

2020年度薬物治療塾Dコース後期第4,5回目勉強会要旨

開催日時:2021年8月22日(日)、9月26日(日)13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ベオーバ®錠50mg (ビベグロン)

主な検討資料: 医薬品インタビューフォーム 2021年2月改訂(第6版)、

審査報告書 平成30年8月2日(審査報告(1) 平成30年6月11日、審査報告(2) 平成30年7月31日)、申請資料概要

論文名: Vibegron, a Novel Potent and Selective β_3 -Adrenoreceptor Agonist, for the Treatment of Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study

Eur Urol. 2018 May;73(5):783-790.

検討理由:

- ・既存の過活動膀胱治療薬で存在している尿閉、QT 延長等の安全性について評価する
- ・申請時に、過活動膀胱における夜間頻尿の適応が削除された具体的な経緯を理解する
- ・慢性的に使用される薬剤であり、一般的に使用頻度が高い薬剤であるため、有効性・安全性の特徴から臨床上で注意する点を理解する

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):ビベグロン

製品名(医薬品名): ベオーバ®錠 50 mg

参照資料: ①IF 2021年2月改訂 第6版 ②審査報告書 平成30年8月2日(審査報告(1) 平成30年6月11日、審査報告(2) 平成30年7月31日)③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	—	ヒトでの BA 試験は実施されていない
Ae(%)	—	IV データなし (参考) ③2.7.2. 臨床薬理試験 海外マスバランス試験(011 試験)p.38 外国人健康成人男性被験者に[¹⁴ C]ビベグロンを投与したときの尿中ビベグロン濃度から算出したビベグロンの尿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-33 に示す。([¹⁴ C]ビベグロン 100 mg (3.4 MBq)を空腹時単回経口投与、採取時間:0-312~0-480 時間) ビベグロンの CL _r は 157mL/min (9.42 L/h)であり、投与量の 14.3%が未変化体として尿中に排泄された。⇒Ae*F=14.3%
CL _{tot} (mL/min)	—	IV データなし
V _d (L)	—	IV データなし
fuP	0.50	①p.51 (6)血漿蛋白結合率 1)ヒト血漿蛋白結合率(in vitro 試験) ヒト血漿に[³ H]ビベグロン 0.1~100 μmol/L(最終濃度)を添加したとき、各検討濃度での蛋白結合率は 49.6%~51.3%であり、検討した濃度範囲では、ビベグロンの濃度によらず蛋白結合率は一定であった。 →中間値 50.45%

B/P	0.9	①p.51 (6)血漿蛋白結合率 2)ヒト血球移行性(in vitro 試験) ヒト血液に[³ H]ビベグロン 0.1~10 μmol/L(最終濃度)を添加したとき、各検討濃度での血液/血漿中濃度比は 0.8~1.0 であり、検討した濃度範囲では、ビベグロンの濃度によらず血球移行は一定であった。 →中間値 0.9
-----	-----	--

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	IV データがないため、特徴づけできない		不明
Vd	IV データがないため、特徴づけできない		不明
EH	IV データがないため、特徴づけできない		不明
ER	IVデータがないため、特徴づけできない		不明
fuP	0.5	>0.2	Binding insensitive

* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	推定不能	Vdf	推定不能
CLtot	推定不能	CLtotf	推定不能
CLpo	推定不能	CLpof	推定不能
AUCiv	推定不能	AUCivf	推定不能
AUCpo	推定不能	AUCpof	推定不能
CBssave	推定不能	CBssavef	推定不能
t1/2	推定不能		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

binding insensitive の薬剤であるため、fuB の寄与は小さい。

各パラメータの決定因子が推定できないため変動因子の影響は不明。

【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hr}$

kel= CL/Vd or t1/2 の値を使用して算出

①p.47 1)単回投与(003 試験) 健康成人男性 承認用量が 50 mgなので、50 mgの $t_{1/2} = 64.0h$ を使用
 $\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 0.375$
 蓄積係数 $= 1 / [1 - (1/2)^n] = 4.37$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

①p.48 2)反復投与(009 試験)

健康成人男性 6 例にビベグロン 50、100 及び 200mg(カプセル) を 1 日 1 回 14 日間空腹時反復投与したときの AUC_{0-24} は、投与 1 日目と比べて 1.84~2.29 倍であった。

表 健康成人にビベグロン 50、100 及び 200mg を 14 日間空腹時に反復投与したときの
 ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与日 (日)	例数	C_{max} (nmol/L)	$t_{max}^{\#}$ (hr)	AUC_{0-24} ($\mu\text{mol} \cdot \text{hr}/\text{L}$)	$t_{1/2}$ (hr)
50	1	6	90.1 (73.7)	1.00 (0.500-4.00)	0.559 (69.4)	—
	14	5	110 (67.2)	3.00 (0.500-3.00)	1.28 (43.5)	69.6 (9.9)
100	1	6	324 (135.6)	1.50 (0.500-6.00)	1.89 (86.1)	—
	14	5	354 (60.3)	2.00 (2.00 -4.00)	3.72 (29.6)	64.9 (34.9)
200	1	6	778 (57.4)	2.00 (1.00 -4.00)	5.31 (46.3)	—
	14	6	1380 (28.1)	1.00 (0.500-6.00)	9.76 (14.8)	59.7 (3.3)

幾何平均(%CV)、#:中央値(最小値-最大値)

③2.7.2 臨床薬理試験 p.22 2.7.2.2.1.2 海外薬物動態試験(日本人健康成人、反復投与)(009 試験)(抜粋)

14 日間の反復投与により AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び C_{24} は 1 日目に比べ最大で 2~4 倍に増加した。

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

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

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

<考察>

日本人単回投与(003 試験)の半減期(64h)より算出した蓄積係数は約 4 倍に対して、実データでは AUC_{0-24} で 2 倍、 C_{24} で 3 倍程度と実データで若干低くなった。原因として、定常状態で蓄積に影響を与える消失相は半減期 64h より短い消失相が寄与していたと考えられる(3 コンパートメントモデルとした場合、 γ 相ではなく β 相が寄与)。

なお、003 試験の半減期(64h)がどこの相かについて、申請資料概要に明確な記載はなかった。

米国添付文書には「Vibegron has an effective half-life of 30.8 hours across all populations.」と記載があり、審査資料に該当する CLINICAL PHARMACOLOGY REVIEW p.9

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213006Orig1s000ClinPharmR.pdf)には、以下の記載あり

Terminal Elimination Half-Life: 84 (±16.6) hours

Effective Elimination Half-Life: 30.8 hours

また、p.40 に「The effective half-life ($t_{1/2\text{eff}}$) was estimated to be 30.8 hours using the equation below [Gidal BE, et al. Epilepsy Research; 129(2017): 26-32.]: $t_{1/2\text{eff}} = \tau * \ln 2 / \ln[\text{Rac} / (\text{Rac} - 1)]$ where $\tau = 24$ hours, Rac value = 2.4.」とあり、上

