

再審査報告書

令和3年4月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| | |
|--------------------|--|
| 販 売 名 | ベタニス錠 25 mg ベタニス錠 50 mg |
| 有 効 成 分 名 | ミラベグロン |
| 申 請 者 名 | アステラス製薬株式会社 |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁 |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人にはミラベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 |
| 承 認 年 月 日 | 平成 23 年 7 月 1 日 |
| 再 審 査 期 間 | 8 年 |
| 承 認 条 件 | なし |

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ベタニス錠 25 mg 及び同錠 50 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2、表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査、表 5、表 6 及び表 7 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

| 使用成績調査 | |
|------------|--|
| 目的 | 日常の診療における本剤の使用実態下の情報を収集し、本剤の安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報を把握すること。 |
| 重点調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者、腎機能障害患者における安全性及び有効性 他剤 (α_1 遮断薬、抗コリン薬、5α 還元酵素阻害薬、強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤、CYP3A4 誘導作用を有する薬剤、主に CYP2D6 で代謝される薬剤及びその他使用頻度の高い薬剤) 併用時の本剤の安全性及び有効性 心血管系有害事象の発現状況 眼圧上昇に関する有害事象の発現状況 尿閉の発現状況 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して本剤を初めて使用した患者 |
| 実施期間 | 平成 24 年 4 月～平成 26 年 7 月 |
| 目標症例数 | 10,000 例 |
| 観察期間 | 投与開始から 12 週間 |
| 実施施設数 | 1,111 施設 |
| 収集症例数 | 10,688 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 9,795 例 ^{*1} |
| 有効性解析対象症例数 | 9,792 例 |
| 備考 | ^{*1} 安全性解析対象除外症例 893 例の内訳は、初回以降来院がない症例 867 例等であった。 |

表 2 特定使用成績調査 I の概要

| 長期特定使用成績調査 | |
|------------|---|
| 目的 | 本剤の長期使用例における安全性及び有効性を確認するとともに本剤の治療継続率を確認する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対して、本剤を初めて使用した患者。 |
| 実施期間 | 平成 24 年 10 月～平成 28 年 9 月 |
| 目標症例数 | 1 年以上観察症例数として 300 例 (登録症例数としては 1,000 例) |
| 観察期間 | 投与開始から 3 年間 |
| 実施施設数 | 177 施設 |
| 収集症例数 | 1,252 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 1,138 例 |
| 有効性解析対象症例数 | 1,138 例 |

表 3 特定使用成績調査 II の概要

| 特定使用成績調査 (心血管系障害の合併あるいは既往を有する患者に対する調査) | |
|--|--|
| 目的 | 心血管系障害の合併あるいは既往を有する過活動膀胱患者に対して、本剤が心血管系に及ぼす影響を確認する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |

| | |
|------------|---|
| 対象患者 | 以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 過活動膀胱と診断され、本剤を使用した患者 心血管系障害の合併あるいは既往を有する患者 本剤投与開始前7日以内（投与開始日を含む）に指定の医療機器で心電図が測定された患者 以下のいずれかに該当する患者は除外する <ul style="list-style-type: none"> 重篤な心血管系障害を有する患者 著明なQT延長を有する患者（QTc > 500 msec） |
| 実施期間 | 平成24年12月～平成26年7月 |
| 目標症例数 | 300例 |
| 観察期間 | 投与開始から4週間 |
| 実施施設数 | 25施設 |
| 収集症例数 | 316例 |
| 安全性解析対象症例数 | 236例 ^{※1} |
| 有効性解析対象症例数 | 234例 |
| 備考 | ^{※1} 安全性解析対象除外症例80例の内訳（重複あり）は、登録違反52例、初回投与以降来院がない症例（有害事象なし）31例等であった。 |

表4 特定使用成績調査Ⅲの概要

| | |
|----------------------------|---|
| 特定使用成績調査（緑内障を合併する患者に対する調査） | |
| 目的 | 緑内障を合併する過活動膀胱患者に対して、本剤が緑内障の症状に及ぼす影響を確認する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 過活動膀胱と診断され、本剤を使用した患者 緑内障（正常眼圧緑内障を含む）と診断された患者 本剤投与開始前6カ月の間に2回以上眼圧測定がなされた患者 |
| 実施期間 | 平成24年12月～平成30年1月 |
| 目標症例数 | 300例 |
| 観察期間 | 投与開始から12週間 |
| 実施施設数 | 14施設 |
| 収集症例数 | 26例 ^{※1} |
| 安全性解析対象症例数 | 22例 |
| 有効性解析対象症例数 | 22例 |
| 備考 | ^{※1} 当初の予定から登録期間を3年間延長して症例登録推進を行ったが、登録症例数はわずかしかなかったことから、更なる登録期間延長はせずに登録症例数27例で調査を終了した。 |

