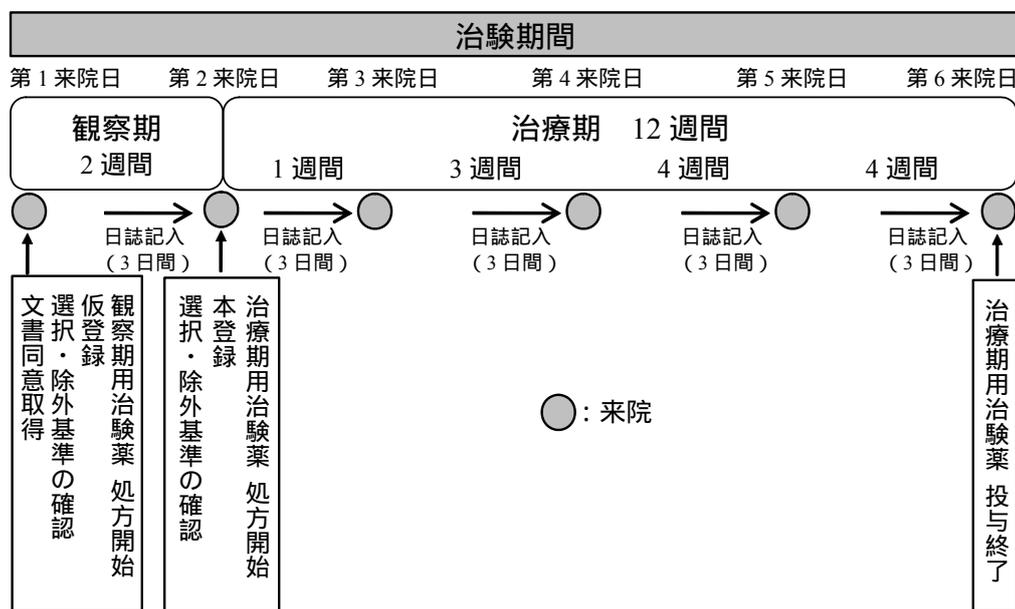


概要

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：YM178 (r-INN：mirabegron)	分冊番号： ページ：	
治験課題名： YM178 第 II 相試験 - 過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験 - (178-CL-045)		
総括報告書の責任者： アステラス製薬株式会社 ■■■■■ ■■■■■		
治験責任医師名： ■■■■■ 他		
治験実施医療機関： ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ 他 計 60 施設		
公表文献： 未公表		
治験期間：7 か月 (治験開始日から治験終了日までの期間) 治験開始日：2007 年 9 月 11 日 (最初の被験者同意日) 治験終了日：2008 年 4 月 3 日 (最終の被験者評価日)		開発のフェーズ： 第 II 相
目的： 過活動膀胱患者を対象に YM178 25 mg, 50 mg, 100 mg またはプラセボを 12 週間経口投与し、24 時間あたりの平均排尿回数の変化量に基づく YM178 のプラセボに対する優越性および YM178 3 群の用量反応性を検討する。また、YM178 の安全性および薬物動態についても検討する。		
治験デザイン・治験方法： 本試験は、プラセボを対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施した。文書同意取得後、仮登録時の選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者に、観察期用治験薬 (プラセボ単盲検) を 1 日 1 回朝食後に 2 週間経口投与した。その後、本登録時の選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者に治療期用治験薬 (YM178 25 mg, 50 mg, 100 mg あるいはプラセボのいずれか) を無作為に割り当て、1 日 1 回朝食後に 12 週間経口投与した。		

フローチャート



目標被験者数：720 例（各群 180 例）

【設定根拠】

欧州で実施された用量設定試験（試験番号：178-CL-044）を参考とし、プラセボ、YM178 25 mg、50 mg、100 mg の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量をそれぞれ、-1.43、-2.03、-2.14、-2.14、標準偏差を 2.5（共通）と仮定した。この仮定に基づき Williams の多重比較法による検出力（有意水準：片側 0.025）をシミュレーションした結果、YM178 100 mg のプラセボに対する優越性の検出力が 80%を超えたのは、欧州の用量設定試験と同程度の規模である 1 群 165 例であった。患者を対象とした国内初の II 相臨床試験の実施可能性および脱落例等も考慮し、目標症例数を 1 群 180 例、合計で 720 例と設定した。

診断および選択・除外基準：

以下の選択基準のすべてを満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない過活動膀胱患者を対象とした。

1. 選択基準

仮登録時

1. 同意取得時における年齢が 20 歳以上 80 歳以下の外来患者、性別不問
2. 観察期開始前 24 週間以上にわたり過活動膀胱の症状を有する患者
3. 介助なしに自分で歩いてトイレに行くことができ、自分で排尿量を測定できる患者
4. 本人から文書による同意を得られた患者

本登録時

本登録時に、仮登録時の選択基準 3 および以下の基準をすべて満たす場合、治療期に移行することとした。

5. 24 時間あたりの排尿回数が平均 8 回以上の患者で、以下の条件を少なくとも 1 つ以上満たす患者（観察期 3 日間の患者日誌より確認）
 - 平均して、24 時間あたり少なくとも 1 回の尿意切迫感を有する。
 - 平均して、24 時間あたり少なくとも 1 回の切迫性尿失禁を有する。

