.79	18.21	-4.62	(-7.46, -1.79)	0.0016
	治験薬用量維持例	0週	115	22.42	22.75	---	---	---	---	---	---
		8週	115	8.21	15.72	---	---	---	---	---	---
		24週	106	6.08	13.55	0.00	-2.31	12.14	-2.22	(-4.77, 0.34)	0.0884
		52週	104	6.20	13.64	0.00	-2.35	14.76	-2.08	(-5.44, 1.27)	0.2222
	治験薬増量例	0週	51	32.90	26.94	---	---	---	---	---	---
		8週	51	20.70	18.19	---	---	---	---	---	---
		24週	51	13.83	16.94	0.00	-6.86	16.09	-6.86	(-10.59, -3.14)	0.0004
		52週	48	10.76	15.73	0.00	-10.07	23.36	-10.32	(-15.30, -5.35)	0.0001
個人的な人間関係	解析対象集団全体	0週	136	9.80	16.79	---	---	---	---	---	---
		8週	136	4.53	12.08	---	---	---	---	---	---
		24週	125	3.47	10.65	0.00	-1.22	8.31	-1.08	(-2.52, 0.36)	0.1408
		52週	118	2.97	9.15	0.00	-1.84	11.69	-1.76	(-3.76, 0.24)	0.0842
	治験薬用量維持例	0週	93	8.60	14.87	---	---	---	---	---	---
		8週	94	3.01	8.45	---	---	---	---	---	---
		24週	83	1.41	6.48	0.00	-1.63	5.62	-1.53	(-3.29, 0.22)	0.0859
		52週	78	2.35	7.93	0.00	-0.64	9.47	-0.81	(-3.24, 1.62)	0.5119
	治験薬増量例	0週	43	12.40	20.28	---	---	---	---	---	---
		8週	42	7.94	17.36	---	---	---	---	---	---
		24週	42	7.54	15.27	0.00	-0.41	12.07	-0.28	(-2.79, 2.23)	0.8242
		52週	40	4.17	11.16	0.00	-4.17	14.98	-3.84	(-7.34, -0.35)	0.0315

表 2.7.6.2-142　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(4/5)

ドメイン	解析対象	評価時期	算出値			8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	---	---	---	---	---	---
		24週	157	17.69	20.13	0.00	-3.54	16.97	-3.55	(-6.20, -0.89)	0.0091
		52週	152	16.96	20.18	0.00	-4.31	20.46	-4.05	(-7.26, -0.83)	0.0139
	治験薬用量維持例	0週	115	37.78	25.18	---	---	---	---	---	---
		8週	115	16.52	18.46	---	---	---	---	---	---
		24週	106	14.57	17.84	0.00	-1.57	12.69	-1.72	(-4.91, 1.47)	0.2890
		52週	104	13.78	19.55	0.00	-2.03	16.80	-2.09	(-5.95, 1.77)	0.2875
	治験薬増量例	0週	51	50.76	26.22	---	---	---	---	---	---
		8週	51	31.81	25.63	---	---	---	---	---	---
		24週	51	24.18	23.06	0.00	-7.63	23.15	-7.63	(-12.27, -2.98)	0.0014
		52週	48	23.84	19.98	-5.56	-9.26	26.27	-8.46	(-14.14, -2.77)	0.0038
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	---	---	---	---	---	---
		24週	156	16.88	20.74	0.00	-3.53	16.93	-3.44	(-6.10, -0.78)	0.0115
		52週	151	14.90	19.16	0.00	-5.52	19.22	-5.40	(-8.40, -2.41)	0.0005
	治験薬用量維持例	0週	115	35.07	25.01	---	---	---	---	---	---
		8週	115	13.77	16.26	---	---	---	---	---	---
		24週	105	12.22	15.55	0.00	-1.27	16.62	-1.34	(-4.53, 1.85)	0.4067
		52週	103	10.68	15.63	0.00	-2.75	17.48	-2.87	(-6.44, 0.70)	0.1148
	治験薬増量例	0週	51	49.35	30.36	---	---	---	---	---	---
		8週	51	34.64	25.79	---	---	---	---	---	---
		24週	51	26.47	26.28	0.00	-8.17	16.79	-8.17	(-12.78, -3.56)	0.0006
		52週	48	23.96	22.78	-8.33	-11.46	21.51	-11.15	(-16.39, -5.90)	0.0000

表 2.7.6.2-142　キング健康調査票 QOL ドメインスコア(8 週からの変化量)の経時的推移(LDA)(T302 試験)(5/5)

ドメイン	解析対象	評価時期	算出値			8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	---	---	---	---	---	---
		24週	157	16.14	15.42	0.00	-4.29	12.08	-4.33	(-6.21, -2.44)	0.0000
		52週	152	16.32	15.26	0.00	-3.77	14.18	-3.98	(-6.20, -1.75)	0.0005
	治験薬用量維持例	0週	115	33.45	18.42	---	---	---	---	---	---
		8週	115	16.23	16.02	---	---	---	---	---	---
		24週	106	12.33	13.13	0.00	-3.58	11.50	-3.75	(-6.04, -1.46)	0.0015
		52週	104	13.85	14.47	0.00	-1.67	13.10	-2.06	(-4.70, 0.58)	0.1257
	治験薬増量例	0週	51	43.14	23.07	---	---	---	---	---	---
		8週	51	29.80	17.81	---	---	---	---	---	---
		24週	51	24.05	16.87	-6.67	-5.75	13.20	-5.75	(-9.08, -2.42)	0.0008
		52週	48	21.67	15.71	-6.67	-8.33	15.47	-8.28	(-12.16, -4.40)	0.0000

(5.3.5.2-1　表 11.4-5 より)

2.7.6.2.19.2.4.3　Patient global impression による自覚的改善度

PGI による自覚的改善度の改善割合を表 2.7.6.2-143 に示した。

PGI による自覚的改善度の有効改善(PGI スコアが「1：非常に良くなった」、「2：良くなった」及び「3：少し良くなった」となった)割合は、集団全体で 91.0%、治験薬用量維持例で 92.2%、治験薬増量例で 88.2%であった。PGI による自覚的改善度の著効改善(PGI スコアが「1：非常に良くなった」及び「2：良くなった」となった)割合は、集団全体で 71.1%、治験薬用量維持例で 74.8%、治験薬増量例で 62.7%であった。