表5 製造販売後臨床試験Ⅰの概要

| | |
|--------------------------------|--|
| ソリフェナシンで治療中の過活動膀胱患者に対する本剤の併用試験 | |
| 目的 | ソリフェナシンで治療中の過活動膀胱患者を対象に、本剤併用時の安全性及び有効性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照試験 |
| 対象患者 | <p>【主な選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 同意取得時において20歳以上、かつ 女性：閉経後の外来過活動膀胱患者 男性：将来的に挙児を希望しない外来過活動膀胱患者 ソリフェナシン1日1回2.5mg又は5mgを観察期開始前4週間以上、用量の変更なく服薬している患者 過活動膀胱症状質問表（OABSS）の質問3の点数が2点以上、かつ全体の合計点が3点以上の患者 <p>【主な除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 過活動膀胱と疑われる症状の発現が一過性（薬剤性、心因性等）である患者 尿路感染症（膀胱炎、前立腺炎等）、尿路結石（尿管結石、尿道結石、膀胱結石等）、間質性膀胱炎を合併する患者、又は再発性尿路感染症（同意取得前24週間以内に3回以上発症）の既往がある患者 観察期開始前24週間以内に、尿路機能に影響を及ぼす可能性のある外科的療法を受けた患者 |

| | |
|------------|---|
| 実施期間 | 平成 24 年 10 月～平成 25 年 7 月 ^{*1} |
| 用法・用量 | <p><観察期> 観察期開始前と同量のソリフェナシン（2.5 mg 錠 1 錠又は 5 mg 錠 1 錠）を 1 日 1 回朝食後に 2 週間経口投与する。</p> <p><治療期> 1) 治療期開始用量 観察期開始前と同量のソリフェナシン（2.5 mg 錠 1 錠又は 5 mg 錠 1 錠）及び本剤 25 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後に 16 週間経口投与する。 2) 増量時用量（8 週来院日に本剤 50 mg へ増量する場合） 観察期開始前と同量のソリフェナシン（2.5 mg 錠 1 錠又は 5 mg 錠 1 錠）及び本剤 50 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与する。</p> |
| 観察期間 | 観察期 2 週間、治療期 16 週間の計 18 週間 |
| 予定症例数 | 200 例 |
| 評価項目 | <p><安全性> バイタルサイン、有害事象、臨床検査値等</p> <p><有効性> OABSS の変化量、24 時間あたりの平均排尿回数の変化量、24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量等</p> |
| 投与症例数 | ソリフェナシン 2.5 mg と本剤 25 mg 併用群（以下、「S 2.5 mg+M 25 mg」）：35 例、ソリフェナシン 2.5 mg と本剤 50 mg 併用群（以下、「S 2.5 mg+M 50 mg」）：37 例、ソリフェナシン 5 mg と本剤 25 mg 併用群（以下、「S 5 mg+M 25 mg」）：58 例、ソリフェナシン 5 mg と本剤 50 mg 併用群（以下、「S 5 mg+M 50 mg」）：93 例 |
| 安全性解析対象症例数 | S 2.5 mg+M 25 mg：35 例、S 2.5 mg+M 50 mg：37 例、S 5 mg+M 25 mg：58 例、S 5 mg+M 50 mg：93 例 |
| 有効性解析対象症例数 | S 2.5 mg+M 25 mg：33 例、S 2.5 mg+M 50 mg：37 例、S 5 mg+M 25 mg：55 例、S 5 mg+M 50 mg：93 例 |
| 備考 | ^{*1} 最終症例の最終観察日。 |

表 6 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

| | |
|--------------------------|---|
| 本剤とトルテロジン併用投与時の薬物相互作用の検討 | |
| 目的 | 閉経後健康成人女性を対象に、本剤 50 mg を反復投与したときのトルテロジン及び代謝物の薬物動態に与える影響について検討する。併せて、安全性について検討する。 |
| 試験デザイン | 単施設、非盲検試験 |
| 対象患者 | 閉経後 2 年を経過した健康成人女性 |
| 実施期間 | 平成 25 年 6 月～8 月 ^{*1} |
| 用法・用量 | Day 1～Day 14 にトルテロジン 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。Day 8～Day 14 に本剤 50 mg 1 日 1 回と併用する。 |
| 観察期間 | 2 週間 |
| 予定症例数 | 24 例 |
| 評価項目 | <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図等</p> <p><薬物動態> ミラベグロン血漿中未変化体濃度、トルテロジン血漿中未変化体濃度、トルテロジン血漿中代謝物（5-hydroxymethyl tolterodine; 5-HMT）濃度</p> |
| 投与症例数 | 24 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 24 例 |
| 備考 | ^{*1} 最終症例の最終観察日。 |