2. 除外基準

仮登録時

1. 同意取得以前に切迫性尿失禁の経験がない患者
2. 明らかな腹圧性尿失禁と診断された患者（腹圧性尿失禁の症状のみを有する患者）
3. 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
4. 尿路感染症（前立腺炎、膀胱炎等）、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、また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
5. 膀胱腫瘍または前立腺腫瘍を合併している患者、あるいはこれらの既往がある患者
6. 第 1 来院日に実施した残尿量測定により、100 mL 以上の残尿量が確認された患者、または臨床的に問題となる下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）のある患者
7. 観察期開始前 4 週間以内に、下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）の治療のために薬剤（ α_1 受容体遮断薬等）が投与された患者
8. カテーテル留置を実施している患者、または間欠的自己導尿を実施している患者
9. 尿路機能に影響を及ぼす放射線療法を受けた患者、または前立腺肥大症に対する温熱療法を受けた患者
10. 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（経尿道的前立腺電気蒸散術、レーザー療法等）を受けた患者
11. 観察期開始前 4 週間以内に、電気刺激法（干渉低周波療法、磁気刺激療法等）、バイオフィードバック法、膀胱トレーニングまたは骨盤底筋体操等の非薬物療法を実施した患者
12. 観察期開始前 24 週間以内に、急性期脳血管障害、重篤な心血管障害（心筋梗塞、心不全、コントロールできない狭心症、重篤な不整脈等）、または临床上問題となる起立性低血圧に罹患した患者
13. コントロールできない高血圧の患者（第 1 来院日に実施した血圧測定により、坐位の収縮期血圧 180 mmHg 以上または拡張期血圧 110 mmHg 以上）
14. 第 1 来院日に実施した脈拍数測定により、脈拍数が 110 以上または 50 未満の患者
15. トルサード・ド・ポワンツのリスクのある患者（家族性 QT 延長症候群等）
16. 临床上問題となる重篤な心疾患、肝疾患、腎疾患、免疫学的疾患、肺疾患等を有する患者、

または悪性腫瘍を有する患者（ただし、観察期開始前5年以上悪性腫瘍の治療が行われず再発がないと判断された患者は対象としてもよいこととした）

17. β受容体作動薬に対する薬物過敏症を有する患者
18. 同意取得前12週間以内に、他の治験薬を服用した患者
19. 以前にYM178の治験薬を服用した患者
20. 妊婦、授乳中の女性または治験期間中の妊娠を希望する女性（妊娠の可能性がある患者には、検査により妊娠の有無を確認することとした）
21. その他、治験責任医師または治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者

本登録時

本登録時に、仮登録時の除外基準4, 5, 8, 16および以下の除外基準に抵触していないことを確認した。

22. 1日平均排尿量が3000mLを超える多尿の患者（観察期の患者日誌より確認）
23. 第2来院日に実施した残尿量測定により、100mL以上の残尿量が確認された患者、または臨床的に問題となる下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）のある患者
24. コントロールできない高血圧の患者（第2来院日に実施した血圧測定により、坐位の収縮期血圧180mmHg以上または拡張期血圧110mmHg以上）
25. 第2来院日に実施した脈拍数測定により、脈拍数が110以上または50未満の患者
26. 第1来院日の検査で以下のいずれかに該当した患者
 - 心電図より算出されたQTc間隔（Fridericia補正）が470msを超える患者
 - その他、心電図判定委員が治験対象として不適当と判断した心電図異常を有する患者
 - 血液検査においてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（GOT）またはアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）（GPT）が正常基準値上限の2.5倍（または100IU/L）以上の患者
 - 血液検査においてクレアチニンが2.0mg/dL以上の患者
 - 血液検査においてカリウムが3.1mEq/L未満の患者
27. その他、治験責任医師または治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者

治験薬、投与量および投与方法：

1. 治験薬およびロット番号

治験薬	含有量および剤形	製剤ロット番号
観察期用治験薬	YM178 プラセボ錠	YM178 を含有しない黄色だ円形のフィルムコーティング錠
被験薬	YM178 25 mg 錠	1錠中に YM178 を 25 mg 含有する黄色だ円形のフィルムコーティング錠（徐放錠）
	YM178 50 mg 錠	1錠中に YM178 を 50 mg 含有する黄色だ円形のフィルムコーティング錠（徐放錠）
対照薬	YM178 プラセボ錠	YM178 を含有しない黄色だ円形のフィルムコーティング錠

2. 投与量および投与方法

観察期用治験薬：単盲検下で、観察期用治験薬 2 錠を 1 日 1 回朝食後に 2 週間経口投与した。

被験薬および対照薬：二重盲検下で、以下のとおり投与した。

投与群	内容	投与量・投与方法
プラセボ群	+	YM178 プラセボ錠 2 錠を 1 日 1 回朝食後に、12 週間経口投与した。
YM178 25 mg 群	+	YM178 25 mg 錠 1 錠および YM178 プラセボ錠 1 錠の計 2 錠を 1 日 1 回朝食後に、12 週間経口投与した。
YM178 50 mg 群	+	YM178 50 mg 錠 1 錠および YM178 プラセボ錠 1 錠の計 2 錠を 1 日 1 回朝食後に、12 週間経口投与した。
YM178 100 mg 群	+	YM178 50 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回朝食後に、12 週間経口投与した。

：YM178 プラセボ錠（YM178 25 mg 錠および YM178 50 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠）
 ：YM178 25 mg 錠（YM178 50 mg 錠と外観上識別不能な錠剤）
 ：YM178 50 mg 錠（YM178 25 mg 錠と外観上識別不能な錠剤）

【設定根拠】

海外で実施された後期第 II 相試験において 50～200 mg までの用量で主要評価項目の有効性が確認されたが、安全性（脈拍数増加）を勘案して、本試験での最高用量を 100 mg に設定した。さらに、用量反応性の検討のため、公比 2 で 50 mg および 25 mg を設定した。YM178 の投与方法は、国内第 I 相試験で YM178 の消失半減期が平均約 30 時間であったことから、1 日 1 回とした。

評価期間：

- 観察期（プラセボ単盲検）：2 週間
- 治療期（二重盲検）：12 週間

【設定根拠】

観察期は、症状のベースラインを十分に評価できる期間として 2 週間を設定した。治療期は、海外で実施された後期第 II 相試験成績から、YM178 の用量反応性を検討するとともに、YM178 のプラセボに対する優越性を検討するために必要な期間として、12 週間を設定した。