記の式より effective half-life を算出したとの記載あり。

effective half-life 30.8 hours が定常状態で蓄積に寄与した相の半減期と考えられる。

【定常状態到達時間】

①p.47 1)単回投与(003 試験) 50 mgの $t_{1/2} = 64h$ を使用

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} = (4 \sim 5) \times 64(h) = 10.7 \sim 13.3$ (日)

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

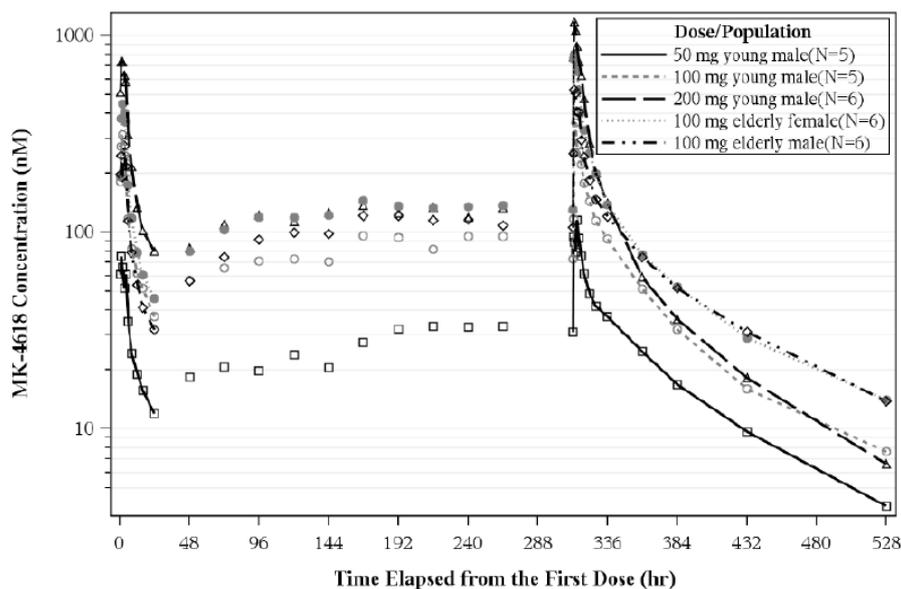
①p.48 2)反復投与(009 試験)

ビベグロンの血漿中濃度は、投与開始後 7 日以内に定常状態に達した。

<考察>

申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p.21 2.7.2.2.1.2 海外薬物動態試験(日本人健康成人、反復投与)(009 試験)
図 2.7.2-3 のグラフからは 7 日以内(168hr)では定常状態に達していないのではないかとの意見も出たが、実データから得られた蓄積係数より算出した $t_{1/2}^{eff}$: 約 30hr(米国添付文書参照)から定常状態到達時間を求めると 7 日以内には定常状態に達していると考えられる。

図 2.7.2-3 日本人被験者にビベグロンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移



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

<肝機能低下患者での薬物動態>

①p.54 2)肝機能障害患者

健康成人(正常な肝機能を有する被験者)と中等度の肝機能障害(Child-Pugh スコア 7~9)を有する男女(外国人)8例に ビベグロン 100mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} を健康成人と比べると、中等度の肝機能障害者ではそれぞれ 1.35 及び 1.27 倍であった。(013 試験)

表 中等度の肝機能障害患者及び健康成人にビベグロン 100mg を単回経口投与したときのビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ

肝機能障害	例数	C _{max} [#] (nmol/L)	t _{max} ^{##} (hr)	AUC _{inf} [#] (μmol·hr/L)	t _{1/2} [†] (hr)
中等度	8	378 [265-540]	1.00 (0.50-3.00)	4.10 [3.25-5.16]	94.54 (8.88)
正常	8	281 [197-401]	1.50 (0.50-4.00)	3.23 [2.56-4.07]	92.48 (9.37)
肝機能障害患者 /健康成人‡		1.35 [0.88-2.06]	—	1.27 [0.96-1.67]	—

: 幾何平均 [95%信頼区間] : 混合効果モデルを用いて算出

: 中央値 (最小値-最大値)

† : 幾何平均 (%CV)

‡ : 幾何平均比 [90%信頼区間]

注) : 本剤の承認用量は 50mg である。

<実データから推測される肝機能変化に応じた AUCf の変化率>

項目	肝機能に応じた変化率			推測される変化
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	↓、↑、↔
AUC	—	4.10/3.23=1.27	—	↔、↑
AUCf(=AUC・fuB)	—	1.27	—	↔、↑

※本薬は binding in-sensitive であるため総濃度(AUC)の変化率を非結合形濃度(AUCf)の変化率と見なして評価できる

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

➤ 減量規定なし

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

(参考)①p.57 (3)肝機能障害患者

[解説]承認時までの臨床試験において、高度の肝機能障害のある患者での使用経験がないため、安全性が確立していない。高度の肝機能障害のある患者はビベグロンの血中濃度が増加するおそれがあることから注意喚起するために設定した。

- なお、審査報告書には肝機能障害患者への投与については、添付文書で注意喚起する必要性を含め、機構が検討した記載がない。

<考察>

中等度肝機能障害時では、非結合形 AUC は 1.27 倍増加することが推測される。有効性においては大きな影響はないと考えられ、用量調節は不要と考える。安全性においても減量の必要はないものの、長期投与時の副作用発現に注意する必要があるか。

高度肝機能障害時のデータなく、評価困難。消失に一部、肝の寄与があると考えられるので、添付文書の記載どおり「血中濃度が上昇するおそれがある」とするのは妥当。T301 試験(国内第3相)では重度肝障害の患者は除外されており、安全性の面で注意が必要か。

高度肝機能障害の患者について、試験を行わないまま、注意喚起のみで良いのか疑問が残るとの意見もあり。

米国添付文書(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213006s000lbl.pdf)では Child-Pugh での記載で「C は推奨されない」としている(ただし米国承認用量は 75mg)。

<腎機能低下患者における薬物動態>

①p.55 3)腎機能障害患者

腎機能障害者及び健康成人 8 例(外国人)にビベグロン 100mg を投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} を健康成人(eGFR 90mL/min/1.73m² 以上)と比べると、軽度の腎機能障害者(eGFR 90~60mL/min/1.73m²)ではそれぞれ 1.96 及び 1.49 倍、中等度の腎機能障害者(eGFR 60~30mL/min/1.73m²)ではそれぞれ 1.68 及び 2.06 倍、高度の腎機能障害者(eGFR 30mL/min/1.73m² 未満)ではそれぞれ 1.42 及び 1.83 倍であった。(014 試験)

表 腎機能障害者及び健康成人にビベグロン 100mg を単回経口投与したときのビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ

腎機能障害	例数	C _{max} # (nmol/L)	t _{max} ## (hr)	AUC _{inf} # (nmol·hr/L)	t _{1/2} † (hr)	C _{max} 比 ‡	AUC _{inf} 比 ‡
軽度	8	473.01 [323.26-692.12]	1.00 (0.50-3.00)	5156.07 [4045.44-6571.60]	96.2 (11.5)	1.96 [1.23-3.13]	1.49 [1.11-2.00]
中等度	8	404.50 [277.65-589.30]	1.25 (0.50-3.00)	7137.53 [5615.70-9071.77]	108.2 (21.0)	1.68 [1.07-2.63]	2.06 [1.55-2.74]
高度	8	342.83 [232.00-506.62]	0.50 (0.50-4.00)	6337.17 [4940.96-8127.91]	130.6 (10.0)	1.42 [0.89-2.27]	1.83 [1.36-2.46]
正常	8	240.80 [159.24-364.11]	1.50 (0.50-4.00)	3466.04 [2663.08-4511.11]	98.8 (13.9)	—	—

: 幾何平均 [95%信頼区間] : 混合効果モデルを用いて算出

: 中央値 (最小値-最大値)

† : 幾何平均 (%CV)

‡ : 幾何平均比(軽度、中等度、高度の腎機能障害者/健康成人) [90%信頼区間]

<実データから推測される腎機能変化に応じた AUCf の変化率>

項目	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC	5156.07/3466.04 =1.49	7137.53/3466.04 =2.06	6337.17/3466.04 =1.83	↑
AUCf(=AUC・fuB)	1.49	2.06	1.83	↑

※本薬は binding insensitive であるため総濃度(AUC)の変化率を非結合形濃度(AUCf)の変化率と見なして評価できる

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし

(参考) 審査報告書 p.30 6.R.3 腎機能障害患者への投与について

機構は、以下のように考える。014 試験の結果、腎機能が正常な被験者と比較して腎機能障害患者では本薬の曝露量が増加することが示されているものの、腎機能障害の有無及び重症度別で有害事象の発現状況に大きな差異は認

められなかったこと、腎機能障害患者に本薬50 mgを反復経口投与したときの曝露量は腎機能障害の重症度によらず日本人において忍容性及び安全性が確認されている最大用量200 mg を反復経口投与したときの曝露量よりも低くなると推定されること、並びに本薬100 mg を長期投与したときの安全性に特段の問題は認められていないこと(7.R.3 参照)を考慮すると、重症度によらず腎機能障害患者に対する本薬の投与に関して添付文書における注意喚起は不要とする申請者の説明は妥当と判断する。

<考察>

中等度、重度腎機能障害時に非結合形 AUC は、2倍程度増加することが推測される。審査報告書において、機構は臨床試験において本薬 100mg を長期投与したときの安全性に特段の問題は認められていないこと等から添付文書への注意喚起は不要としている(適応用量は 50mg のみ)。有効性においては影響がないと考えられるが、安全性については、T301 試験(国内第 3 相)では重度腎障害の患者は除外されており、中等度腎障害患者の組入れ状況も不明であることから、中等度・重度腎機能障害患者での 50mg 投与での副作用発現については注意が必要と考える。

【薬力学に関する検討】

参照資料①～③の資料に、血中濃度および AUC と、有効性の相関に関する明確な記載はなかった。

審査報告書(審査報告(2)p.69)に「・・・T301 試験において本薬の曝露量のデータは収集されておらず、曝露量と臨床的な効果の関係を考察できる情報が限られている」と記載はあり。

米国添付文書では、「曝露と反応の関係および薬力学的反応の時間経過は完全には特徴付けられていません」と明確に書かれている。「Vibegron’s exposure-response relationship and the time course of pharmacodynamic response are not fully characterized.」

文献評価シート

薬物名 (一般名) : ビベグロン

製品名 (医薬品名) : ベオーバ®錠 50 mg

論文名 : Vibegron, a Novel Potent and Selective β_3 -Adrenoreceptor Agonist, for the Treatment of Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study
Eur Urol. 2018 May;73(5):783-790.

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 ・日本人 OAB 患者にビベグロン 50mg と 100mg を 12 週間経口投与した場合の有効性と安全性の評価 Introduction の限界点 ・ミラベグロンにつぐ治療薬としてビベグロンが開発されたと記載があるが、ミラベグロンに勝っている点や劣っている点の記載があまい。	■Y □N □NA	P.784 1. Introduction 27 行目以降

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 無作為化二重盲検プラセボ 対照並行群間比較試験 国内 109 施設で実施 参照群: imidafenacin 割り付け比: 50 mg:100 mg :placebo:imidafenacin 3.3:3.3:3.3:1	■Y □N □NA	P.784 2.1 Study design and patients 1 行目以降
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 主な組み入れ基準:	■Y ■ □NA	P.784 2.1 Study design and patients 6 行目以降 ・ Supplementary 参照

<p>(スクリーニング時：visit1) 年齢 20 歳以上 Visit 1(-2 週)の 6 箇月以上前から OAB の症状を有する、20 歳以上の日本人女性又は男性患者。排尿量の記録を含め、排尿日誌、アンケートを実施できる、介助なしでトイレに行ける、心電図に異常ない (ランダム化時：visit2) 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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 臨床検査異常なし <p>主な除外基準： (visit1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BP,HR 高値、重篤な心臓/肝/腎疾患、血液疾患 ・ 抗コリン薬適応不適応 (ex. 尿閉、イレウス・閉塞隅角緑内障など) ・ β 受容体刺激薬や抗コリン薬の副作用歴あり ・ 排尿障害に関連する併存疾患 (ex.糖尿病、尿道結石、前立腺肥大、反復する尿路感染症など) ・ 残尿 ≥ 100ml ・ 禁止併用薬の中止不適例 <p>(visit2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 総尿量 ≥ 3000ml/3d ・ run-in 期間中のアドヒアランス $< 75\%$ 		<ul style="list-style-type: none"> ・ 本文にはほとんど記載がない ・ 実際には非常に多数の除外基準が設定されている <p>抗コリン作用や排尿に影響を与える多数の薬剤は使用禁止 (visit1 の 4 週間前 or 8 週間前 ~ 試験期間中 \Rightarrow 有効性評価に影響を与えるため、新薬の臨床試験の場合は一般的?) 重度の心疾患なども除外</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。</p> <p>2 週間の観察期(プラセボ投与、単盲検下) 終了後に、 【朝食後に 2 錠ビバグロンプラセボと 1 錠イミダフェナシンプラセボを服用し、夕食後に 1 錠イミダフェナシンプラセボを服用】 被験者は 4 群[ビバグロン 50、100 mg、イミダフェナシン 0.2 mg(参照薬) 又はプラセボ] に無作為に割り当て、治療期間中、試験薬を二重盲検下で 12 週間経口投与。</p> <p>OAB wet : 1 日当たりの平均切迫性尿失禁の回数が 1.0 回以上 OAB dry : 1 日当たりの平均切迫性尿失禁の回数が 1.0 回未満 有効性評価 各 visit 前 3 日間の排尿日誌 The King's Health Questionnaire (KHQ) : 0 週.12 週時 患者満足度 : PGI (治療終了時)</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>P.784 2.1 Study design and patients 8 行目以降</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 併用薬については Supplement に記載あり。 ・ 投与期間 12W は安全性を確認するには短い。効果を確認するには適当 (既存の薬剤の継続率が高くない印象があるの?)。 ・ 有効性評価は診察前 3 日間の平均値 ・ 3 日間の排尿日誌記録の期間の食事、生活状況に変化はないか? ・ 尿意切迫感や切迫性尿失禁と尿失禁の違いなどは主観的な評価となるのではないか?
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>(有効性) primary endpoint : 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 secondary endpoints: 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 日平均排尿回数 1 日平均尿意切迫感回数 1 日平均切迫性尿失禁回数 1 日平均尿失禁回数 夜間平均排尿回数頻尿 平均 1 回排尿量</p> <p>(安全性) AE、臨床検査、残尿量、バイタルサイン、および 12 誘導心電図 (ECG)</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>P.784 2.2 Efficacy and safety assessments 9 行目以降</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p>■ Y ■ N □ NA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 客観的な方法なのか疑問 ・ 一般診療では過活動膀胱症状