表 7 製造販売後臨床試験Ⅲの概要

| | |
|----------------------------------|--|
| 本剤で治療中の過活動膀胱患者に対する抗コリン薬の併用長期投与試験 | |
| 目的 | 本剤で治療中の過活動膀胱患者を対象に、抗コリン薬併用時の安全性及び有効性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照試験 |
| 対象患者 | <p>【主な選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 同意取得時において 20 歳以上、かつ 女性：閉経後 1 年以上経過した外来過活動膀胱患者 |

| | |
|------------|--|
| | <p>男性：将来的に挙児を希望しない外来過活動膀胱患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤 1 日 1 回 50mg を観察期開始前 6 週間以上、用量の変更なく服薬している患者 OABSS の質問 3 の点数が 2 点以上、かつ全体の合計点が 3 点以上の患者 <p>【主な除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 過活動膀胱と疑われる症状の発現が一過性（薬剤性、心因性等）である患者 尿路感染症（膀胱炎、前立腺炎等）、尿路結石（尿管結石、尿道結石、膀胱結石等）、間質性膀胱炎を合併する患者、又は再発性尿路感染症（同意取得前 24 週間以内に 3 回以上発症）の既往がある患者 観察期開始前 24 週間以内に、尿路機能に影響を及ぼす可能性のある外科的療法を受けた患者 |
| 実施期間 | 平成 26 年 10 月～平成 28 年 9 月 ^{*1} |
| 用法・用量 | <p><観察期> 本剤 50 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後に 2 週間経口投与する。</p> <p><治療期></p> <p>1) ソリフェナシン併用群 本剤 50 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後及びソリフェナシン錠 5 mg 1 錠（増量時は 2 錠）を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。</p> <p>2) プロピペリン併用群 本剤 50 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後及びプロピペリン錠 20 mg 1 錠を 1 日 1 回朝食後（増量時は 20 mg 1 錠を 1 日 2 回朝食後と夕食後）に経口投与する。</p> <p>3) イミダフェナシン併用群 本剤 50 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後及びイミダフェナシン錠 0.1 mg 1 錠（増量時は 2 錠）を 1 日 2 回朝食後と夕食後に経口投与する。</p> <p>4) トルテロジン併用群 本剤 50 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食後及びトルテロジンカプセル 4 mg 1 カプセル（増量不可）を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。</p> |
| 観察期間 | 観察期 2 週間、治療期 52 週間の計 54 週間 |
| 予定症例数 | 600 例（各群 150 例） |
| 評価項目 | <p><安全性> バイタルサイン、有害事象、臨床検査値等</p> <p><有効性> OABSS 合計点の変化量、24 時間あたりの平均排尿回数の変化量、24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量等</p> |
| 投与症例数 | ソリフェナシン併用群：167 例、プロピペリン併用群：161 例、イミダフェナシン併用群：161 例、トルテロジン併用群：159 例 |
| 安全性解析対象症例数 | ソリフェナシン併用群：166 例、プロピペリン併用群：161 例、イミダフェナシン併用群：161 例、トルテロジン併用群：159 例 |
| 有効性解析対象症例数 | ソリフェナシン併用群：166 例、プロピペリン併用群：161 例、イミダフェナシン併用群：161 例、トルテロジン併用群：159 例 |
| 備考 | ^{*1} 最終症例の最終観察日。 |

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 9,795 例のうち、595 例に 682 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 件以上）は表 8 のとおりであった。副作用発現割合は 6.1%（595/9,795 例）であり、承認時までの臨床試験（第 II 相試験、第 III 相試験及び長期投与試験）における副作用発現割合 25.9%

(313/1,207 例) に比べて高くなかったが、承認時までの臨床試験と比較し、本調査では下部尿路閉塞に関連する副作用が多く発現していた。これに関し、本調査で発現した下部尿路閉塞に関連する副作用の発現状況をみると、多くは男性で発現しており、そのほとんどが前立腺肥大症を合併していたことから、承認時までの臨床試験と比べて本調査に組み入れられた対象に男性が多かったこと（男性比率は本調査で 46.8%、治験併合で 16.7%）が影響したと考える。前立腺肥大症を合併する患者を含む下部尿路閉塞障害を有する患者への投与については既に注意喚起をしており、新たな対応は必要ないと判断した。