併用治療（薬剤および療法）：

1. 以下の薬剤は、観察期用治験薬処方翌日から治療期終了時まで併用禁止とした。

- 尿失禁・頻尿治療薬：抗コリン作用薬， β_2 受容体作動薬
 - 抗コリン作用を有する薬剤：抗うつ薬，抗ヒスタミン薬，パーキンソン病治療薬，副交感神経抑制・遮断薬（麻薬配合剤も含む），タイプ I 抗不整脈薬
 - その他の薬剤：交感神経作動薬， α 受容体作動薬， $\alpha\beta$ 受容体作動薬， β 受容体作動薬，コリン作動薬，受容体遮断薬， $\alpha\beta$ 受容体遮断薬， β 受容体遮断薬，コリンエステラーゼ阻害薬，前立腺肥大症治療薬，蓄排尿障害に対する漢方薬，ループ利尿薬，尿崩症治療薬，麻薬，QT を延長する可能性のある薬剤，CYP3A4 誘導薬，治療域の狭い CYP2D6 基質
- ただし、以下の薬剤は併用を可能とした。
- 点眼剤
 - β 受容体作動薬以外の経皮剤

- 尿崩症治療薬以外の点鼻剤
 - 気管支喘息等の急性症状緩和のために使用する吸入β受容体作動薬
2. 原則として市販薬の併用は可能とするが、蓄排尿障害治療を目的として服用する市販薬（ハルンケア，ユリナール等）はその併用を禁止した。
 3. 以下の薬剤は，短期間の併用を可能とした。短期間とは，観察期用治験薬処方翌日から治療期終了時までの中に，これらの薬剤の投与期間が合計 14 日間以内の場合を意味することとした。ただし，患者日誌記載期間はその併用を禁止とした。
 - 消化性潰瘍等に対する副交感神経抑制・遮断薬
 - 感冒等に対する抗ヒスタミン薬，塩酸エフェドリン，塩酸メチルエフェドリン
 4. 健康診断等で消化管検査の前処置目的に使用する副交感神経抑制・遮断薬の一時的な併用は可能とした。ただし，患者日誌記載期間はその併用を禁止とした。
 5. 電気刺激法（干渉低周波療法，磁気刺激療法等），バイオフィードバック法，膀胱トレーニングまたは骨盤底筋体操等の非薬物療法は，観察期開始 4 週間前から治療期終了時までその実施を禁止とした。

評価項目，評価スケジュールおよび評価基準：

1. 治験スケジュール

時 期	観察期間		治療期間			
	第 1 来院日	第 2 来院日 (ベースライン)	第 3 来院日	第 4 来院日	第 5 来院日	第 6 来院日 (または中止時)
Week	-2	0	1	4	8	12
文書同意						
被験者背景調査						
適格性確認						
症例仮登録						
症例本登録						
観察期用治験薬処方						
治療期用治験薬処方						
患者日誌配付						
患者日誌回収						
キング健康調査票						
臨床検査	†					
血漿中薬物濃度測定	†					
12 誘導心電図	†					
QT 間隔測定	†					
坐位血圧，脈拍数		‡	‡	‡	‡	‡
残尿量測定						
妊娠検査						
服薬状況確認			§			
前治療・併用治療						
有害事象						

：実施

：妊娠の可能性のある女性患者にのみ実施

†：再測定が必要となった場合，第 2 来院日までに検査値を確認することとした。

‡：患者日誌記載期間および来院時に測定することとした。

§：残薬は回収せず，被験者の持参した治験薬シートにより服薬状況を確認することとした。

2. 有効性：

YM178 の有効性は、患者日誌およびキング健康調査票に記載された情報に基づき、第 2 来院日を基準として評価した。

主要評価項目

最終評価時の 24 時間あたりの平均排尿回数（以下、平均排尿回数）の変化量

副次評価項目

- 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数（以下、平均尿意切迫感回数）の変化量
- 24 時間あたりの平均尿失禁回数（以下、平均尿失禁回数）の変化量
- 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数（以下、平均切迫性尿失禁回数）の変化量
- 1 回あたりの平均排尿量（以下、平均排尿量）の変化量
- 平均夜間排尿回数の変化量
- キング健康調査票による Quality of Life スコアのドメインスコア（以下、QOL スコア）の変化量

3. 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（QTc 間隔を含む）
- 残尿量

【治験薬との関連性の判定基準】

治験担当医師は、以下の基準に従って治療期有害事象と治験薬との関連性を判定した。「関連あるかもしれない」または「多分（おそらく）関連あり」に該当したものを「治験薬との関連性が否定できない有害事象」と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的關係から因果關係がありそうにないと思われる場合や、他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関關係があるが、以下の項目のいずれかに該当する場合 <ul style="list-style-type: none"> ● 要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ● 投与中止に関する情報が不明確な場合
多分（おそらく）関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関關係がある場合や、以下の項目に該当する場合 <ul style="list-style-type: none"> ● 再投与により再発または投与中止により消失または軽快をしめす場合 ● 合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない、またはそれらによる可能性が考えにくい場合

【臨床検査値の異常変動の判定基準】

治験担当医師は、以下の基準に従って臨床検査値の異常変動を判定した。異常変動は有害事象として取り扱った。

- 測定値が異常値で、かつ基準とする測定値に比べ 20% 以上悪化した場合
- 測定値が異常値で、かつ基準とする測定値から 1 段階以上悪化した場合

統計解析：

1. 解析対象集団：

Full analysis set (FAS)

治療期用治験薬を1回以上服用し、治療期開始前および治療期に、有効性に関する評価項目が1項目でも測定されている被験者の集団をFASとした。

Per protocol set (PPS)