表 2.7.6.2-143　PGI による自覚的改善度の改善割合(T302 試験)

(a) 有効改善

解析対象	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
解析対象集団全体	166	151	91.0	(85.6, 94.4)
治験薬用量維持例	115	106	92.2	(85.8, 95.8)
治験薬増量例	51	45	88.2	(76.6, 94.5)

(b) 著効改善

解析対象	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
解析対象集団全体	166	118	71.1	(63.8, 77.4)
治験薬用量維持例	115	86	74.8	(66.1, 81.8)
治験薬増量例	51	32	62.7	(49.0, 74.7)

(5.3.5.2-1　表 11.4-6 より)

2.7.6.2.19.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.19.2.5.1　有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.2-144 に示した。

本試験での有害事象の発現割合は集団全体で 55.1%(92/167 例)、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)であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は集団全体で 16.2%(27/167 例)、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。

表 2.7.6.2-144　有害事象の概要(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	---
有害事象 (因果関係を問わない) 発現件数	172	---	130	---	42	---
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現件数	32	---	26	---	6	---
有害事象 (因果関係を問わない) 発現被験者数(%)[*2]	92	(55.1)	67	(57.8)	25	(49.0)
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現被験者数(%)[*2]	27	(16.2)	21	(18.1)	6	(11.8)
重篤な有害事象 (因果関係を問わない) 発現被験者数(%)[*2]	6	(3.6)	6	(5.2)	0	(0.0)
重篤な有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現被験者数(%)[*2]	1	(0.6)	1	(0.9)	0	(0.0)
有害事象 (因果関係を問わない) による治験薬投与中止被験者数(%)[*2]	6	(3.6)	6	(5.2)	0	(0.0)
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) による治験薬投与中止被験者数(%)[*2]	3	(1.8)	3	(2.6)	0	(0.0)
有害事象 (因果関係を問わない) による治験薬休薬被験者数(%)[*2]	2	(1.2)	1	(0.9)	1	(2.0)
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) による治験薬休薬被験者数(%)[*2]	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(2.0)
有害事象 (因果関係を問わない) による治験薬減量被験者数(%)[*2]	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(2.0)
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) による治験薬減量被験者数(%)[*2]	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(2.0)

*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)」
*2：(%) = (該当被験者数 ÷ 被験者数) × 100
(5.3.5.2-1　表 12.2-1 より)

有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-145 に示した。

集団全体で比較的頻度の高かった(2%以上の被験者に発現した)有害事象とその発現割合は、鼻咽頭炎が 16.2%(27/167 例)、膀胱炎が 6.6%(11/167 例)、口内乾燥が 4.8%(8/167 例)、便秘、残尿量増加が各 3.0%(5/167 例)、下痢、血中トリグリセリド増加、上気道の炎症、湿疹が各 2.4%(4/167

例)であった。治験薬用量維持例で比較的頻度の高かった(2%以上の被験者に発現した)有害事象は、鼻咽頭炎が 17.2%(20/116 例)、膀胱炎が 8.6%(10/116 例)、残尿量増加が 4.3%(5/116 例)、口内乾燥、血中トリグリセリド増加が各 3.4%(4/116 例)、胃腸炎、インフルエンザ、咽頭炎、挫傷、関節痛、上気道の炎症が各 2.6%(3/116 例)であった。治験薬増量例で比較的頻度の高かった(2 例以上に発現した)有害事象は、鼻咽頭炎が 13.7%(7/51 例)、口内乾燥が 7.8%(4/51 例)、便秘が 5.9%(3/51 例)、下痢、湿疹が各 3.9%(2/51 例)であった。なお、治験薬用量維持例で発現割合が 2%以上であった膀胱炎、上気道の炎症の治験薬増量例における発現割合は各 2.0%(1/51 例)であった。

表 2.7.6.2-145　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(T302 試験)(1/4)

	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)		
事象名	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
リンパ節炎	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
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
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
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
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
回転性めまい	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭位性回転性めまい	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	21	23	12.6	11	13	9.5	10	10	19.6	8	9	4.8	4	5	3.4	4	4	7.8
腹痛	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇炎	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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
齲歯	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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
口内炎	1	2	0.6	1	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
弛緩歯	1	1	0.6	1	1	0.9	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	2	2	1.2	2	2	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸痛	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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
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
胆嚢炎	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-145　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(T302 試験)(2/4)

	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)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
感染症および寄生虫症	52	75	31.1	42	58	36.2	10	17	19.6	3	3	1.8	3	3	2.6	0	0	0.0
細菌尿	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	2	3	1.2	1	2	0.9	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	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
肺膿瘍	1	1	0.6	1	1	0.9	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
膿炎	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	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
マイコプラズマ咽頭炎	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮下組織膿瘍	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足部白癬	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
無症候性細菌尿	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	0.6	1	1	0.9	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	11	11	6.6	6	6	5.2	5	5	9.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物刺傷	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
転倒	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
靭帯捻挫	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膝蓋骨骨折	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	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
創傷	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱傷	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼外傷	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上肢骨折	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-145　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(T302 試験)(3/4)

	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)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
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
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	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	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	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
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
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
血小板数減少	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
尿中白血球陽性	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	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
尿中ウロビリノーゲン増加	1	1	0.6	1	1	0.9	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	11	11	6.6	9	9	7.8	2	2	3.9	2	2	1.2	1	1	0.9	1	1	2.0
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
背部痛	2	2	1.2	2	2	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性関節症	3	3	1.8	2	2	1.7	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節リウマチ	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0
椎間板突出	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格硬直	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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
脳梗塞	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
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
頭痛	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一過性脳虚血発作	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0
後頭神経痛	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-145　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(T302 試験)(4/4)

	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)		
事象名	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%	n	Events	%
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
不安	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
不規則月経	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
喘息	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	0.9	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
口腔咽頭痛	2	2	1.2	1	1	0.9	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	6	6	3.6	3	3	2.6	3	3	5.9	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0
皮膚乾燥	1	1	0.6	1	1	0.9	0	0	0.0	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
そう痒症	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	2.0	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
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