表 8 使用成績調査における主な副作用

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%) |
|-------------------|--------------------------|
| 感染症および寄生虫症 | 31 (0.3) |
| 膀胱炎 | 24 (0.2) |
| 神経系障害 | 58 (0.6) |
| 浮動性めまい | 27 (0.3) |
| 頭痛 | 10 (0.1) |
| 心臓障害 | 28 (0.3) |
| 動悸 | 17 (0.2) |
| 胃腸障害 | 198 (2.0) |
| 腹部不快感 | 24 (0.2) |
| 便秘 | 95 (1.0) |
| 下痢 | 22 (0.2) |
| 悪心 | 18 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 51 (0.5) |
| そう痒症 | 12 (0.1) |
| 蕁麻疹 | 10 (0.1) |
| 腎および尿路障害 | 84 (0.9) |
| 排尿困難 | 43 (0.4) |
| 尿閉 | 30 (0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 65 (0.7) |
| 口渇 | 46 (0.5) |
| 臨床検査 | 82 (0.8) |
| 残尿量増加 | 70 (0.7) |

MedDRA/J version 17.1

4.1.2. 重点調査項目

肝機能障害患者について、肝機能「障害あり」¹⁾ 患者の副作用発現割合は 10.5% (12/114 例) であり、肝機能「正常」患者の副作用発現割合 (5.9% (345/5,831 例)) に比べて高かったが、肝機能「障害あり」患者で 2 件以上発現した副作用は口渇 3 件及び尿閉 2 件であり、肝機能「障害あり」患者に特徴的な傾向は認められなかった。また、腎機能「障害あり」¹⁾ 患者の副作用発現割合は 8.2% (33/401 例) であり、腎機能「正常」患者の副作用発現割合 (5.9% (332/5,655 例)) と明確な違いはなかった。

重点調査項目に設定した併用薬のうち、「主に CYP2D6 で代謝される薬剤」、「その他使用頻度の高い (1%以上) 薬剤 (アムロジピンベシル酸塩、酸化マグネシウム、バルサルタン、カンデサルタンシレキセチル、ランソプラゾール)」については、それぞれ併用「有」の患者の副作用発現割

¹⁾ 医薬品等の副作用の重篤度分類基準 [厚生省薬務局安全課長通知、薬安第 80 号 (平成 4 年 6 月 29 日)] に基づき、本剤投与開始時点で、担当医が判定。

合が併用「無」の患者より高かった。これらの薬剤の併用「有」の患者で副作用発現割合が高かった要因の特定は困難であるが、併用「有」の患者で発現した副作用に特徴的な傾向は認められていないことから、特段の対応は不要と判断した。

心血管系の有害事象は 54 例に 57 件認められ、内訳は、動悸 19 件、高血圧 9 件、頻脈 5 件等であった。本剤により発現した可能性が高いと考えられた症例の累積はなかったことから、現時点で新たな対応の必要はないと考えた。なお、心血管系障害の既往又は合併症を有する患者における安全性については、特定使用成績調査にて別途検討を行った。

眼圧上昇に関する有害事象は 2 例に 2 件（眼圧上昇及び緑内障（悪化）各 1 件）認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。本邦で行われた疫学調査（Ophthalmology 2004; 111: 1641-8、Ophthalmology 2005; 112: 1661-9）において、40 歳以上の日本人の緑内障有病率は約 3.9%～5.0%と報告されており、本調査における眼圧上昇に関する有害事象はそれを超えるものではなかったことから、新たな対応の必要はないと考えた。

尿閉の有害事象は 34 例に 34 件認められた。その内訳は、男性が 70.6% (24/34 例)、女性が 29.4% (10/34 例) であり、尿閉が認められた男性 24 例はいずれも前立腺肥大症を合併していた。また、尿閉が発現した男性の 75.0% (18/24 例)、女性の 70.0% (7/10 例) が 75 歳以上の後期高齢者であったが、その多くは非重篤であり、転帰も多くが回復又は軽快であった。過活動膀胱は加齢に伴い増加するが、その一方で、膀胱収縮力が低下し、排出障害と蓄尿障害を併せ持つ DHIC (detrusor hyperactivity with impaired contractile function) という病態を呈する患者が高齢者に増えてくることも報告されており (JAMA 1987; 257: 3076-81)、高齢者における膀胱の状態が今回の結果に影響を与えた可能性もあると考える。なお、尿閉については本剤の添付文書の「重大な副作用」の項に記載しているが、引き続きの注意喚起が必要と考える。