FASに含まれる被験者のうち、以下の基準をすべて満たす被験者の集団をPPSとした。

1. 選択基準に違反していない。
2. 除外基準（除外基準1～11, 19, 21～23, 27）に抵触していない。
3. 観察期用および治療期用治験薬のそれぞれの服薬率が70%以上115%以下。
4. 治療期用治験薬が治療期用治験薬処方翌日より42日以上投与されている。ただし、42日未満の症例でも効果不十分等の効果に関連する理由による中止例はPPS採用とする。
5. 第2来院日および最終評価時の日誌が下記の条件を満たす。
 - 記載されるべき連続した3日間分の日誌の記載のうち2日間分以上の記載がされている。
 - 有効性の評価に影響のあると考えられる併用禁止薬の投与および併用禁止療法が実施されていない。

QOL 解析対象集団

FASのうち、1ドメイン以上のドメインスコアが算出できて、治療期用治験薬が治療期用治験薬処方翌日より14日以上投与されている被験者の集団をQOL解析対象集団とした。

安全性解析対象集団

治療期用治験薬を1回以上服用した被験者の集団を安全性解析対象集団とした。

薬物動態解析対象集団

被験薬YM178を1回以上服用し、血漿中未変化体濃度が1時点以上測定された（検体が採取された）被験者の集団を薬物動態解析対象集団とした。

2. 被験者背景およびその他の基準値：

投与群間の比較可能性を評価するために、データの性質に応じた適切な検定方法（ χ^2 検定、分散分析）を用い、投与群間の不均衡を検討した。

3. 有効性：

最終評価時の平均排尿回数の変化量について、プラセボ群に対するYM178 25 mg群, 50 mg群, 100 mg群の比較をWilliamsの多重比較法を用いて行った。有意水準は片側0.025とした。また、投与群を因子、ベースラインを共変量とした分散分析を用い、最終評価時のプラセボに対する各投与群の変化量の差および差の両側95%信頼区間を算出した。副次評価項目も、主要評価項目と同様に解析した。

4. 安全性：

有害事象の解析にはMedDRA/J Version 10.0の器官別大分類（SOC）と基本語（PT）の分類を用いた。投与群別に治療期有害事象の発現率およびその両側95%信頼区間を算出した。発現率につ

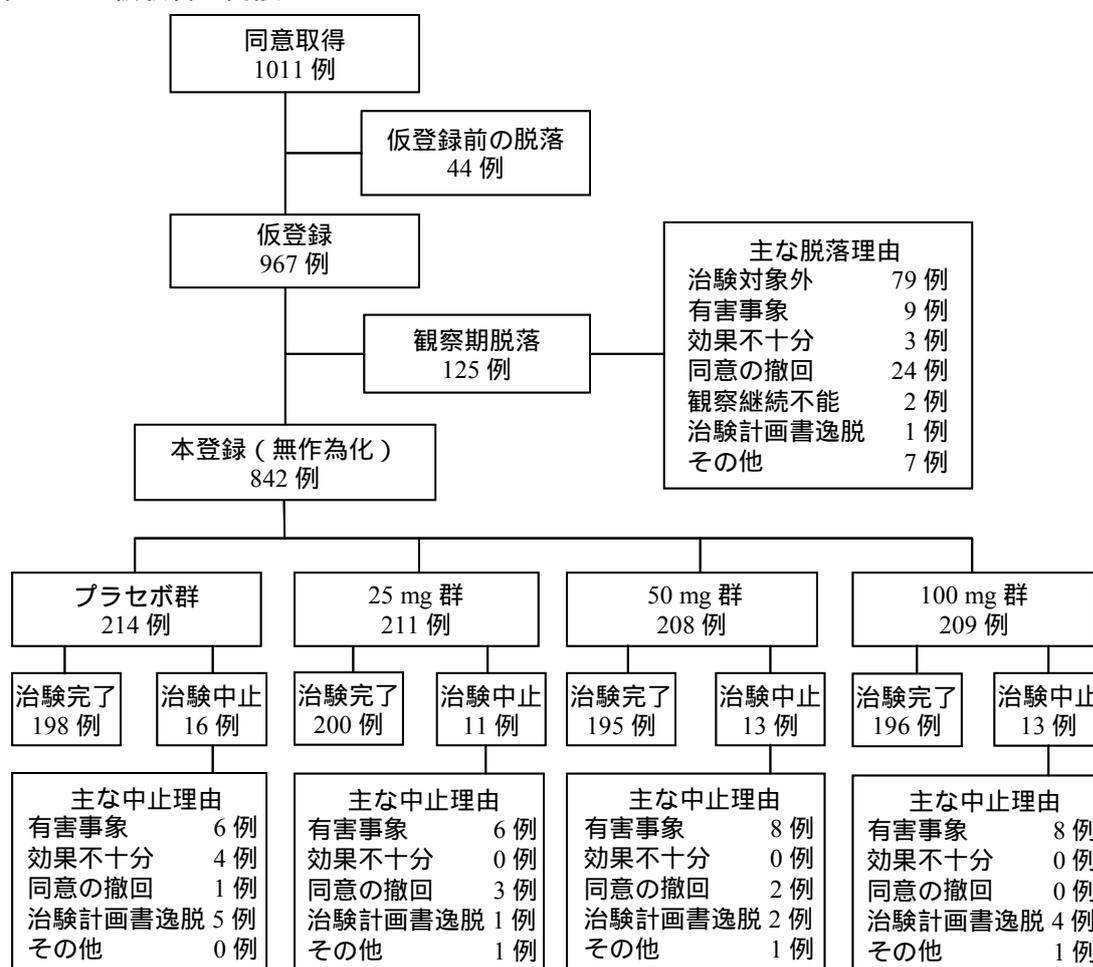
いて、Cochran-Armitage 検定により用量反応性を検討した。

結果：

1. 被験者の内訳および解析対象集団：

治験参加の同意が得られた 1011 例のうち、842 例が無作為化された（プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群でそれぞれ 214，211，208，209 例；以下同様）。このうち治験を完了したのは 789 例（198，200，195，196 例）であり，治験を中止したのは 53 例（16，11，13，13 例）であった。