% = (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)」
(5.3.5.2-1　表 14.3.1-3 より)

有害事象の重症度別の発現割合は、集団全体では重度が 2.4%(4/167 例)、中等度が 7.2%(12/167 例)、軽度が 52.1%(87/167 例)であった。治験薬用量維持例では重度が 3.4%(4/116 例)、中等度が 7.8%(9/116 例)、軽度が 55.2%(64/116 例)であった。治験薬増量例では重度の有害事象は認められず、中等度が 5.9%(3/51 例)、軽度が 45.1%(23/51 例)であった。重症度が重度の有害事象はプリンツメタル狭心症、転倒、脳梗塞、狭心症が各 1 件であり、それぞれ治験薬用量維持例の各 1 例に発現した。このうち脳梗塞を除き、治験責任医師等は、いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

有害事象は治験薬用量維持例、治験薬増量例のいずれも 1 週～12 週の発現割合が最も高く、その後、減少した。因果関係が否定できない有害事象についても同様であった。

2.7.6.2.19.2.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例が治験薬用量維持例で 1 例(転倒)認められた。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

重篤な有害事象の発現割合は集団全体で 3.6%(6/167 例)、治験薬用量維持例で 5.2%(6/116 例)、治験薬増量例で 0.0%(0/51 例)であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は集団全体で 3.6%(6/167 例)、治験薬用量維持例で 5.2%(6/116 例)、治験薬増量例で 0.0%(0/51 例)、治験薬休薬に至った有害事象の発現割合は集団全体で 1.2%(2/167 例)、治験薬用量維持例で 0.9%(1/116 例)、治験薬増量例で 2.0%(1/51 例)であった。治験薬増量例で、治験薬増量後に減量に至った有害事象の発現割合は 2.0%(1/51 例)であった。

死亡を除く重篤な有害事象は治験薬用量維持例でプリンツメタル狭心症、脳梗塞、狭心症(以上、重度)、椎間板突出、頭位性回転性めまい(以上、中等度)がそれぞれ 1 例に 1 件ずつ発現した。治験薬増量例では重篤な有害事象は認められなかった。治験責任医師等は、脳梗塞を除き、いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断した。これら死亡を除く重篤な有害事象の転帰はいずれも軽快又は回復であった。死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.19.4 項及び治験総括報告書(5.3.5.2-1)に示した。

重篤を除く、他の重要な有害事象は 4 例 4 件発現した。このうち、治験薬投与中止に至った有害事象は治験薬用量維持例で残尿量増加が 2 例 2 件(ともに軽度)、治験薬休薬に至った有害事象は治験薬増量例でそう痒症(中等度)が 1 例 1 件であった。また、治験薬増量後に減量に至った有害事象は便秘(軽度)が 1 例 1 件であった。治験責任医師等はいずれの事象も治験薬との因果関係は関連ありと判断した。これら重篤を除く他の重要な有害事象の転帰はすべて回復であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.2-146～表 2.7.6.2-150 に示した。

表 2.7.6.2-146　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象：死亡(T302 試験)

治験薬 用量維持例/ 増量例[*1]	被験者識別 コード[*2]	人種	性別	年齢 (歳)	有害事象名[*3] (MedDRA基本語)	発現時 投与量	経過 日数[*4]	持続 日数[*5]	因果 関係[*6]	重症度	重篤 度[*7]	治験薬投与	転帰
用量維持例	T302[redacted]	JPN	F	6[redacted]	転倒	50 mg/日	29	1	N	重度	Y	中止	死亡

*1：用量維持例は、Visit 4(8 週)において 50 mg から用量の変更がなかった被験者。増量例は、Visit 4(8 週)において 50 mg から 100 mg に用量が増量された被験者。
*2：被験者識別コードは「KRP114V-T302[redacted]」にて付番。
*3：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)ver17.1
*4：経過日数 =(発現日 +1)− 投与開始日　*5：持続日数 =(転帰日 +1)− 発現日
*6：Y= 関連あり N= 関連なし　*7：Y= 重篤である N= 重篤でない
(5.3.5.2-1　表 14.3.2-1 より)

表 2.7.6.2-147　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象：その他の重篤な有害事象(T302 試験)

治験薬 用量維持例/ 増量例[*1]	被験者識別 コード[*2]	人種	性別	年齢 (歳)	有害事象名[*3] (MedDRA基本語)	発現時 投与量	経過 日数[*4]	持続 日数[*5]	因果 関係[*6]	重症度	重篤 度[*7]	治験薬投与	転帰
用量維持例	T302[redacted]	JPN	F	7[redacted]	プリンツメタル狭心症	50 mg/日	276	1	N	重度	Y	中止	回復
	T302[redacted]	JPN	M	6[redacted]	椎間板突出	50 mg/日	9	357	N	中等度	Y	継続	回復
	T302[redacted]	JPN	M	7[redacted]	脳梗塞	50 mg/日	314	21	Y	重度	Y	中止	回復
	T302[redacted]	JPN	F	5[redacted]	狭心症	50 mg/日	78	43	N	重度	Y	中止	軽快
	T302[redacted]	JPN	F	7[redacted]	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、Visit 4(8 週)において 50 mg から用量の変更がなかった被験者。増量例は、Visit 4(8 週)において 50 mg から 100 mg に用量が増量された被験者。
*2：被験者識別コードは「KRP114V-T302[redacted]」にて付番。
*3：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)ver17.1
*4：経過日数 =(発現日 +1)− 投与開始日　*5：持続日数 =(転帰日 +1)− 発現日
*6：Y= 関連あり N= 関連なし　*7：Y= 重篤である N= 重篤でない
(5.3.5.2-1　表 14.3.2-1 より)

表 2.7.6.2-148　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象：治験薬投与中止に至った有害事象(T302 試験)