		質問票 (OABSS) による診断、重症度判定があるが、当該試験で使用しているか不明 (Table 1 の患者背景には重症度分類の記載なし)
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	アウトカムの変更記載はない
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α : 0.05(両側)、1-β : 90%	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.784 2.3 Statistical analysis 3 行目以降 Phase2b の試験結果をもとに設定したと記載はあるが、事前に設定した差の記載なし ・差についての記述なし
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Phase2b : Eur Urol. 2019 Feb;75(2):274-282. doi:10.1016 頻尿、切迫性尿失禁回数 : 1 回未満の差 (vs.placebo) 臨床的に意味がある差かどうかの判断難しい。
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.784 2.1 Study design and patients 20 行目以降
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 ・ constrained longitudinal data analysis model (cLDA 法) ・ 割合の比較の検定は、 χ^2 検定	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.784 2.3. Statistical analysis 23 行目以降 ・ 本文に多重性を考慮しているのか記載がない⇒申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p303 には多重性の調整について記載あり
13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.790 Funding/Support and role of the sponsor: キョーリン製薬、キッセイ薬品企業による臨床試験

Method の限界点

- ・ 組み入れ人数が、主要評価に必要な人数を超えている。
- ・ 事前に設定された差が不明 (検出力は 90%以上と高く、どんな結果でも有意差がついてしまう可能性)。
- ・ 評価は患者による自己申告 (排尿日誌、診察前 3 日間での調査)。客観性に乏しい。
- ・ 臨床的に意味のある差の設定が難しく、被験者の満足度および安全性が重要な評価項目かもしれない。
- ・ 排尿日誌が自分で記載できる患者のみ。(認知力低下等の理由で、自分で記載できない患者は除外)
- ・ imidafenacin 群(キョーリン製薬)はあくまでも参照群であるが、存在することで比較してしまう危険性あり。
- ・ 参照群を抗コリン薬にした理由は? mirabegron の方がよいのではないか?そもそも参照薬はこの試験に必要なか?
- ・ 試験の参照薬群に抗コリン薬を設定しているため、抗コリン薬不適の患者は除外されている。
- ・ 除外基準が多く、外的妥当性に乏しい。
- ・ 長期の有効性・安全性については十分に評価できていない。

Results

14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む 登録被験者数 1474 観察期治療薬投与被験者数 1459 治療期移行被験者数 1232	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.785 Fig.1 Patient disposition
--	--	------------------------------------

<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>・脱落者数は概ね同程度</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P.785 Fig.1 Patient disposition</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p> <p>2015 年 7 月～2016 年 6 月</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P.784 2.1 Study design and patients 4 行目以降</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>(試験期間は 2 週間（観察期）+12 週間（治療期）からおおよそ予測できる)</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>9 割が女性（日本人） OAB wet が約 8 割 過去 1 年以内に OAB 治療は未治療が 8 割以上 65 歳未満：65% ベースライン時の 1 日当たりの排尿回数：11 回</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P.785 Table1. Patient characteristics</p> <p>・女性に偏っている。 ・高齢者は比較的少ない。 ・一年以内の OAB 治療歴がない被験者が多い</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>(有効性) 主要評価項目；FAS、副次評価項目；PPS (安全性) SAF (safety analysis set：試験薬を 1 回以上内服、安全評価あり)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P.784 2.3 Statistical analysis 13 行目から</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p> <p>主要評価項目(1 日平均排尿回数) V 50 vs P；-0.86 (-1.12, -0.60), p <0.001 V 100 vs P；-0.81 (-1.07, -0.55), p <0.001</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P.786 Table2</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P.786 Table2</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p> <p>口渇はイミダフェナシン群で発現割合高い 便秘はイミダフェナシン群と変わらないか割合高い傾向 膀胱炎は本薬群でプラセボ、イミダフェナシン群より発現割合高い</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P.787 3.3 Safety</p> <p>・100 mg群で上室性頻拍が認められたが、試験薬との関連は否定されている。 ・高血圧や残尿量、尿閉などの発現については本試験からは不明</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結果は、女性の場合に限定される。 ・高齢者、男性の組入れが少ない。8 割以上は過去の治療歴がない。 ・imidafenacin 群はあくまでも参照群であるが、存在することで比較してしまう。(Fig.2、3 視覚への訴えが強い) 結果の解釈に注意を要する。 ・用量依存的な効果は期待できそうもない。 ・プラセボ群も改善している (run-in 期間後にランダム化しているが、プラセボ効果が高い傾向)。参照薬ではあるが、イミダフェナシンと同様の効果。 ・安全性については、本試験のみで抗コリン薬より優れているとは言えないのではないかと？ ・Fig2 の縦軸の値が異なり、読み手に誤解を与える可能性がある。 		

<p>Discussion</p> <p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P.789 4.Discussion 27 行目以降</p> <p>・統計的有意差についてのみ述べている ・平均でも 1 日に 11 回排尿が</p>
--	---	--