図 S-1 被験者の内訳



FAS は 835 例（プラセボ群，25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群でそれぞれ 211，209，208，207 例；以下同様），PPS は 797 例（202，201，197，197 例），QOL 解析対象集団は 805 例（201，204，200，200 例）であった。安全性解析対象集団は 838 例（212，210，208，208 例），薬物動態解析対象集団は 623 例（該当なし，209，207，207 例）であった。

2. 人口統計学および他の基準値の特性：

被験者背景は全般的にすべての群で同様であり，いずれの項目でも統計的に有意な群間の不均衡は認められなかった（有意水準の目安：両側 0.05）。

表 S-1 人口統計学および他の基準値の特性：FAS

項目	プラセボ群 (n=211)	YM178			P 値	
		25 mg 群 (n=209)	50 mg 群 (n=208)	100 mg 群 (n=207)		
性別	男性	42 (19.9%)	41 (19.6%)	31 (14.9%)	35 (16.9%)	0.492 [†]
	女性	169 (80.1%)	168 (80.4%)	177 (85.1%)	172 (83.1%)	
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	55.7 ± 12.89	54.9 ± 13.59	56.2 ± 13.59	56.9 ± 13.29	0.479 [‡]
	中央値	57.0	56.0	57.0	57.0	
	(最小値, 最大値)	(24, 80)	(20, 80)	(21, 79)	(22, 79)	
	65 歳未満	145 (68.7%)	147 (70.3%)	142 (68.3%)	135 (65.2%)	
	65 歳以上	66 (31.3%)	62 (29.7%)	66 (31.7%)	72 (34.8%)	—
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	56.04 ± 9.474	55.81 ± 9.929	56.70 ± 9.826	56.67 ± 10.895	0.738 [‡]
	中央値	54.20	54.00	55.85	56.00	
	(最小値, 最大値)	(37.0, 87.4)	(32.9, 84.2)	(40.3, 88.8)	(38.5, 105.5)	
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	157.53 ± 7.543	157.33 ± 8.794	157.21 ± 7.102	157.18 ± 7.343	0.966 [‡]
	中央値	157.00	156.10	156.50	156.70	
	(最小値, 最大値)	(134.2, 180.0)	(138.7, 182.0)	(134.4, 181.0)	(138.0, 178.0)	
罹病期間 (月)	6 か月未満	1 (0.5%)	0	0	0	—
	6 か月以上 1 年未満	8 (3.8%)	8 (3.8%)	7 (3.4%)	11 (5.3%)	
	1 年以上 3 年未満	65 (30.8%)	51 (24.4%)	46 (22.1%)	47 (22.7%)	
	3 年以上 5 年未満	41 (19.4%)	46 (22.0%)	43 (20.7%)	46 (22.2%)	
	5 年以上 10 年未満	47 (22.3%)	59 (28.2%)	59 (28.4%)	59 (28.5%)	
	10 年以上	43 (20.4%)	40 (19.1%)	45 (21.6%)	42 (20.3%)	
	不明	6 (2.8%)	5 (2.4%)	8 (3.8%)	2 (1.0%)	
	平均値 ± 標準偏差	80.9 ± 85.14	82.5 ± 77.38	89.3 ± 83.98	84.5 ± 86.40	
中央値	56.0	57.5	68.0	59.0		
	(最小値, 最大値)	(5, 561)	(9, 488)	(6, 442)	(7, 633)	
過活動 膀胱の 程度 [§]	10 回未満	72 (34.1%)	71 (34.0%)	54 (26.0%)	74 (35.7%)	—
	10 回以上 15 回以下	127 (60.2%)	119 (56.9%)	133 (63.9%)	117 (56.5%)	
	15 回を超える	12 (5.7%)	19 (9.1%)	21 (10.1%)	16 (7.7%)	
尿失禁の 状態	なし	19 (9.0%)	18 (8.6%)	16 (7.7%)	14 (6.8%)	0.819 [†]
	切迫性尿失禁	126 (59.7%)	125 (59.8%)	115 (55.3%)	127 (61.4%)	
	混合性尿失禁	66 (31.3%)	66 (31.6%)	77 (37.0%)	66 (31.9%)	
尿失禁の 有無 [¶]	なし	71 (33.6%)	75 (35.9%)	64 (30.8%)	57 (27.5%)	0.289 [†]
	あり	140 (66.4%)	134 (64.1%)	144 (69.2%)	150 (72.5%)	
残尿量 (mL)	平均値 ± 標準偏差	8.57 ± 14.737	10.02 ± 16.133	9.58 ± 14.276	11.01 ± 15.603	0.429 [‡]
	中央値	3.00	3.20	4.05	4.20	
	(最小値, 最大値)	(0.0, 97.2)	(0.0, 96.9)	(0.0, 94.8)	(0.0, 65.2)	
既往症	なし	185 (87.7%)	174 (83.3%)	183 (88.0%)	171 (82.6%)	0.256 [†]
	あり	26 (12.3%)	35 (16.7%)	25 (12.0%)	36 (17.4%)	
合併症	なし	55 (26.1%)	58 (27.8%)	55 (26.4%)	54 (26.1%)	0.977 [†]
	あり	156 (73.9%)	151 (72.2%)	153 (73.6%)	153 (73.9%)	

例数（各群での割合）

[†] χ^2 検定（連続修正なし），[‡] 分散分析

[§] 第 2 来院日の回収日誌に基づく平均排尿回数，[¶] 第 2 来院日の回収日誌

3. 治験薬の曝露：

治療期の服薬状況は良好であった。いずれの群でも、服薬期間の平均値は約 82 日で、服薬期間が 8 週以上の割合は 90%を超えていた。服薬率の平均値はすべての群で 98%以上であった。