治験薬用量維持例/増量例[*1]	被験者識別コード[*2]	人種	性別	年齢(歳)	有害事象名[*3](MedDRA基本語)	発現時投与量	経過日数[*4]	持続日数[*5]	因果関係[*6]	重症度	重篤度[*7]	治験薬投与	転帰
用量維持例	T302[redacted]	JPN	F	6[redacted]	転倒	50 mg/日	29	1	N	重度	Y	中止	死亡
	T302[redacted]	JPN	F	7[redacted]	プリンツメタル狭心症	50 mg/日	276	1	N	重度	Y	中止	回復
	T302[redacted]	JPN	M	7[redacted]	脳梗塞	50 mg/日	314	21	Y	重度	Y	中止	回復
	T302[redacted]	JPN	F	4[redacted]	残尿量増加	50 mg/日	29	15	Y	軽度	N	中止	回復
	T302[redacted]	JPN	F	6[redacted]	残尿量増加	50 mg/日	32	33	Y	軽度	N	中止	回復
	T302[redacted]	JPN	F	5[redacted]	狭心症	50 mg/日	78	43	N	重度	Y	中止	軽快

*1：用量維持例は、Visit 4(8 週)において 50 mg から用量の変更がなかった被験者。増量例は、Visit 4(8 週)において 50 mg から 100 mg に用量が増量された被験者。
*2：被験者識別コードは「KRP114V-T302[redacted]」にて付番。
*3：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)ver17.1
*4：経過日数 =(発現日 +1)− 投与開始日　*5：持続日数 =(転帰日 +1)− 発現日
*6：Y= 関連あり N= 関連なし　*7：Y= 重篤である N= 重篤でない
(5.3.5.2-1　表 14.3.2-1 より)

表 2.7.6.2-149　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象：治験薬休薬に至った有害事象(T302 試験)

治験薬用量維持例/増量例[*1]	被験者識別コード[*2]	人種	性別	年齢(歳)	有害事象名[*3](MedDRA基本語)	発現時投与量	経過日数[*4]	持続日数[*5]	因果関係[*6]	重症度	重篤度[*7]	治験薬投与	転帰
用量維持例	T302[redacted]	JPN	F	7[redacted]	頭位性回転性めまい	50 mg/日	242	10	N	中等度	Y	休薬	軽快
増量例	T302[redacted]	JPN	F	6[redacted]	そう痒症	100 mg/日	102	68	Y	中等度	N	休薬	回復

*1：用量維持例は、Visit 4(8 週)において 50 mg から用量の変更がなかった被験者。増量例は、Visit 4(8 週)において 50 mg から 100 mg に用量が増量された被験者。
*2：被験者識別コードは「KRP114V-T302[redacted]」にて付番。
*3：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)ver17.1
*4：経過日数 =(発現日 +1)− 投与開始日　*5：持続日数 =(転帰日 +1)− 発現日
*6：Y= 関連あり N= 関連なし　*7：Y= 重篤である N= 重篤でない
(5.3.5.2-1　表 14.3.2-1 より)

表 2.7.6.2-150　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象：治験薬増量後に減量に至った有害事象(T302 試験)

治験薬用量維持例/増量例[*1]	被験者識別コード[*2]	人種	性別	年齢(歳)	有害事象名[*3](MedDRA基本語)	発現時投与量	経過日数[*4]	持続日数[*5]	因果関係[*6]	重症度	重篤度[*7]	治験薬投与	転帰
増量例	T302[redacted]	JPN	M	7[redacted]	便秘	100 mg/日	57	117	Y	軽度	N	減量	回復

*1：用量維持例は、Visit 4(8 週)において 50 mg から用量の変更がなかった被験者。増量例は、Visit 4(8 週)において 50 mg から 100 mg に用量が増量された被験者。
*2：被験者識別コードは「KRP114V-T302[redacted]」にて付番。
*3：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)ver17.1
*4：経過日数 =(発現日 +1)− 投与開始日　*5：持続日数 =(転帰日 +1)− 発現日
*6：Y= 関連あり N= 関連なし　*7：Y= 重篤である N= 重篤でない
(5.3.5.2-1　表 14.3.2-1 より)

2.7.6.2.19.2.5.3　臨床検査値

治験薬用量維持例及び治験薬増量例とも、試験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値の変動は小さく、尿検査(定性)の顕著な変化は認められなかった。

臨床検査項目に関して臨床的に問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。

2.7.6.2.19.2.5.4　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

本試験では、治験薬用量維持例及び治験薬増量例ともにバイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数)の平均値に特筆すべき変動はなかった。バイタルサインが異常と判定された被験者の割合に、臨床的に特記すべき経時的変化は認められなかった。

12 誘導心電図の検査所見で治験薬投与開始後(4 週、24 週、52 週、中止時)に臨床上問題となる異常所見が認められた被験者の割合は、集団全体で 3.0%(5/166 例)、治験薬用量維持例で 3.5%(4/115 例)、治験薬増量例で 2.0%(1/51 例)であった。

治験薬用量維持例の 4 例のうち、KRP114V-T302[redacted] は、24 週時に臨床上問題となる異常所見(左脚前枝ブロック)が認められたが、追加検査で異常所見はあるが臨床上問題なしと判断され、52 週時に回復が確認された。KRP114V-T302[redacted] は 24 週時に臨床上問題となる異常所見(軽度 ST-T 異常)が認められたが、52 週時に回復が確認された。KRP114V-T302[redacted] は治験薬投与前の −1 週時から治験薬投与 52 週時まで臨床上問題となる異常所見(完全右脚ブロック)が認められた。KRP114V-T302[redacted] は、有害事象(狭心症)のため試験を中止した。中止時の心電図検査と追加検査で狭心症の症状として臨床上問題となる異常所見(軽度 ST 上昇)が認められた。

治験薬増量例の 1 例(KRP114V-T302[redacted])は、24 週時の心電図検査で臨床上問題となる異常所見(ST 低下、陰性 T 波)が認められた。この被験者は、追加検査でも臨床上問題となる異常所見(ST 低下)が認められたものの、再度の追加検査及び 52 週規定検査では異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.19.2.5.5　残尿量検査