		ある患者集団で1回未満の排尿回数の減少は臨床的に意義があるのか？ ・方法でもどの程度の減少を期待しているのか述べておらず、結果の評価が困難
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	限界点で現実の患者層とは異なると述べており、本試験結果をそのまま適用することは、注意が必要
25. 試験の限界について記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P.789 右側 14 行目以降 高齢患者と男性患者、12 週以降の効果の情報が不足している。 ・心血管系リスクについては述べていない
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	100mg の臨床的意義について述べていない
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高齢患者と男性患者、12 週以降の効果の情報が不足している。 ・抗コリン薬の長期投与が問題となる高齢者の患者は殆ど試験では組み入れられておらず治療効果や安全性には注意が必要。 ・効果が用量依存的ではない。 ・口渇の発現率は、プラセボと同等で imidafenacin より低いと述べている。imidafenacin 群は参照群であり、他の群に比べ例数も 117 例と少なく、結果の解釈に注意。発現率は 50 mg > 100 mg。 ・抗コリン薬に比べて mirabegron の継続性・アドヒアランスがよいと報告されており、vibegron も同様に期待している。本試験では、アドヒアランス率 < 75% は組み入れられていない。試験で得られたアドヒアランスが、実臨床で得られるとは限らない。 ・結局のところ、先行薬剤の mirabegron との臨床的な違いはわからない。CYP の酵素誘導や阻害も示さないことが有利な点か。 ・本試験は殆ど未治療の合併症のない患者に対して本薬の単独療法での結果であり、本薬と他剤併用による効果や安全性については不明。 ・尿閉の患者や前立腺肥大症などの合併症のある患者は除外されており、抗コリン薬による副作用の問題点を本薬で改善できるのかは不明 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名):ピベグロン

製品名(医薬品名): ベオーバ®錠 50 mg

参考資料:

審査報告書平成 30 年 8 月 2 日(審査報告(1) 平成 30 年 6 月 11 日、審査報告(2) 平成 30 年 7 月 31 日)、添付文書(2021 年 2 月改訂(第 2 版))、医薬品リスク管理計画書(令和 3 年 2 月)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

申請者

7.R.2 有効性について P46~

・後期第Ⅱ相国際共同試験(008 試験ベース試験 Part 1)

主要評価項目: 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

副次評価項目: 8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量

本薬 50mg 群、本薬 100mg 群及びトルテロジン ER4mg 群、いずれの指標についてもプラセボ群と比較して有意に大きかった。(表 28・表 29)

・国内第Ⅲ相比較試験(T301 試験)

主要評価項目:12 週時の 1 日平均排尿回数ベースラインからの変化量

本薬 50mg 群及び本薬 100mg 群、いずれもプラセボ群に対する優越性が示された。(表 34)

副次評価項目:12 週時の 1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量

本薬 50mg 群及び本薬 100mg 群、いずれもプラセボ群と比較して有意に大きかった。(表 35)

以上より、OAB に対する本薬 50mg 及び 100mg の有効性は示されたと考える。

<主要・副次評価項目における本薬群とプラセボ群の群間差の臨床的意義について>

・008 試験ベース試験 Part1

本薬 50mg 群とプラセボ群との差は、実対照薬トルテロジン ER4mg 群とプラセボ群との差と同程度。(表 28・29)

・T301 試験

本薬 50mg 群とプラセボ群との差は、参照薬イミダフェナシン 0.2mg 群とプラセボ群との差と同程度。(表 34・35)

以上より、変化量のプラセボ群との差は既承認の OAB 治療薬であるトルテロジン ER4mg 群又はイミダフェナシン 0.2mg 群と同程度であったことから、本薬群で確認された結果には臨床的意義があると考えられる。

機構

T301 試験及び 008 試験の結果(プラセボ群との比較において、主要評価項目である 1 日平均排尿回数の減少に関する本薬の有効性が再現性を以て示されたこと、副次評価についても同様の結果が示されたこと)、本薬の投与によって OAB の主要な臨床症状について、臨床的に意義がある程度に改善することが示されたと判断でき、OAB に対する本薬 50mg 及び 100mg の有効性は示されたと判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

17.1.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

意見

- ・ベースラインからの変化量に関する本薬群とプラセボ群の群間差の臨床的意義について説明を求めた機構の意見は妥当。
- ・機構は本薬の有効性について「臨床的に意義がある程度に改善する」としているが、プラセボ群との差は平均値で 1 回未満であり、臨床的に意義があるのか疑問が残る。統計的有意差が示されたことから有効性が示されたと判断している。(p47 T301 試験の主要評価項目である～プラセボ群に対する優越性は示され・・・と記載あり)

7.R.2.2 T302 試験(長期投与試験)における有効性について p48～

申請者

本薬 50mg 169 例に投与、用量維持例 118 例、増量例 51 例

・52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は、用量維持例及び増量例において、いずれの指標もベースラインの値と比較して大きかった。用量維持例及び増量例の有効性が最終評価時の 52 週まで持続することが示された。

・増量例では、1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数について、増量前(8 週時)と比較して増量 4 週後(12 週時)では更なる減少が認められ、8 週時から 52 週時までの変化量はそれぞれ -1.31 回、-1.23 回及び -0.80 回であり、増量前と比較して大きかった。

機構

ベースラインからの変化量は 8 週時から 52 週時まで概ね同程度で維持されており、本薬の長期投与時の有効性は示されたと判断する。申請者は、増量例において、増量前と比較して増量後に 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数の更なる減少を認めているが、T302 試験は非盲検非対照デザインで実施されており、本薬増量時のプラセボ効果や疾患の自然経過の影響を分離して評価することができないため、T302 試験の結果のみに基づき本薬 50mg から本薬 100mg への増量効果を主張することは適切ではない。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

意見

- ・機構のT302 試験は非盲検非対照デザインで実施されており、本薬増量時のプラセボ効果や疾患の自然経過の影響を分離して評価することができないため、T302 試験の結果のみに基づき本薬 50mgから本薬 100mgへの増量効果を主張することは適切ではないという機構の意見は妥当と考える
- ・T302 試験は非盲検非対照試験であり、本試験のみで、「長期投与時の有効性は示された」と判断するのは十分ではないか？008 試験の延長長期試験 52 週時の有効性(表 32)も評価対象としているのであれば妥当とも考えられるが、52 週までの評価であり、長期投与時の有効性については現段階では十分ではないと考える。
- ・添付文書に 100mg増量例の結果も記載されているが、結果の解釈に注意が必要

2. 安全性

7.R.3.2 尿閉について p.50-51

申請者

同じ作用機序のミラベグロンの添付文書にて重大な副作用として注意喚起がなされてることから、本薬でも添付文書で注意喚起を行うとともに、製造販売後の情報収集をする必要があると考える。

下部尿路閉塞疾患を合併している OAB 患者に本薬を投与した場合に、尿閉等の排尿障害のリスクが増加する可能性について

008 試験及び T302 試験における前立腺肥大症の合併患者において、尿閉等の排尿障害に関する有害事象は認められなかった。非臨床薬理試験の結果(3.1.2.2 参照)をふまえると、下部尿路閉塞疾患合併のOAB患者に尿閉等の排尿障害のリスクが高まる可能性は低いと考えられる。