4.2. 特定使用成績調査 I

安全性解析対象 1,138 例のうち、97 例に 109 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 9 のとおりであった。副作用発現割合は 8.5% (97/1,138 例) であり、使用成績調査における副作用発現割合 (6.1%) に比べて高かったが、これは本調査の観察期間 (3 年間) が長期であったことによるものとする。安全性解析対象症例に発現した副作用を発現時期 (投与開始後 1 カ月未満、1 カ月以上 3 カ月未満、3 カ月以上 6 カ月未満、以降 3 カ月毎及び 3 年以上) 別に検討したところ、「1 カ月未満」が 2.4% (27/1,138 例) で最も高く、また長期投与時に特定の副作用の発現割合が増加する傾向も認められなかった。

表 9 特定使用成績調査 I における主な副作用

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%) |
|------------|--------------------------|
| 感染症および寄生虫症 | 9 (0.8) |
| 膀胱炎 | 9 (0.8) |
| 神経系障害 | 8 (0.7) |
| 頭痛 | 2 (0.2) |
| 心臓障害 | 5 (0.4) |
| 不整脈 | 2 (0.2) |
| 動悸 | 2 (0.2) |
| 胃腸障害 | 28 (2.5) |
| 腹部不快感 | 3 (0.3) |

| | | |
|-------------------|----|-------|
| 便秘 | 19 | (1.7) |
| 悪心 | 3 | (0.3) |
| 腎および尿路障害 | 18 | (1.6) |
| 排尿困難 | 10 | (0.9) |
| 尿閉 | 6 | (0.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9 | (0.8) |
| 口渇 | 6 | (0.5) |
| 臨床検査 | 15 | (1.3) |
| 残尿量増加 | 14 | (1.2) |

MedDRA/J version 20.0

4.3. 特定使用成績調査Ⅱ

安全性解析対象 236 例のうち、本剤投与前後の心電図所見（ペーシング調律を除く）がある症例（心電図評価 A）は 232 例、心電図評価 A のうち、本剤の投与を 4 週時まで継続し、かつ本剤投与前と投与 4 週時（投与開始 4 週後±14 日）の評価を有する症例（心電図評価 B）は 162 例であった。

安全性解析対象 236 例中 27 例に 36 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 10 のとおりであった。このうち心血管系の副作用は 13 例 16 件で、いずれも非重篤な事象であり、内訳は上室性期外収縮及び心電図 QT 延長 各 3 例、上室性不整脈及び心室性期外収縮 各 2 例、洞性頻脈、心電図 ST 部分下降、心電図 ST 部分上昇、心電図異常 T 波、心室肥大の心電図所見及び QRS 軸異常 各 1 例であった。本調査では心電図測定を必須としていたことから、関連する事象の検出頻度は上がっていたと考えるが、いずれの副作用の発現も 1~3 件と少数であった。また、心電図評価 A 及び心電図評価 B での本剤投与前後での心電図パラメータの変化を検討したが、重篤な異常変動はなかった。以上の結果から、本調査の対象であった心血管系障害の合併又は既往を有する患者における新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 10 特定使用成績調査Ⅱにおける主な副作用

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%) | |
|------------|--------------------------|-------|
| 感染症および寄生虫症 | 3 | (1.3) |
| 尿路感染 | 2 | (0.8) |
| 心臓障害 | 8 | (3.4) |
| 上室性不整脈 | 2 | (0.8) |
| 上室性期外収縮 | 3 | (1.3) |
| 心室性期外収縮 | 2 | (0.8) |
| 胃腸障害 | 6 | (2.5) |
| 下痢 | 2 | (0.8) |
| 悪心 | 2 | (0.8) |
| 腎および尿路障害 | 3 | (1.3) |
| 排尿困難 | 3 | (1.3) |
| 臨床検査 | 8 | (3.4) |
| 心電図 QT 延長 | 3 | (1.3) |

MedDRA/J version 17.1

4.4. 特定使用成績調査Ⅲ

安全性解析対象 22 例中 2 例に 2 件（膀胱炎及び排尿困難 各 1 件）の副作用が認められた。本剤投与開始前の 2 回の眼圧測定値（平均±標準偏差）は、それぞれ 14.2±4.4 mmHg（22 例）及び