4. 有効性：

主要評価項目

主たる解析対象集団である FAS で、平均排尿回数のベースラインから最終評価時への変化量は、プラセボ群 -1.18 、25 mg 群 -1.94 、50 mg 群 -2.12 、100 mg 群 -1.97 であった。平均排尿回数はすべての YM178 群でプラセボ群に比べ統計的に有意に減少したが（各群とも $P < 0.001$ 、Williams の多重比較法）、明確な用量反応性はみられなかった。PPS での結果も FAS と同様であった。

表 S-2 平均排尿回数のベースラインから最終評価時への変化量：FAS

項目	プラセボ群 (n=211)	YM178		
		25 mg 群 (n=209)	50 mg 群 (n=208)	100 mg 群 (n=207)
ベースライン	11.17 ± 2.526	11.47 ± 2.835	11.77 ± 2.606	11.20 ± 2.761
最終評価時	9.99 ± 2.664	9.53 ± 2.550	9.65 ± 2.773	9.23 ± 2.622
変化量	-1.18 ± 2.155	-1.94 ± 2.158	-2.12 ± 2.383	-1.97 ± 1.970
P 値 [†]	-	<0.001	<0.001	<0.001

平均値 ± 標準偏差

[†] Williams の多重比較法（下側）[有意水準：片側 0.025]

ベースラインを共変量とした共分散分析の結果、変化量の調整済み平均値の差（YM178 各群 - プラセボ群）は 25 mg 群 -0.66 、50 mg 群 -0.74 、100 mg 群 -0.78 であり、用量の増加に伴う平均排尿回数の減少が認められた。

表 S-3 ベースラインを共変量とした最終評価時の平均排尿回数の変化量の共分散分析：FAS

項目	プラセボ群	YM178		
		25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群
調整済み平均値	-1.26	-1.92	-2.00	-2.04
調整済み平均値の差 (95%信頼区間)	-	(-1.04, -0.28)	(-1.12, -0.36)	(-1.16, -0.40)

副次評価項目

副次評価項目（QOL 以外）をベースラインから最終評価時への変化量で評価すると、平均尿意切迫感回数は用量の増加に伴って減少し、100 mg 群でプラセボ群に比べ統計的に有意な改善が認められた（ $P = 0.011$ 、Williams の多重比較法）。平均尿失禁回数および平均排尿量は、すべての YM178 群でプラセボ群に比べ統計的に有意に改善した（各群とも $P < 0.001$ 、Williams の多重比較法）。このうち、平均排尿量は用量の増加に伴って増大した。平均切迫性尿失禁回数も、すべての YM178 群でプラセボ群に比べ統計的に有意に改善した（25 mg 群 $P = 0.006$ 、50 mg 群 $P = 0.008$ 、100 mg 群

P<0.001, Williams の多重比較法)。平均夜間排尿回数では, 100 mg 群でもプラセボ群に比べ統計的に有意な差は認められなかった。

表 S-4 副次評価項目 (QOL 以外): FAS

項目	プラセボ群	YM178		
		25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群
平均尿意切迫感回数	(n=211)	(n=208)	(n=208)	(n=207)
ベースライン	4.57 ± 3.160	4.68 ± 3.209	4.84 ± 3.255	4.53 ± 3.093
最終評価時	2.74 ± 3.132	2.53 ± 3.013	2.60 ± 3.428	2.05 ± 2.585
変化量	-1.83 ± 2.965	-2.15 ± 2.731	-2.24 ± 3.120	-2.48 ± 2.605
P 値†	-	-\$	0.084	0.011
平均尿失禁回数	(n=140)	(n=134)	(n=144)	(n=150)
ベースライン	1.68 ± 1.471	2.20 ± 2.499	2.00 ± 2.228	1.86 ± 1.666
最終評価時	1.04 ± 1.856	0.91 ± 1.493	0.80 ± 1.546	0.59 ± 1.127
変化量	-0.64 ± 1.360	-1.29 ± 1.938	-1.20 ± 1.455	-1.28 ± 1.355
P 値†	-	<0.001	<0.001	<0.001
平均切迫性尿失禁回数	(n=132)	(n=128)	(n=137)	(n=142)
ベースライン	1.55 ± 1.376	1.97 ± 2.378	1.82 ± 2.098	1.77 ± 1.640
最終評価時	0.86 ± 1.660	0.83 ± 1.435	0.72 ± 1.539	0.52 ± 1.017
変化量	-0.68 ± 1.358	-1.14 ± 1.809	-1.09 ± 1.345	-1.24 ± 1.278
P 値†	-	0.006	0.008	<0.001
平均排尿量 (mL)	(n=211)	(n=209)	(n=208)	(n=207)
ベースライン	148.953 ± 42.9617	147.746 ± 50.4554	151.570 ± 49.4637	152.697 ± 46.5259
最終評価時	160.369 ± 51.7934	171.529 ± 62.6509	179.044 ± 62.7410	183.928 ± 61.0232
変化量	11.184 ± 36.9308	23.783 ± 41.6669	27.249 ± 39.5137	31.231 ± 39.4515
P 値‡	-	<0.001	<0.001	<0.001
平均夜間排尿回数	(n=168)	(n=179)	(n=176)	(n=180)
ベースライン	1.62 ± 1.135	1.74 ± 1.043	1.56 ± 1.028	1.61 ± 0.994
最終評価時	1.38 ± 1.069	1.25 ± 0.960	1.17 ± 0.955	1.21 ± 0.986
変化量	-0.24 ± 0.977	-0.49 ± 0.907	-0.38 ± 0.814	-0.39 ± 0.849
P 値†	-	-\$	-\$	0.035

平均値 ± 標準偏差

n は第 2 来院日 (ベースライン) の症例数

† Williams の多重比較法 (下側), ‡ Williams の多重比較法 (上側) [有意水準: 片側 0.025]