機構

008 試験及び T301 試験における尿閉及びそれに関連する有害事象の発現割合や、非臨床薬理試験の結果より本薬は排尿圧に影響しないとまではいえないこと(3.R.1 参照)も考慮すると、他の OAB 治療薬と同様、本薬投与時においても尿閉等の排尿障害に関連する有害事象の発現に注意する必要があると判断。
したがって、添付文書における尿閉に関する注意喚起、及び製造販売後の使用実態下における重篤例を含む尿閉に関連する有害事象の発現状況の情報収集を行う旨の申請者の説明は妥当。

下部尿路閉塞疾患を合併している OAB 患者に本薬を投与した場合に、尿閉等の排尿障害のリスクが増加する可能性について

現時点では、下部尿路閉塞疾患を合併しているOAB患者において、本薬投与時に尿閉等の排尿障害に関する有害事象のリスクが高まることは否定できない。過活動膀胱診療ガイドラインを踏まえると、下部尿路閉塞疾患合併の患者への投与による排尿障害の発現リスクに対しての、製造販売後の情報収集は必要と判断。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

11.1 重大な副作用

11.1.1 尿閉(頻度不明)

意見

- ・ 008 試験では組み入れ女性被験者 80%以上と規定、T301 試験・T302 試験いずれも男性被験 10%程度。T301・T302 試験においては、臨床的に問題となるBPHを有する被験者は除外されている。従って、下部尿路閉塞疾患合併のOAB患者に尿閉等の排尿障害のリスクが高まる可能性は否定できず、既存のOAB治療薬同様注意が必要。
- ・下部尿路閉塞疾患を合併しているOAB患者への尿閉等の発現リスクに対する製造販売後の情報収集を必要とする機構の意見は妥当。

・添付文書への注意喚起が不十分ではないか？「5.2 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療を優先させること」としか記載されておらず、尿閉等のリスクに注意が必要

7.R.3.3 心血管系に関連する有害事象について p.52-55

申請者

各試験において、心血管系に関連する因果関係が否定できなかった事象は、軽度・中等度、また投与中止により軽快というものであった。

QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて

本薬の QT/QTc 評価試験(012 試験) では臨床的意義のある延長が認められなかったこと、および 008 試験ベース試験及び延長長期試験においても症例数が1例というところから、QT 延長のリスクは低いと考える。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍について

臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった

$\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬との併用

008 試験及び T302 試験における $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬併用例でも心血管系に関連する有害事象は認められていないことから、併用により心血管系へのリスクを増加させる懸念は低いと考える。

008 試験、T301 試験及び T302 試験では重篤な心疾患の合併症を有する患者は除外していることから、添付文書において当該患者へは慎重に投与する旨の注意喚起を行う必要があると考える。

機構

008 試験及びT301 試験の発現割合は抗コリン薬と比較して本薬群で大きく上回るものはない。

008 試験、T301 試験及び T302 試験における有害事象全般の結果や収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の変化量に臨床的に問題となる変化は認められていないことも踏まえると、本薬を投与したときの心血管系に関連する有害事象の発現が臨床使用において大きな問題となる可能性は低いと判断

QT/QTc 延長及び催不整脈リスクについて

本薬投与時の QT 間隔のベースラインからの変化量がプラセボ投与時と臨床的差異がなかったこと、各試験での有害事象の発現が本薬を投与したときの QT 延長が臨床使用において問題となる可能性は低い。

とはいえ、因果関係が否定できない心血管系の有害事象が発現していること、試験で除外された重篤な心疾患合併症患者に対する慎重投与の注意喚起を添付文書等で行うことは妥当。

$\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬との併用

臨床試験での併用例が限られていたことや心疾患系の有害事象が発現していること、OABの治療に先立って $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬の投与等の前立腺肥大症の治療が優先されるものと考えているが、当該治療が実施された上で本薬が併用される際の心血管系に関連する有害事象の発現リスクについては、製造販売後に通常の安全性監視活動のもと情報収集する必要があると判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心疾患のある患者 心拍数増加等により、症状が悪化するおそれがある。

意見

・重篤な心疾患患者に対する添付文書の注意喚起は妥当であるが、「症状が悪化」という文言だけで十分なのか？

・試験結果でのQT延長は発現例が少なく、言及は難しいが、症状発現時には本剤の中止が必要であり、QT延長リスクについて記載してもよかったのではないか。

7.R.3.4 眼に対する影響について

申請者

008 試験における日本人集団では治験薬投与開始前後の眼科検査(視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定及び眼底検査)を実施した結果、視力及び眼圧値についてベースラインからの有意な変動は認められない。008 試験ベース試験及び 008 試験延長長期試験で認められた眼障害に関連する有害事象は 軽度・中等度またはプラセボと同程度であった。

T301 試験で認められた眼障害に関連する有害事象は (略)いずれも軽度。

T302 試験では眼障害に関連する有害事象は認められなかった。

眼圧上昇に関して(類薬ミラベグロンが緑内障の有害事象が発現するため)

008 試験において本薬の投与前後で視力及び眼圧の変動は認められず、毒性試験及び上記のとおり臨床試験において緑内障等の特筆すべき眼毒性に関する有害事象は認めていないことから、本薬の眼に対する影響は臨床使用において問題となるものではないと考える。

機構

非臨床薬物動態試験の結果、眼における本薬の集積は認められるが、本薬の毒性試験において眼毒性は認められていないこと、 T302 試験では眼障害に関連する有害事象の発現は認められていないこと、008 試験及び T301 試験においてプラセボ投与時と本薬投与時で眼障害に関連する有害事象の発現割合に明らかな差異は認められていないこと、緑内障等の特筆すべき事象はなくいずれも軽度又は中等度であったことを踏まえると、本薬の臨床使用において眼に対する影響は大きな問題となるものではない

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

「11.2 その他の副作用」の一覧表に記載のみ

意見

・双方の意見に相違なく、各自の評価は妥当

3. その他

7.R.4 用法・用量について

申請者 p57～

承認申請時に用法・用量を「通常、成人にはビベグロンとして50 mgを1日1回食後に経口投与する。なお、症状に応じて 1日1回100 mgまで増量できる。」と設定。

■症状に応じて 1日1回100 mgまで増量できるに設定した理由

・T301試験では主要評価項目である12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程度は本薬50 mg群及び本薬100 mg群で同程度。

その理由としてOAB症状の重症度が本薬の有効性に影響した可能性があると考え、ベースライン時の1日平均排尿回数に基づき部分集団解析を行った。

結果

比較的症状が軽い部分集団の結果が全体評価に大きく影響を及ぼしたものと考えた。

・T302 試験は非盲検非対照試験ではあるものの、投与開始 8 週間後に治験薬の効果が不十分かつ安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師に判断され、被験者が増量を希望する場合に本薬を100mgに増量させた。その結果、増量前(8 週時)に比べて増量4週後(12週時)に1 日平均排尿回数の有意な減少が認められ、その減少は 52 週時まで維持された。