14.4±3.9 mmHg (22 例) であり、本剤投与 4 週後及び 12 週後の眼圧測定値 (それぞれ 12.7±2.8 mmHg (13 例) 及び 12.9±3.1 mmHg (17 例)) に上昇はみられなかった。また、眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査では本剤投与開始後に異常所見は認められず、緑内障が本剤投与開始時から悪化した症例もなかった。

4.5. 製造販売後臨床試験 I

安全性解析対象症例のうち、S 2.5 mg+M 25 mg 群、S 2.5 mg+M 50 mg 群、S 5 mg+M 25 mg 群及び S 5 mg+M 50 mg 群における副作用発現割合は、それぞれ 17.1% (6/35 例)、16.2% (6/37 例)、20.7% (12/58 例) 及び 30.1% (28/93 例) であった。主な副作用は便秘で、各投与群の発現割合は 5.4~8.6% であり、承認時までの臨床試験における便秘の副作用発現割合 (第Ⅲ相試験 : 3.4%、長期投与試験 : 5.9% (いずれもミラベグロン 50 mg 群)) と大きな違いはなかった。

4.6. 製造販売後臨床試験 II

安全性解析対象 24 例のうち、本剤 50 mg を併用後に 3 例で 4 件副作用が発現し、内訳は便秘 2 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び膀胱炎 各 1 件であった。いずれも軽度で、転帰は回復であり、新たな安全対策は不要と考えた。

4.7. 製造販売後臨床試験 III

安全性解析対象では、ソリフェナシン併用群、プロピペリン併用群、イミダフェナシン併用群及びトルテロジン併用群における副作用発現割合は、それぞれ 45.8% (76/166 例)、50.3% (81/161 例)、44.7% (72/161 例) 及び 46.5% (74/159 例) であり、各抗コリン薬併用群の副作用発現割合は、それぞれの抗コリン薬の承認時までの臨床試験における副作用発現割合と大きく異なるものではなかった。また、本試験における主な副作用は口内乾燥 (発現割合は、ソリフェナシン併用群 18.7%、プロピペリン併用群 31.7%、イミダフェナシン併用群 24.8% 及びトルテロジン併用群 25.2%) で、他に便秘、排尿困難等がみられており、それぞれの抗コリン薬の承認時までの臨床試験又は製造販売後調査における発現傾向と大きく異なるものではなく、併用時の安全性に新たな問題は認められなかった。

4.8. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 204 例 206 件、予測できない重篤な副作用は 548 例 723 件であった。また、再審査期間中に収集した再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 1,480 例 1,712 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 20 件以上収集された副作用は表 11 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、収集された症例は、本剤以外の要因が考えられる症例や情報不足により評価困難な症例であり、本剤との関連性を示す明確な根拠が不足していること、又は累積報告件数が少ないこと等から、現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

表 11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

| 副作用等の種類 | 総数 | | 重篤 | | 非重篤 | |
|-------------------|-------|-------|-----|-----|-------|-------|
| | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 |
| 合計 | 1,986 | 2,435 | 548 | 723 | 1,480 | 1,712 |
| 精神障害 | 117 | 127 | 19 | 20 | 100 | 107 |
| 不眠症 | 40 | 40 | 1 | 1 | 39 | 39 |
| 神経系障害 | 169 | 185 | 62 | 76 | 107 | 109 |
| 味覚異常 | 37 | 38 | 0 | 0 | 37 | 38 |
| 心臓障害 | 153 | 164 | 109 | 118 | 45 | 46 |
| 心不全 | 20 | 20 | 19 | 19 | 1 | 1 |
| 不整脈 | 39 | 39 | 17 | 17 | 22 | 22 |
| 胃腸障害 | 258 | 283 | 44 | 59 | 217 | 224 |
| 嚥下障害 | 91 | 92 | 7 | 7 | 84 | 85 |
| 腎および尿路障害 | 417 | 449 | 34 | 34 | 384 | 415 |
| 着色尿 | 97 | 97 | 0 | 0 | 97 | 97 |
| 尿失禁 | 44 | 46 | 1 | 1 | 43 | 45 |
| 尿臭異常 | 64 | 64 | 0 | 0 | 64 | 64 |
| 頻尿 | 73 | 73 | 0 | 0 | 73 | 73 |
| 夜間頻尿 | 40 | 40 | 0 | 0 | 40 | 40 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 144 | 162 | 38 | 51 | 106 | 111 |
| 異常感 | 32 | 33 | 1 | 1 | 31 | 32 |
| 外科および内科処置 | 55 | 55 | 54 | 54 | 1 | 1 |
| 入院 | 26 | 26 | 26 | 26 | 0 | 0 |