§ Williams の多重比較法のため, 検定対象外

QOL 解析対象集団での QOL スコアをベースラインから最終評価時への変化量で評価すると, すべての YM178 群でプラセボ群に比べ統計的に有意なスコアの減少が認められたのは, ドメイン 2 (生活への影響), ドメイン 4 (身体的活動の制限), ドメイン 9 (重症度) の 3 項目であった。ドメイン 3 (仕事・家事の制限), ドメイン 5 (社会的活動の制限), ドメイン 7 (心の問題) の 3 項目では, 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計的に有意なスコアの減少がみられた。残るドメイン 1 (全般的な健康状態), ドメイン 6 (個人的な人間関係), ドメイン 8 (睡眠・活力 (エネルギー)) の 3 項目では, 100 mg 群でもプラセボ群に比べ統計的に有意な差は認められなかった。

5. 安全性：

有害事象

治療期有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現率は、プラセボ群、25 mg 群、50 mg 群、100 mg 群でそれぞれ 74.1% (157/212 例)、80.5% (169/210 例)、82.2% (171/208 例)、84.1% (175/208 例) であった。統計的に有意な用量反応性が認められ (P=0.009, Cochran-Armitage 検定)、プラセボ群に比べ統計的に有意な差は 50 mg 群と 100 mg 群でみられた (それぞれ P=0.046 と P=0.012, Fisher の直接確率法)。治験薬との関連性が否定できない治療期有害事象（副作用）の発現率は、各群でそれぞれ 18.9% (40/212 例)、23.3% (49/210 例)、24.5% (51/208 例)、26.0% (54/208 例) であった。副作用発現率には統計的に有意な用量反応性が認められず (P=0.084)、プラセボ群に比べ統計的に有意な差はいずれの YM178 群でもみられなかった。有害事象のほとんどは軽度であり、中等度の有害事象は各群でそれぞれ 3.8% (8/212 例)、3.8% (8/210 例)、1.4% (3/208 例)、2.4% (5/208 例) に認められた。重度の有害事象は 25 mg 群でみられた脳出血 1 例であった。

表 S-5 治療期有害事象の要約：安全性解析対象集団

項目	プラセボ群 (n=212)	YM178			P 値 [†]
		25 mg 群 (n=210)	50 mg 群 (n=208)	100 mg 群 (n=208)	
有害事象					
治験薬との関連性を問わない	157 (74.1%)	169 (80.5%)	171 (82.2%)	175 (84.1%)	0.009
[95%信頼区間](%)	[67.6, 79.8]	[74.5, 85.6]	[76.3, 87.2]	[78.4, 88.8]	
P 値 [‡]	–	0.131	0.046	0.012	
治験薬との関連性を否定できない [§]	40 (18.9%)	49 (23.3%)	51 (24.5%)	54 (26.0%)	0.084
[95%信頼区間](%)	[13.8, 24.8]	[17.8, 29.6]	[18.8, 30.9]	[20.1, 32.5]	
P 値 [‡]	–	0.284	0.192	0.101	
重篤な有害事象					
治験薬との関連性を問わない	4 (1.9%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	–
治験薬との関連性を否定できない [§]	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	–
中止に至った有害事象					
治験薬との関連性を問わない	4 (1.9%)	5 (2.4%)	7 (3.4%)	8 (3.8%)	–
治験薬との関連性を否定できない [§]	2 (0.9%)	1 (0.5%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)	–
程度別の有害事象[¶]					
軽度	148 (69.8%)	160 (76.2%)	168 (80.8%)	168 (80.8%)	–
中等度	8 (3.8%)	8 (3.8%)	3 (1.4%)	5 (2.4%)	–
重度	0	1 (0.5%)	0	0	–

発現例数（発現率）

[†] Cochran-Armitage 検定（両側）、[‡] Fisher の直接確率法

[§] 「否定できる」を除く、「関連あるかもしれない」または「多分（おそらく）関連あり」

[¶] 心電図に関連する有害事象を除く（程度を判定していないため）

主な治療期有害事象（いずれかの群で発現率が2%以上）は22事象で、このうち17事象のSOCは臨床検査であった。主な有害事象のほとんどで用量との関連は明らかでなかったが、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群、25 mg 群、50 mg 群、100 mg 群でそれぞれ1.9%、

3.3%, 3.8%, 5.8%; 以下同様), 白血球数減少 (2.4%, 2.9%, 3.8%, 5.3%) の発現率は用量の増加に伴って増大した。主な有害事象のうち, 発現率がすべての YM178 群でプラセボ群より 1%以上高かったものは, 鼻咽頭炎 (17.0%, 20.5%, 23.6%, 22.1%), アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, 血中ブドウ糖増加 (12.7%, 17.1%, 21.6%, 20.7%), γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (8.0%, 10.5%, 9.1%, 12.5%), 尿中蛋白陽性 (6.6%, 10.5%, 10.1%, 13.5%) であった。