治験薬用量維持例及び治験薬増量例ともに、試験期間を通して残尿量の平均値に特筆すべき変動は認められなかった。

治験薬用量維持例では、5 例(KRP114V-T302[redacted]、KRP114V-T302[redacted]、KRP114V-T302[redacted]、KRP114V-T302[redacted] 及び KRP114V-T302[redacted])で、治験薬投与後に有害事象(残尿量検査の異常変動)として報告された残尿量増加が認められた。これらの被験者のうち KRP114V-T302[redacted] は中止時(Visit 3)に残尿量増加(365 mL)が認められ、治験薬の投与が中止された。また KRP114V-T302[redacted] は 4 週時(Visit 3)に残尿量増加(184 mL)が認められ、治験薬の投与が中止された。いずれも治験薬投与中止後に回復した。KRP114V-T302[redacted] は 8 週時、KRP114V-T302[redacted] は 4 週時に残尿量増加が認められ、いずれも治験薬投与中に回復した。KRP114V-T302[redacted] は 52 週時に残尿量増加が認められ、追跡調査で減少は認められたが、治験責任医師等により不変と判断された。残尿感や排尿困難等の自覚症状を伴っていなかったことから、これ以上のフォローは不要と治験責任医師等により判断された。

治験薬増量例では、試験期間を通して有害事象として報告された残尿量増加は認められなかった。

2.7.6.2.19.3　結論

日本人 OAB 患者を対象にビベグロン 50 mg/日(100 mg/日への増量可能)を長期(52 週間)投与した際の安全性に大きな問題は認められなかった。また、排尿パラメータ、キング健康調査票の QOL ドメインスコア及び PGI による自覚的改善度に基づいたビベグロン 50 mg/日の長期投与による有

効性及び 100 mg/日への増量による効果が示された。

2.7.6.2.19.4　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

2.7.6.2.19.4.1　死亡

(1)　転倒(症例報告書記載名：転倒)、発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(治験薬投与 29 日目)、重篤度：重篤である、重症度：重度、治験薬投与：中止、転帰：死亡、転帰日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(1 日間)、治験薬との因果関係：確実になし

被験者識別コード：KRP114V-T302[redacted]
投与群：治験薬用量維持例
性別：女性、年齢：[redacted] 歳
合併症：骨粗鬆症、高血圧、不眠症、関節痛
併用薬：ボナロン錠 5 mg、エディロール、アドフィード、アムロジピン OD、ゾルピデム酒石酸塩

他の有害事象：なし

経過：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意を取得し、[redacted]月[redacted] 日に治験薬投与を開始した。
投与30日目　、Visit 3 の予定であったが来院せず、同日、#31日及び*#32日、治験コーディネーター(CRC)が電話連絡したが応答がなかった。*投与32日目、警察署より被験者が自宅で死亡していた旨の連絡があった。*投与36日目、警察に解剖結果を照会し、死因は転倒による頸髄損傷であること、死亡日は*投与29日目 の夜であること、及び事件性はないことを確認した。死亡当日の被験者の行動について以下の内容を聴取した。死亡日(*投与29日目)、被験者は飲食店で友人と飲酒し、飲酒後に友人と喫茶店へ行く約束をし、一度帰宅した。被験者が待ち合わせ場所に来なかったため、友人が被験者に電話をしたが応答がなかった。後日、被験者に連絡が取れないことを不審に思い友人が警察へ通報し、自宅のトイレ付近で倒れている被験者を警察が発見した。左前額部に出血が見られ、周辺に酒の匂いが漂っていた。
本事象の転帰は死亡であった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
死因は転倒による頸髄損傷であった。死亡当日、相当量の飲酒をしており、酩酊による転倒の可能性が高いと思われることから、治験薬との因果関係は否定できると考えた。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
転倒の原因は相当量の飲酒による可能性が極めて高いと考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

2.7.6.2.19.4.2　その他の重篤な有害事象

(1)　プリンツメタル狭心症(症例報告書記載名：冠攣縮性狭心症発作)、発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(治験薬投与 276 日目)、重篤度：重篤である、重症度：重度、治験薬投与：中止、転帰：回復、転帰日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(1 日間)、治験薬との因果関係：考えにくい

*新薬承認情報提供時に置き換えた。
投与日数

被験者識別コード：KRP114V-T302[redacted]
投与群：治験薬用量維持例
性別：女性、年齢：7[redacted] 歳
合併症：脂質異常症、メニエール病、便秘、足底筋膜炎、腹部膨満、皮脂欠乏性湿疹
併用薬：コントール、ベザフィブラート、重カマ、ベタヒスチンメシル酸塩、ナパゲルンローション、ウレパール、ガスコン、ベシケア OD、バイアスピリン、エフィエント、ジルチアゼム塩酸塩 R、ベニジピン塩酸塩、ランソプラゾール OD、リバロ OD、ニトロペン、ソリューゲン F、ニコランジル、ヘパリン Na、ミオコール

他の有害事象：胸痛

経過：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意を取得し、[redacted]月[redacted] 日に治験薬投与を開始した。
投与276日目　、胸痛があり、以前軽度の胸痛症状があったため処方されていたニトロペン舌下錠を服用したが症状が治まらず、他院に救急入院した。#276日 より、バイアスピリン錠、エフィエント錠、リバロ OD 錠、ランソプラゾール OD 錠の投与を開始した。入院中、ソリューゲン F 注、ニコランジル点滴静注用、ヘパリン Na 注、ミオコール点滴静注を投与された。*投与277日目、本事象は不安定型狭心症又は冠攣縮性狭心症発作の発作であると考えられるが、確定診断するためにさらに検査を実施予定である旨、入院先の医師より CRC へ連絡があった。また、検査結果から不安定型狭心症の発作であり、ストレス等が発作を誘発した可能性が高いと入院先の医師から説明があった旨を被験者より聴取した。*投与278日目、治験責任医師は、有害事象の治療を優先させるため、治験中止と判断した。治験薬の最終投与日は*投与275日目であった。*投与282日目、被験者は退院し、ジルチアゼム塩酸塩錠 R カプセル、ベニジピン塩酸塩錠の投与を開始した*投与283日目、検査結果から、医師の最終的診断名は冠攣縮性狭心症であることを聴取した。*投与288日目、中止時検査を実施し、本事象は *投与276日目 のみ発現し、それ以降発現していないこと、及びアセチルコリン負荷試験等により冠攣縮性狭心症と診断されたことを確認した。また、今後も他院へ通院し、ジルチアゼム塩酸塩錠 R カプセル、ベニジピン塩酸塩錠による薬物治療を継続することを確認した。本事象の転帰は回復であった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
被験者は脂質異常症を合併しており、冠攣縮性狭心症発作発症のリスクがあった。また、被験者より本事象は心因的なものが原因となっている可能性が高いと聴取したため、治験薬及び本治験との因果関係は考えにくいと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
本事象は治験薬投与後に発現したとの報告であるが、被験者は7[redacted] 歳と高齢であり、合併症に脂質異常症を有していた。本事象は心因的なものが原因の一過性の事象と考えられていた。治験薬の薬理学的特性及び本事象発現までの時間間隔より、治験薬が本事象を惹起したとは考え難い。以上より、本事象の発現は被験者側の要因によるものと考えられ、因果関係は否定できると判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。
投与日数