MedDRA/J version 22.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

5.1.1. 有効性の評価結果

有効性解析対象 9,792 例のうち、担当医による有効性判定²⁾が「判定不能」とされた 398 例を除く 9,394 例における有効率は 80.7% (7,582/9,394 例)、無効率は 19.3% (1,812/9,394 例)であった。

また、OABSS 評価対象症例³⁾ 4,153 例において、OABSS 総スコア (平均値±標準偏差) は、投与開始時 9.0±2.53 点、本剤投与 12 週後 (中止時含む) 5.3±3.25 点であり、臨床的に意義のある変化量であるとされる (Urology 2011; 78: 768-73) 3 点以上の改善が認められた。

5.1.2. 重点調査項目

肝機能「障害あり」¹⁾ 患者の有効率は 71.3% (77/108 例) であり、肝機能「正常」患者の有効率 (81.0% (4,529/5,593 例)) より低かった。肝機能「障害あり」患者での有効率が低かった理由を

²⁾ 過活動膀胱の症状の推移について、担当医が投与 12 週後 (又は投与中止時) に本剤投与開始時と比較し「有効、無効、判定不能」の 3 区分で評価した。

³⁾ 担当医によって過活動膀胱と診断され、有効性評価が可能であった対象 (有効性解析対象症例) のうち、過活動膀胱の診断にあたって除外すべき主たる疾患・状態に当たらず、OABSS により過活動膀胱と判定され、本剤を用法・用量どおりに投与され、投与開始時及び投与 12 週後 (中止時を含む) に OABSS を欠測なく評価できた症例。

特定することは困難であるが、肝機能「障害あり」患者での有効率も 71.3%であり、臨床使用上の問題はないと考える。また、腎機能「障害あり」¹⁾及び「正常」の患者の有効率は 79.6% (301/378 例) 及び 80.9% (4,393/5,427 例) であり、明確な違いはなかった。

重点調査項目に設定した併用薬のうち、「 α_1 遮断薬」、「その他使用頻度の高い (1%以上) 薬剤 (クレンブテロール塩酸塩、ピカルタミド)」については、それぞれ併用「有」の患者の有効率が併用「無」の患者より明らかに低かった。 α_1 遮断薬を併用している患者の 94.6% (2,573 例) は男性であり、前立腺肥大症を合併していると推察されることから、その病態の進行状況や治療状況が有効率に影響した可能性があると考ええる。クレンブテロール塩酸塩及びピカルタミドの服薬目的は、それぞれ腹圧性尿失禁及び前立腺癌と推察されることから、これらの病態の進行状況等が有効率に影響した可能性があると考ええる。

以上より、重点調査項目として検討した肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本剤の有効性並びに他剤併用時の本剤の有効性について、特段の対応は不要と判断した。

5.2. 特定使用成績調査 I

有効性解析対象 1,138 例における、投与期間別の有効性判定⁴⁾ 及び有効率は表 12 のとおりであり、1 年を超える投与期間においても有効率の低下は認められなかった。

表 12 有効性判定

| | 解析対象 (例) | 有効性判定 (例) | | | 有効率 |
|----------------------|----------|-----------|-----|------|-------|
| | | 有効 | 無効 | 判定不能 | |
| 1 年以下 (1 年後調査票) | 1,138 | 882 | 209 | 47 | 80.8% |
| 1 年超～2 年以下 (2 年後調査票) | 494 | 437 | 45 | 12 | 90.7% |
| 2 年超～ (3 年後調査票) | 331 | 294 | 29 | 8 | 91.0% |
| 最終評価時 | 1,138 | 842 | 240 | 56 | 77.8% |

また、OABSS 評価対象症例⁵⁾ 493 例における、本剤投与開始時及び投与後の OABSS 総スコア (平均値±標準偏差) 及びその本剤投与開始時からの変化量は表 13 のとおりであり、いずれの時点でも投与開始前から明確なスコアの低下が認められたことから、長期使用時の有効性に特段の問題はないと判断した。

表 13 OABSS 総スコアの推移

| | 解析対象 (例) | OABSS 総スコア | 変化量 |
|----------|----------|------------|-----------|
| 本剤投与開始時 | 493 | 9.0±2.36 | — |
| 投与 3 カ月後 | 360 | 5.3±2.91 | -3.7±2.91 |
| 投与 6 カ月後 | 282 | 4.6±2.80 | -4.3±2.85 |
| 投与 1 年後 | 260 | 4.6±3.07 | -4.5±3.00 |
| 投与 2 年後 | 146 | 4.2±3.05 | -4.8±3.23 |
| 投与 3 年後 | 95 | 4.0±3.09 | -5.1±3.08 |
| 最終評価時 | 493 | 4.9±3.33 | -4.1±3.38 |