・T301試験の副次評価項目とした1日平均尿意切迫感回数及び1日平均切迫性尿失禁回数の12週時のベースラインからの変化量の絶対値は本薬 50mg群と比較して100mg群で大きかった。

以上のことから、本薬50 mgに対する100 mgの顕著な増量効果が認められたと考え、症状に応じて1日1回100mgまで増量できる規定を設けることで十分な治療効果を得ることが可能となると考えた。

機構

p58～

本薬の通常用法・用量を「1日1回50 mg食後に経口投与」とすることは可能と判断。

一方で「症状に応じて 1日1回100mgまで増量できる」と設定することは妥当とは判断できない。

・無作為化比較試験であるT301試験において主要評価項目とした1日平均排尿回数の12週時のベースラインからの変化量の絶対値は本薬100 mg群が本薬50mg群を上回っていないこと

・副次評価項目とした1日平均尿意切迫感回数及び1日平均切迫性尿失禁回数の12週時のベースラインからの変化量の絶対値は本薬50mg群と比較して100mg群で大きかったが、本薬50mg群と100mg群の間で認められた群間差の臨床的意義が不明。

⇒T301試験において本薬100mgへの増量によって本薬50mgを上回る効果を得られることが示されたとは判断できない

・T301試験のベースライン時の1日平均排尿回数が12回以上である患者の部分集団における 1日平均排尿回数の12週時のベースラインからの変化量の絶対値は本薬100mg群が本薬50mgを上回っており、比較的症状が重いと考えられる患者において本薬100 mgへの増量効果が推察されたとの主張については事後的に実施された部分集団解析結果によるものであるため、本薬50mgから100mgへの変更により意義ある増量効果が得られる集団を明確に特定することは困難

・T302試験は非盲検非対照試験であること、及び治験薬の効果が不十分かつ被験者の安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師に判断され、被験者が増量を希望する場合にのみ本薬100mgに増量する計画であったことを踏まえると、T302 試験では本薬増量時のプラセボ効果や疾患の自然経過の影響を分離して評価することができず、増量例の前後比較の結果は本薬100mgへの増量の妥当性を説明する根拠としては不十分と判断せざるを得ないこと

以上を踏まえ、本薬100mgへの増量規定の適切性も含め、用法・用量を再検討するよう求めた。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

6.用法及び用量 通常、成人にはビベグロンとして50mgを1日1回食後に経口投与する

意見

申請者に用法・用量を再検討するよう求め、申請者が症状に応じて 1日1回100mgまで増量できるという規定を削除したことは妥当と考える。

7.R.5 抗コリン薬との併用について

申請者 p59～

■本薬と抗コリン薬との併用時の有効性について

抗コリン薬と併用投与がなされた臨床試験のうち、主として008試験延長長期試験及びT302試験に基づき検討した。

・008試験延長長期試験における本薬50mg群、本薬100mg群、トルテロジンER4mg群及び本薬100mg＋トルテロジンER4mg群の52週時の1日平均排尿回数、1日平均尿意切迫感回数及び1日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は、いずれも本薬100mg＋トルテロジンER4mg群で各単独投与群よりも大きく、ベースラインからの

変化量も52週時まで維持(表53)。

・T302試験は抗コリン薬を使用している患者【ソリフェナシン、イミダフェナシン、フェソテロジン又はプロピペリンを併用した症例が計44例(用量維持例 30例、増量例 14例)】を組入れ可能な計画で実施

抗コリン薬を併用した部分集団において、52週時の1日平均排尿回数、1日平均尿意切迫感回数及び1日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量は、用量維持例でそれぞれ-1.49回、-1.81回及び-0.68回、増量例で-1.95回、-2.29回及び-0.89回であり、抗コリン薬を投与中の患者に本薬を追加投与することにより変化量が更に大きくなった。

■安全性について

008試験ベース試験及び008試験延長長期試験における本薬50mg又は100mgとトルテロジンER4mgの併用投与群の有害事象の発現割合は、プラセボ群又は各単独投与群と同程度。

抗コリン作用に関する有害事象の発現状況について、併用投与群で最も発現割合の高かった有害事象は、

008試験:いずれも本薬50mg群又は本薬100mg群に比べて高い傾向が認められたが、トルテロジンER4mg群との比較では大きな差は認められておらず、その他の抗コリン作用に関する有害事象の発現割合は各群で大きな差異はなかった。

T302試験:用量維持例又は増量例のいずれかの集団で2%以上に発現した有害事象、及び抗コリン作用に関する有害事象の抗コリン薬併用の有無別の発現割合は、抗コリン薬併用例で発現割合が高かった有害事象である残尿量増加はいずれも軽度。また、その他の事象については、抗コリン薬の併用の有無により大きな違いは認められず、本薬と抗コリン薬との併用投与における安全性は長期投与時も含めて問題はないと考える。

以上のことから、本薬と抗コリン薬の併用効果が確認され、併用投与時の安全性に大きな問題はないと考える。

機構 p63～

008試験延長長期試験の各群における1日平均排尿回数、1日平均尿意切迫感回数及び1日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量の推移では、投与52週まで、併用投与群では各単独投与群を上回る結果が得られており、非盲検非対照デザインで実施されたもののT302試験でも矛盾する結果が示されていないことを考慮すると、有効性の観点から、本薬と抗コリン薬との併用による問題はないものと判断。

008試験及びT302試験における抗コリン作用に関連する事象を含め有害事象の発現割合は、本薬と抗コリン薬との併用により各薬剤の単独投与時と比較して、明らかな差異は認められておらず、併用時の安全性は臨床的に許容可能と判断。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

記載なし

意見

・「11.2 その他の副作用」の一覧表に「口内乾燥」が1～2%の項目に記載されている。この有害事象は抗コリン剤併用により増加しているケースが多い(表54～56)が、特段の記載は必要ないのか

・併用しても問題ないと考えられるが、併用することでの臨床的意義はあるのか疑問。

・高齢者での本薬と抗コリン薬併用の際には副作用発現に注意が必要ではないか? 008試験の組入れは65～75歳:約30%、75歳以上:0%である(申請資料概要2.7.6個々の試験のまとめ008試験参照)

7.R.6 効能・効果について

申請者 p63～

本剤の承認申請時に効能・効果を「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿、及び切迫性尿失禁」として、既承認のOAB治療薬では明記していない「夜間頻尿」を明記したことについて、以下のように説明。

・過活動膀胱診療ガイドラインにおいては、尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿及び切迫性尿失禁の4つの症状がOABの構成要素とされており、過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインにおいても、OABの疾患の概念の中で、症状症候群の構成として夜間頻尿と頻尿を個別に記載している。