(2)　椎間板突出(症例報告書記載名：腰椎椎間板ヘルニア)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与 9 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：継続、転帰：回復、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(357 日間)、治験薬との因果関係：考えにくい

被験者識別コード：KRP114V-T302[redacted]
投与群：治験薬用量維持例
性別：男性、年齢：6[redacted]歳
合併症：通年性鼻炎、齲歯
併用薬：トビエース、ロキソプロフェン Na、レバミピド、ノイロトロピン、カルボカイン、デカドロン、リリカ、トラムセット、ランソプラゾール OD、ナウゼリン、オムニパーク 300、マグミット、オパルモン、タリオン

他の有害事象：なし

経過：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に同意を取得し、[redacted]月[redacted]日に治験薬投与を開始した。
*投与9日目、腰痛が発現した。*投与17日目、歩行困難及び左足の痺れ等の症状悪化に伴い、他院を受診し、処方されたロキソニン錠を頓用した。*投与19日目、痛みが消失しないため再度他院を受診し、ボルタレンサポを処方され帰宅した。ボルタレンサポは 2 回分使用した。*投与20日目、MRI により腰椎椎間板ヘルニアと診断され、神経ブロック注射を施行された。症状が強く歩行が困難なため同日入院となった。入院中、ノイロトロピン注、仙骨裂孔ブロック注射、硬膜外ブロック注射、ロキソプロフェン Na、レバミピドを投与された。*投与22日目、神経ブロック注射を再度施行され、退院した。退院時に処方された薬剤はリリカカプセル、トラムセット配合錠、ランソプラゾール OD 錠、ナウゼリン錠であった。*投与28日目、MRI が再度実施された。*投与29日目、Visit 3 のため当院を再受診した。腰痛は継続しており杖歩行であるが、蓄排尿機能に影響はなく、治験維持による腰椎椎間板ヘルニアへの影響もないことから、治験の継続に問題ないことを確認した。*投与31日目、MRI の結果骨盤には異常はないが、痛みが消失していないため再度神経ブロックを施行し、経過観察のため入院となった。入院中に投与された薬剤は、神経根ブロック注射、オムニパーク、ラクテックであった。*投与32日目、被験者は退院した。　*投与57日目　、Visit 4 のため当院を受診した。腰痛は継続しているも症状は軽快し、杖なしで歩行できるようになった。また、今後他院への通院は経過観察のみでよい旨を被験者から聴取した。　*投与365日目　、処置薬の服用が終了していることから、転帰は回復と判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
被験者に聴取したところ、整形外科の担当医の見解は、器質的なものと加齢によるものとのことであった。本事象は急激に進展することは考えにくいため、治験薬投与開始の時期を踏まえると因果見解は否定できると考えた。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
治験薬の投与後に事象が発現したとの報告であったが、本事象に対する整形外科の担当医は器質的なものと加齢によるものとの見解であった。本事象は急激に進展することは考えにくく、治験薬投与開始の時期を踏まえると、本事象は治験薬投与開始後に発現したとは考えにくいことから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

(3)　脳梗塞(症例報告書記載名：脳梗塞)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与 314 日目)、重篤度：重篤である、重症度：重度、治験薬投与：中止、転帰：回復、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(21 日間)、治験薬との因果関係：どちらともいえない

被験者識別コード：KRP114V-T302[redacted]
投与群：治験薬用量維持例
性別：男性、年齢：7[redacted]歳
合併症：良性前立腺肥大症、脂質異常症、便秘、慢性胃炎、胃食道逆流性疾患
併用薬：マグミット、ユリーフ、クレストール、タケキャブ、サワシリン、フラジール、ビオフェルミン R、混合ビタミン剤、ツムラ麻黄附子細辛湯エキス顆粒(医療用)、アドエア、カルボシステイン、セレコックス、キサンボン、ラジカット、プラビックス、フランドル、ガスター、ラクテック、ソルデム 3A、サヴィオゾール

他の有害事象：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、関節痛、鼻咽頭炎

経過：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に同意を取得し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬投与を開始した。
*投与313日目　、左手の痺れがあり他院を受診し、MRI により脳梗塞と診断され入院した。入院中、ラクテック注、ソルデム 3A 輸液、サヴィオゾール輸液、ラジカット点滴静注、キサンボン S 注射液、ガスター注射液、プラビックス錠を投与された。*投与314日目 、入院先の担当医指示により治験薬を休薬した。*投与320日目に退院し、プラビックス錠の投与は継続していた。*投与322日目、被験者の治験継続意思を確認し、治験薬の投与再開を指示した。*投与324日目、安全性について再考した結果、治験中止を判断し、被験者へ治験薬の投与中止を指示した。*投与330日目 、中止時検査を実施した。*投与338日目、*投与333日目に他院を受診したこと、及びプラビックス錠は今後も予防的に投与を継続するが、日常活動に支障がないことを確認した。脳梗塞は*投与333日目に回復と判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
入院先担当医の休薬指示も考慮し、被験者の安全性確保のため治験中止を判断した。その後他院へのレターの返信より、治験薬の休薬指示は、薬物相互作用を懸念しての判断であることを確認した。しかし、被験者は高脂血症を合併しているが経過は安定しており、その他の起因する合併症及び脳梗塞の家族歴は確認できていないこと、治験薬との類似薬であるミラベグロンの重大な副作用に高血圧が追加されており、脳梗塞は高血圧との関連性が高いことから、治験薬との因果関係を否定することはできないと考えた。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
本事象は治験薬投与後に発現したとの報告であった。治験責任医師等は類似薬の添付文書改訂により「高血圧」が重大な副作用欄に記載されたこと、脳梗塞と高血圧との関連性が高いことから、治験薬と本事象との因果関係を否定することはできないとコメントした。しかし、被験者は治験薬投与開始前に合併症として高血圧を有しておらず、治験薬投与開始後に血圧の上昇は認められていない。本事象は他院にてアテローム性脳梗塞と診断されており、被験者は高齢であり合併症に高脂血症を有していることから、本事象は被験者背景によるものと考えられた。また、治