4) 過活動膀胱の症状の推移について、担当医が本剤投与開始時と比較し「有効、無効、判定不能」の 3 区分で評価した。

5) 担当医によって過活動膀胱と診断され、有効性評価が可能であった対象 (有効性解析対象症例) のうち、過活動膀胱の診断にあたって除外すべき主たる疾患・状態に当たらず、OABSS により過活動膀胱と判定され、本剤を用法・用量どおりに投与され、投与開始時及び最終評価時 (集計対象調査票をとおして、最後に OABSS を評価した日) に OABSS を欠測なく評価できた症例。

5.3. 特定使用成績調査Ⅱ

有効性解析対象 234 例のうち、担当医による有効性判定⁶⁾が「判定不能」とされた 7 例を除く 227 例における有効率は 83.3% (189/227 例) であり、特段の問題はないと判断した。

5.4. 特定使用成績調査Ⅲ

有効性解析対象 22 例のうち、担当医による有効性判定²⁾が「判定不能」とされた 1 例を除く 21 例における有効率は 95.2% (20/21 例) であり、特段の問題はないと判断した。

5.5. 製造販売後臨床試験Ⅰ

各投与群における試験終了時の OABSS 総スコア (平均値±標準偏差) 及びその本剤投与開始前 (ベースライン) からの変化量は表 14 に示すとおりであり、いずれの群も、臨床的に意義のある変化量 (3 点) を上回る改善を示しており、特段の問題はないと考えた。

表 14 OABSS 総スコア及び変化量

| | 解析対象 (例) | OABSS 総スコア | 変化量 |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| S 2.5 mg+M 25 mg 群 | 33 | 3.7±3.04 | -3.4±2.95 |
| S 2.5 mg+M 50 mg 群 | 37 | 4.5±3.26 | -3.9±2.70 |
| S 5 mg+M 25 mg 群 | 53 | 3.8±2.96 | -3.6±2.86 |
| S 5 mg+M 50 mg 群 | 93 | 4.0±2.84 | -4.0±2.90 |

5.6. 製造販売後臨床試験Ⅲ

各抗コリン薬併用群における試験終了時の OABSS 総スコア (平均値±標準偏差) 及びその本剤投与開始前 (ベースライン) からの変化量は表 15 に示すとおりであり、いずれの群も、臨床的に意義のある変化量 (3 点) を上回る改善を示しており、特段の問題はないと考えた。

表 15 OABSS 総スコア及び変化量

| | 解析対象 (例) | OABSS 総スコア | 変化量 |
|-------------|----------|------------|----------|
| ソリフェナシン併用群 | 164 | 3.5±2.8 | -3.9±2.7 |
| プロピペリン併用群 | 160 | 3.5±2.7 | -4.1±2.6 |
| イミダフェナシン併用群 | 161 | 3.9±2.8 | -3.9±2.6 |
| トルテロジン併用群 | 159 | 3.5±2.7 | -4.2±2.8 |

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) へ報告した外国の措置報告は 23 件、研究報告は 1 件であった (表 16)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

⁶⁾ 過活動膀胱の症状の推移について、担当医が投与 4 週後 (又は投与中止時) に本剤投与開始時と比較し「有効、無効、判定不能」の 3 区分で評価した。

表 16 措置報告及び研究報告の概要

| | |
|------|--|
| 措置報告 | <ul style="list-style-type: none"> ① 膀胱出口部閉塞患者又は抗ムスカリン薬服用中の過活動膀胱患者での尿閉に対する注意喚起を追記すること等に関する欧州製品概要、韓国等の添付文書の改訂（5件） ② 過敏症、血管浮腫についての注意喚起を追記すること等に関する米国等の添付文書の改訂（3件） ③ コントロール不良の重度高血圧患者への投与を禁忌とすること等についての Direct Healthcare Professional Communication（DHPC）配布、欧州製品概要、香港等の添付文書の改訂（11件） ④ 高血圧クライゼについての注意喚起を追記すること等に関する欧州製品概要、シンガポール等の添付文書の改訂（4件） |
| 研究報告 | <ul style="list-style-type: none"> ① 本剤とトルテロジン併用投与時の薬物相互作用試験により、本剤との併用時にトルテロジン及びその活性代謝物の薬物動態パラメータの上昇が確認されたとの報告（平成 26 年 2 月） |

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上