・夜間頻尿診療ガイドラインにおいて、夜間頻尿は睡眠障害と密接な関連性がある治療すべき重要な症状として記載されていることから、OABにおける夜間頻尿を改善することで睡眠障害が軽減されQOLの改善に資することが期待できると考え、本薬の開発にあたり T301試験では夜間平均排尿回数を副次評価項目に設定。

・T301 試験における 12週時の夜間平均排尿回数のベースラインからの変化量(表57) は、プラセボ群と比較して本薬群で有意に大きかったことが確認されたため、夜間頻尿についても効能・効果に明記することにより、個々の患者の症状に応じた最適な治療薬を選択することが容易になると考え、本剤の効能・効果に夜間頻尿を記載することが適切と考えた。

機構 p64～

夜間頻尿診療ガイドラインを踏まえた夜間頻尿の治療意義に関する申請者の説明は理解できる。

過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、2002年の国際禁制学会の定義を踏まえ、「新たな定義によると、過活動膀胱とは、尿意切迫感・頻尿・切迫性尿失禁で構成される症状症候群を呈する病的状態。症状症候群の構成では、尿意切迫感が必須で、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うこともある。」としており、本邦で承認されたOAB 治療薬の効能・効果でも、「頻尿」と「夜間頻尿」を分けて表記しない取扱いとしてきた。そのような状況下では、T301 試験の夜間平均排尿回数のベースラインからの変化量(表 57)の絶対値について、本薬群の成績がプラセボ群の成績を上回ったとはいえ、副次評価項目の結果でもあり、参照薬の結果も考慮すると、当該結果が既承認のOAB治療薬では明記されていない夜間頻尿について、本薬の効能・効果に明記して既承認薬との差別化を図る根拠として十分な結果であったとまでは結論できず、頻尿と切り分けて夜間頻尿を効能・効果に設定ことが妥当とは判断できない。したがって、本薬の効能・効果は、既承認のOAB治療薬と同様に設定することが適切と判断する。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

4.効能又は効果 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

意見

機構の判断は妥当であるとする

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者

下記理由から、幅広い年齢層のOAB患者の第一選択薬と位置付けられると考える。

他剤で指摘されている問題点：

抗コリン薬：口内乾燥、便秘、眼障害及び認知機能障害等の副作用を伴うこと

ミラベグロン：脈拍数の増加、血圧の変動、生殖可能年齢患者への投与はできる限り避けること、

QT延長の可能性、CYP2D6 阻害作用

本薬はOAB治療薬として広く使用されている抗コリン薬と同程度以上の有効性及び良好な安全性プロファイルを示し、特に抗コリン薬で問題となる口内乾燥等の副作用を軽減させることが可能なOAB治療薬である。また、本薬は生殖発生毒性試験において問題となる毒性は認められていないこと(5.5 参照)、臨床上問題となる心血管系に関連する有害事象の発現リスク(7.R.3.3 参照)や薬物相互作用の発現リスクが低い(6.R.4 参照)と考えることから、生殖可能な年齢の患者や多種類の薬剤を併用する高齢の患者にも使用しやすい薬剤であるとする。

<p>機構</p> <p>本薬が既承認の抗コリン薬と同程度以上の有効性を有するとの申請者の主張は妥当とはいえない。(p.65 機構は～から数えて8行目)</p> <p>第一選択薬であると結論づけることはできず、薬理作用や薬物動態等の特徴を含めた薬剤間の差異と患者の状態を考慮して、既承認薬を含めた OAB治療薬の中から選択されるべき薬剤のうちの一つに位置付けられるものと判断した。(p.66 1行目)</p> <p>また、専門協議では、審査報告(1)に記載した、本薬の有効性、安全性、効能・効果及び臨床的位置付けに関する機構の判断は専門委員から支持された。(p.68 審査内容の項目の4行目)</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>記載なし</p>
<p>意見</p> <p>T301 試験は、プラセボ対照試験であり、抗コリン薬やミラベグロンとの有効性や安全性にどの程度の差を認めるかは不明である。生殖発生毒性試験において問題となる毒性は認められていないことは利点と言えるが、あくまでも非臨床試験の結果であり、他の安全性データは長期試験を行わなければ不明である。</p> <p>以上より、現段階では、OAB治療薬の第一選択とはなりえない。薬理作用や薬物動態等の特徴を含めた薬剤間の差異と患者の状態を考慮して、既承認薬を含めたOAB治療薬の中から選択されるべき薬剤のうちの一つとする機構の意見に同意。</p>

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(尿閉)
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)
妥当

2. 重要な潜在的リスク

項目(なし)
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

3. 重要な不足情報

項目(なし)
<p>評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・男性、下部尿路閉塞疾患を合併しているOAB患者に対する有効性および安全性 ・肝・腎機能障害患者に対する投与 ・心血管系リスク、眼障害

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

ベオーバ 50 mg :177.10 円

ベタニス錠 25mg／ベタニス錠 50mg :101.50 円/ 170.90 円

<総合評価>

【有効性に関する評価】

<臨床的な位置づけ>

既承認薬を含めた OAB 治療薬の中から選択される薬剤のうちの一つ

- ・標準治療薬である抗コリン薬と同程度以上の有効性も、抗コリン薬と比較して良好な安全性プロファイルも示された訳ではないことに留意する(審査報告書 p65 参照)
- ・ミラベグロンとの使い分けについては臨床試験で直接比較しておらず、現時点では評価困難であるが、下記の対象患者が本薬の対象患者となると考える

<対象患者>

副作用で抗コリン薬の継続が困難な場合

β_3 受容体作動薬を選択する場合で、以下のいずれかの懸念事項を有する場合

- ・臨床上問題となる心血管系に関連する有害事象の発現リスクを有する
- ・臨床的に問題になる可能性を有する相互作用がある(CYP2D6)
- ・生殖可能年齢患者への投与

【安全性に関する評価】

注意対象患者:

- ・高齢者 (臨床試験に組み込まれた人数が少ない)
- ・男性患者 (臨床試験に組み込まれた人数が少ない)
- ・抗コリン薬と併用
- ・心伝導系障害のリスクを有する
- ・尿閉や下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症など)の合併症を有する($\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬と併用)

上記に加え、継続的な要確認事項:

- ・期待した効果が得られているか(臨床試験において、本薬群とプラセボ群の群間差の臨床的意義が曖昧)
- ・心血管系の異常(QT 延長など)
- ・眼障害(非臨床薬物動態試験で、眼への集積が認められる)

【用法・用量について】

- ・効果が用量依存的ではない為、増量しない。
- ・高齢者の開始量が 50 mg かどうかは不明。
- ・肝機能、腎機能障害時に減量する規定はないが、臨床試験で重度の肝障害、腎障害患者は除外されていたこと、重度肝障害時の PK はデータがないことに留意する。