験薬の薬理作用から本事象が発現するとは考えにくいことから、本事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(4)　狭心症(症例報告書記載名：狭心症)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与 78 日目)、重篤度：重篤である、重症度：重度、治験薬投与：中止、転帰：軽快、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(43 日間)、治験薬との因果関係：考えにくい

被験者識別コード：KRP114V-T302[redacted]
投与群：治験薬用量維持例
性別：女性、年齢：5[redacted]歳
合併症：高血圧、過換気
併用薬：テルミサルタン、ビソプロロールフマル酸塩、ロフラゼプ酸エチル、ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒(医療用)、ジェニナック、フェロベリン、イオパミロン 370

他の有害事象：胃腸炎、マイコプラズマ咽頭炎、血中トリグリセリド増加

経過：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に同意を取得し、[redacted]月[redacted]日に治験薬投与を開始した。
*投与78日目　、ヨガのインストラクターとして就労中に胸痛と息苦しさが発現したため、他院を受診した。トレッドミル負荷心電図検査を実施したところ、異常所見は認められなかった(心拍数 133)。*投与79日目、他院で冠動脈 CT を実施したところ冠動脈の狭窄が確認され、狭心症と診断された(50%以上の狭窄部あり)。*投与82日目、被験者の治験を中止した。治験薬は *#82日 朝まで投与された。中止時検査を実施したところ、心電図所見で軽度 ST 上昇が認められた。*投与83日目、他院へ入院し、左冠動脈前下行枝の心臓カテーテル検査を実施した。左冠動脈前下行枝の血管内超音波検査の結果は 2.0 × 2.3 mm、area 65%、冠血流予備量比(FFR) 0.85 とグレーゾーンであったため、FFR で判断する方針となった。アデノシン三リン酸(ATP)負荷後の FFR は 0.85 と有意な異常所見はなく、また、その時点で経皮的冠動脈形成術が必要な病変はなく、投薬はせず経過観察となった。検査時に投与された薬剤は、オムニパーク 350、ヘパリン、ATP であった。なお、心エコー及び足関節上腕血圧比の結果は異常所見なし、血液検査の結果は総コレステロールが 267、LDL が 164 と高値であった以外の異常はなかった。*投与109日目　、被験者より、胸部違和感(胸痛、息苦しさ)は *投与1箇月前　頃から時折感じていたこと、及び家族歴として母親と叔父に心筋梗塞の既往歴があることを新たに聴取した。*投与89日目、追跡検査のため被験者が来院し、心電図所見では軽度 ST 上昇が認められたものの、 *投与82日目　の所見とほぼ同様であった。また、自覚症状(胸痛、息苦しさ)は消失していないが、痛みの強度や症状の発現頻度が軽減したこと、その他体調に変わりがないことを被験者より聴取した。本事象の転帰は軽快であり、今後はかかりつけの内科(他院)でフォローすることで安全性上問題ないため、追跡調査を終了した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
他院で心臓カテーテル検査を実施したが、FFR が 0.85 であったため無処置で経過観察と判断されたこと、家族歴として母親、叔父の２名に心筋梗塞の既往があること、治験薬投与開始の１箇月程前から胸部違和感を自覚していたことを新たに確認した。また、治験中止後に実施した心電図の追跡検査では、中止時検査と変化はなかった。
上記情報を踏まえ、治験開始前の狭窄の有無及び程度は不明であるが、被験者背景として臨床

*新薬承認情報提供時に置き換えた。
投与日数

検査の LDL 及び HDL が高値で経過してきたこと、高血圧を合併していること、2 名の血縁者(母、叔父)に心筋梗塞の既往歴があること、治験薬投与との時系列として治験薬投与開始前(治験参加 1 箇月程前)から時々軽い胸部違和感を自覚していたことを総じて勘案の上、因果関係は否定できると判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与後に発現したとの報告であったが、被験者は合併症として高血圧症があり、LDL 値が高値で推移していたとのことであった。また、被験者は治験薬投与開始の約 1 箇月前から、胸部違和感(胸痛、息苦しさ)を自覚していたとのことであり、家族歴として、被験者の母親、叔父に心筋梗塞の既往歴があるとのことであった。

入院時の心臓カテーテル検査実施時には狭窄の程度は想定していたよりも進行していなかったとのことであったが、　*投与78日目　の事象発現から数日間は治験薬投与を継続しており、その間事象発現は認められていなかった。また、治験薬投与中止から約 1 箇月経過後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の来院時に、痛みの強度及び症状の発現頻度は軽減し、転帰は軽快と判断されたが、心電図所見(軽度 ST 上昇)は治験薬中止時の状況と変化はないとのことであった。

以上より、本事象は被験者背景に起因したと考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(5)　頭位性回転性めまい(症例報告書記載名：良性発作性頭位変換めまい症)、発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(治験薬投与 242 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：休薬、転帰：軽快、転帰日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日(10 日間)、治験薬との因果関係：考えにくい

被験者識別コード：KRP114V-T302[redacted]
投与群：治験薬用量維持例
性別：女性、年齢：7[redacted] 歳
合併症：甲状腺機能亢進症、神経症、高血圧、胃食道逆流性疾患、変形性関節症、便秘
併用薬：オルメテック、メルカゾール、ネキシウム、ロキソプロフェン Na、ノイロトロピン、リーゼ、ベシケア OD、マグミット、ザーネ、マイザー、ビタミン B6、ワカデニン、アズノール、レバミピド、セレコックス、エリーテン、アタラックス-P、ラクトリンゲル、リプラス 3、ジフェニドール塩酸塩、アデホス、ガスター、炭酸水素 Na

他の有害事象：挫傷、変形性関節症

経過：

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意を取得し、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬投与を開始した。