表 S-6 主な治療期有害事象 (いずれかの群で発現率 2%以上): 安全性解析対象集団

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ群 (n=212)	YM178		
		25 mg 群 (n=210)	50 mg 群 (n=208)	100 mg 群 (n=208)
すべての有害事象	157 (74.1%)	169 (80.5%)	171 (82.2%)	175 (84.1%)
胃腸障害				
便秘	4 (1.9%)	4 (1.9%)	9 (4.3%)	7 (3.4%)
下痢	7 (3.3%)	2 (1.0%)	4 (1.9%)	5 (2.4%)
感染症および寄生虫症				
膀胱炎	3 (1.4%)	7 (3.3%)	7 (3.4%)	5 (2.4%)
鼻咽頭炎	36 (17.0%)	43 (20.5%)	49 (23.6%)	46 (22.1%)
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.9%)	7 (3.3%)	8 (3.8%)	12 (5.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.8%)	10 (4.8%)	4 (1.9%)	9 (4.3%)
血中ビリルビン増加	7 (3.3%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)	5 (2.4%)
血中コレステロール増加	12 (5.7%)	14 (6.7%)	8 (3.8%)	3 (1.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	29 (13.7%)	25 (11.9%)	21 (10.1%)	31 (14.9%)
血中ブドウ糖減少	8 (3.8%)	9 (4.3%)	5 (2.4%)	8 (3.8%)
血中ブドウ糖増加	27 (12.7%)	36 (17.1%)	45 (21.6%)	43 (20.7%)
血中尿素増加	3 (1.4%)	6 (2.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)
クレアチンホスホキナーゼ減少	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	5 (2.4%)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	17 (8.0%)	22 (10.5%)	19 (9.1%)	26 (12.5%)
尿中ブドウ糖陽性	8 (3.8%)	13 (6.2%)	9 (4.3%)	10 (4.8%)
白血球数減少	5 (2.4%)	6 (2.9%)	8 (3.8%)	11 (5.3%)
白血球数増加	5 (2.4%)	7 (3.3%)	6 (2.9%)	7 (3.4%)
血小板数増加	8 (3.8%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)	8 (3.8%)
尿中蛋白陽性	14 (6.6%)	22 (10.5%)	21 (10.1%)	28 (13.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (4.7%)	8 (3.8%)	13 (6.3%)	9 (4.3%)
尿沈渣異常	20 (9.4%)	29 (13.8%)	20 (9.6%)	25 (12.0%)
神経系障害				
頭痛	4 (1.9%)	9 (4.3%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)

発現例数 (発現率)

死亡, その他の重篤な有害事象および治験中止に至った有害事象

本試験中に死亡例はなかった。重篤な治療期有害事象は, プラセボ群 1.9% (4/212 例: くも膜下出血, 虫垂炎, 胃腸炎, 貧血各 1 例), 25 mg 群 1.4% (3/210 例: 脳梗塞, 鎖骨骨折, 脳出血各 1 例), 50 mg 群 0.5% (1/208 例: 脊椎圧迫骨折), 100 mg 群 0.5% (1/208 例: スティーブンス・ジョンソン症候群) に認められたが, いずれかの YM178 群で 2 例以上に認められたものはなかった。

貧血，脳出血，スティーブンス・ジョンソン症候群では治験薬との関連性が否定されなかったが，すべての事象で回復または軽快が確認された。

投与中止に至った治療期有害事象は，プラセボ群 1.9% (4/212 例)，25 mg 群 2.4% (5/210 例)，50 mg 群 3.4% (7/208 例)，100 mg 群 3.8% (8/208 例) に発現した。このうち，いずれかの YM178 群で 2 例以上に認められたものは，動悸，倦怠感，高血圧 (50 mg 群各 1 例，100 mg 群各 1 例)，頭痛 (100 mg 群 2 例) であった。

臨床検査値

YM178 群の治験期間を通しての臨床検査値は，全般的にプラセボ群とほぼ同程度に推移した。いずれの検査項目でも，ベースラインからの変化量と用量との関連は認められなかった。個々の被験者でベースラインから最終評価時への変化を検討した結果，いずれの検査項目でも特徴的な変動パターンは認められなかった。

バイタルサイン，心電図所見

被験者が測定した脈拍数のベースラインから最終評価時への変化量の調整済み平均値の差 (YM178 各群 - プラセボ群) は，25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群でそれぞれ，起床時に 0.87，2.42，3.72 拍/分，投与後 6 時間に 2.11，3.08，4.96 拍/分であった。いずれの測定時間でも用量の増加に伴う脈拍数の上昇が認められ，脈拍数の上昇は起床時に比べ投与後 6 時間で大きかった。

表 S-7 平均脈拍数 (拍/分) (被験者測定): 安全性解析対象集団

項目	プラセボ群	YM178		
		25 mg 群	50 mg 群	100 mg 群
起床時				
ベースライン [†]	69.76 ± 8.680 (211)	70.11 ± 9.117 (207)	69.54 ± 8.134 (206)	69.79 ± 8.495 (205)
最終評価時 [†]	69.96 ± 9.036 (210)	71.15 ± 9.697 (203)	72.30 ± 7.835 (206)	73.66 ± 8.707 (203)
変化量の調整済み平均値 [‡]	0.21	1.08	2.63	3.93
調整済み平均値の差 [‡] (95%信頼区間)	—	(-0.35, 2.10)	(1.20, 3.65)	(2.49, 4.95)
投与後 6 時間				
ベースライン [†]	74.12 ± 9.703 (211)	74.76 ± 9.525 (207)	74.77 ± 8.690 (207)	74.91 ± 9.651 (207)
最終評価時 [†]	72.74 ± 8.558 (210)	75.29 ± 9.869 (208)	76.09 ± 7.807 (206)	78.14 ± 9.007 (207)
変化量の調整済み平均値 [‡]	-1.63	0.48	1.45	3.33
調整済み平均値の差 [‡] (95%信頼区間)	—	(0.88, 3.34)	(1.86, 4.31)	(3.73, 6.19)

[†] 平均値 ± 標準偏差 (例数)

[‡] ベースラインを共変量とした平均脈拍数の変化量の共分散分析

収縮期血圧および拡張期血圧の推移は，全般的にプラセボ群と YM178 群とでほぼ同程度であった。最終評価時の QTc 間隔の変化量は群間で大きく異ならず，いずれの YM178 群でもプラセボ群に比べ統計的に有意な QTc 間隔の延長は認められなかった。

結論：

平均排尿回数の変化量を主要評価項目として、YM178 25 mg、50 mg、100 mg を過活動膀胱患者に 12 週間投与したときの有効性を検討した結果、すべての用量でプラセボに対する優越性が示され、過活動膀胱に対する YM178 の有効性が確認された。有害事象発現率には用量反応性が認められたものの、主な有害事象のうち、ほとんどでは用量との関連がみられなかった。有害事象のほとんどは軽度であったことから、臨床的に大きな問題はないと考えられ、過活動膀胱患者での忍容性が 100 mg までの用量で確認された。

報告書の日付：

2009 年 4 月 14 日