*投与242日目　夜間にめまい症状を自覚し救急車で他院へ搬送され、当日中に入院し、エリーテン静注、アタラックス P 静注、ラクトリンゲル静注、リプラス 3 号静注を投与開始した。*投与243日目、他院主治医より治験責任医師へ、被験者が他院に入院している旨の連絡があった。めまいの原因が不明であったため、治験責任医師等は治験薬の投与を一時中断するよう指示した。*#243日、ジフェニドールの投与を開始した。*投与247日目、被験者は退院した。*投与250日目、良性発作性頭位変換めまい症の治療薬としてアデホスコーワ顆粒の投与を開始した。*#251日目、被験者は規定外で来院した。*#251日 朝から症状の軽快を認めたため、*#252日目 朝から治験薬を再開するよう指示した。*投与258日目、治験薬投与再開後に症状の悪化はなく、軽快のままであった。治験責任

*新薬承認情報提供時に置き換えた。
投与日数

医師等は、他院主治医から入院時の CT、MRI、臨床検査(採血)、心電図測定の結果から異常所見は認められず、頭位性回転性めまいと判断されていたことを確認した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

治験薬投与開始から 30 週以上経過した後に発現しており、時間的関係から因果関係はないと判断した。

治験責任医師より他院主治医へ検査結果について聴取し、CT、MRI、臨床検査(採血)、心電図測定の結果、異常所見がないことを確認した。また被験者より本事象は「朝ベッドから起き上がる際に初期症状が発現した」と　*投与258日目　当院来院時に聴取した。他院での検査結果及び問診情報より当該疾患名を診断した。上記の時間的関係に加え、疾患特性より薬剤性は考えにくく、因果関係はないと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与開始後に発現しているが、「良性発作性頭位変換めまい症」と確定診断されており、疾患特性より、因果関係は「否定できる」と判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.6.2.20　海外第 I 相試験(004 試験)

(5.3.5.4-1)

2.7.6.2.20.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-151 に示した。

表 2.7.6.2-151　試験方法の概略(004 試験)

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験の標題</td><td>A Placebo and Active-Comparator Controlled Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MK-4618 in Patients with Overactive Bladder</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月(早期中止)</td></tr>
<tr><td>開発のフェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
- ビベグロン投与による定常状態での最大膀胱容量のベースラインからの変化量をプラセボ投与と比較する。
- 過活動膀胱患者にビベグロンを反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。
副次的目的：
- トルテロジン ER 投与による定常状態での最大膀胱容量のベースラインからの変化量をプラセボ投与と比較する。
- ビベグロン投与による定常状態での初発尿意時の膀胱容量のベースラインからの変化量について、ビベグロンとプラセボとの差(%)を推定する。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本試験は外国人過活動膀胱女性患者を対象に尿流動態(UDS)を評価することを目的とした、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、4 群 2 期クロスオーバー試験であった。
スクリーニング期 1 週間及び観察期 1 週間の後、組み入れ基準を満たした被験者を以下の投与順序に無作為に割り当てた。
<table>
<tr><th></th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>割付被験者数</th></tr>
<tr><td>順序 1</td><td>処置 C</td><td>処置 A</td><td>1 例*</td></tr>
<tr><td>順序 2</td><td>処置 C</td><td>処置 A</td><td>1 例</td></tr>
<tr><td>順序 3</td><td>処置 C</td><td>処置 B</td><td>1 例#</td></tr>
<tr><td>順序 4</td><td>処置 D</td><td>処置 C</td><td>1 例</td></tr>
</table>
本試験では、治験実施計画書改訂(2012 年 6 月 5 日)に伴い、ビベグロンの用量が 50 mg から 100 mg に変更された。以下、治験実施計画書改訂版(004-01)の用量を示した。
処置 A：ビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg プラセボ
処置 B：トルテロジン ER 4 mg + ビベグロン 100 mg プラセボ
処置 C：ビベグロン 100 mg プラセボ + トルテロジン ER 4 mg プラセボ
処置 D：ビベグロン 100 mg + トルテロジン ER 4 mg
*本被験者は治験実施計画書初版(004-00)の下で組み入れられたため、第 2 期の処置 A でのビベグロンの用量は 50 mg であった。
#本被験者は治験実施施設の閉鎖による試験の早期中止のため、第 1 期の処置 C のみを実施し完了した。

各時期に、治験薬を 1 日 1 回、7 日間経口投与した。各時期の間に約 2 週間のウォッシュアウト期間を設定した。</td></tr>
</table>

被験者数(計画時)	40 例	
主な 組み入れ基準	年齢 40 歳以上 75 歳以下、BMI が 35 kg/m^2 以下の閉経後又は卵巣摘除歴のある過活動膀胱女性患者	
	被験薬：	
治験薬、用量及び投与方法、 ロット番号	用量及び投与方法	ロット番号
	ビベグロン 50 mg 錠 1 錠又は 2 錠を経口投与	WL00048939
	対照薬：	
	用量及び投与方法	ロット番号
	トルテロジン ER 4 mg カプセル 1 カプセルを経口投与	WL00047169 WL00051246 WL00044683
	ビベグロン 50 mg 錠プラセボ 1 錠又は 2 錠を経口投与	WL00038718
	トルテロジン ER 4 mg カプセルプラセボ 1 カプセルを経口投与	WL00040610
評価項目	主要評価項目： 安全性： - 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図 薬力学： - 7 日目の投与 2 時間後における最大膀胱容量のベースラインからの変化(ビベグロン) 副次的評価項目： 薬力学： - 定常状態(7 日目投与後)での初発尿意の変化(ビベグロン) - 7 日目の投与 4 時間後における最大膀胱容量のベースラインからの変化(トルテロジン)	

2.7.6.2.20.2　試験成績

本試験は被験者の登録が不十分であったため、早期に中止された。本試験に組み入れられた被験者数は 4 例であり、うち 3 例が完了例、1 例が中止例であった。治験薬が投与された 4 例全例を安全性解析対象集団として採用した。なお、組み入れられた被験者数が少なかったため、薬力学解析は実施しなかった。

本試験では有害事象の報告はなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。

本試験で組み入れられた 4 例の被験者に対して、ビベグロン 50 mg 又は 100 mg 反復投与した時の忍容性は良好であった。