

過活動膀胱治療剤 (コハク酸ソリフェナシン錠)

ベシケア[®]錠 2.5mg, 5 mg

アステラス製薬株式会社

■過活動膀胱 (OAB: overactive bladder) とは

社会の高齢化にともない、QOLに影響する泌尿器領域の疾患として前立腺肥大症や尿失禁などの下部尿路機能障害 (LUTD: Lower Urinary Tract Symptoms) が問題となってきており、その一つとして過活動膀胱 (OAB) がクローズアップされています。

OABとは、尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿および夜間頻尿を伴い、場合により切迫性尿失禁をきたす疾患です (表1)¹⁾。このようなOABで見られる蓄尿症状は、患者自身のQOLを著しく低下させるだけでなく、家族をはじめとした周囲の人の生活にも影響を与えてしまうことがあります。日本では810万人 (40歳以上人口の12.4%; 約8人に1人) のOAB患者が存在すると推定されており²⁾、米国では3,300万人 (18歳以上人口の16.6%³⁾、欧州では2,200万人 (40歳以上人口の16.6%⁴⁾ ものOAB患者が存在していると報告されています。

OAB治療の中心は薬物療法であり、抗コリン薬が最も多く使用されています。中でも、ベシケア[®] (コハク酸ソリフェナシン) は「過活動膀胱診療ガ

イドライン改訂ダイジェスト版」¹⁾において推奨グレードAとされる薬剤です。

■ベシケアの開発

従来の抗コリン薬は、全身のムスカリン受容体遮断作用による口内乾燥などの副作用のため、有効性を発揮するための十分な用量が服用できない、中止せざるを得ないなど服薬コンプライアンスに悪影響を与えることがありました。標的臓器である膀胱に選択性の高い、より有効性と安全性に優れた薬剤が求められていました。

アステラス製薬では、OAB治療剤として1994年より膀胱選択性の高い新規抗コリン薬の研究を開始し、1996年にコハク酸ソリフェナシンが創製されました。

コハク酸ソリフェナシンは、非臨床試験により膀胱平滑筋収縮に対する拮抗作用 (*in vitro*)⁵⁾⁶⁾、唾液腺に比べ膀胱への選択性の高さ (*in vitro* およびラット)⁷⁾⁸⁾、排尿圧および残尿量に影響しない用量依存的な膀胱容量および排尿量の増加作用 (ラット)⁹⁾¹⁰⁾が確認され、その後、2000年より日米欧にお

表1 OABの症状¹⁾

症 状	記 述
尿意切迫感 ^{a)}	急に起こる、抑えられないような強い尿意で、我慢することが困難なもの
昼間頻尿 ^{b)}	日中の排尿回数が多すぎるという患者の愁訴
夜間頻尿	夜間に排尿のために1回以上起きなければならないという愁訴
切迫性尿失禁 ^{c)}	尿意切迫感と同時または尿意切迫感の直後に、不随意に尿が漏れるという愁訴

a) 尿意切迫感とは、正常者が長く排尿を我慢しなくてはならない状況で生じる強い尿意とは異なる。尿意切迫感では、排尿を迫る強い尿意が急に生じることが特徴である。すなわち、尿意切迫感とは、急に起こり、それを感じると排尿を我慢する余裕がないような膀胱の知覚である。

b) 便宜的に頻尿を回数 (例えば1日8回以上) で定めることがある。

c) 過活動膀胱では尿意切迫感は必須の症状であるが、切迫性尿失禁はあってもなくてもよい。しかし、尿失禁の有無は臨床的に重要な違いである。そこで、「切迫性尿失禁のない過活動膀胱」をOAB dry、「切迫性尿失禁のある過活動膀胱」をOAB wetと分類することがある。ただし、この区別は厳密なものではない。

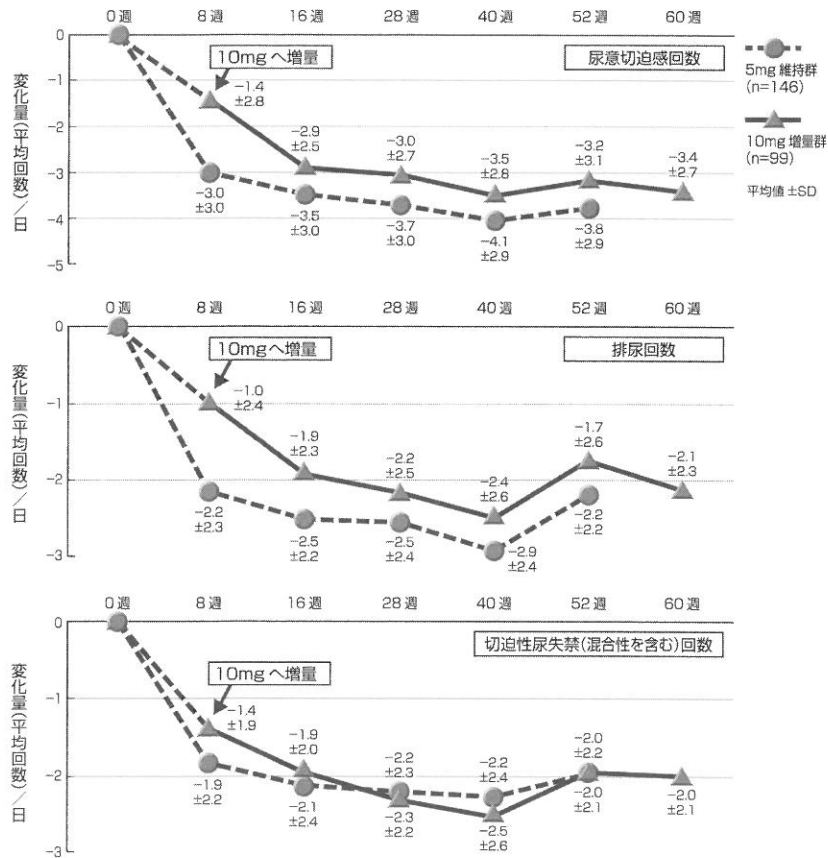


図1 OABの症状に対する効果(国内長期投与試験)¹¹⁾

いて臨床試験が開始されました。尿意切迫感・頻尿・切迫性尿失禁というOABの症状に対して、優れた有効性および安全性が確認され、2004年に欧州各国、2005年に米国で順次上市されました。

日本では、2003年6月より第Ⅲ相試験を開始しました。そして、長期投与試験を経て、2004年8月に承認申請を行い、2006年4月に「OABにおける尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁」を効能・効果として承認されました。日本発の、そして日本初のOAB治療剤、ベシケア®の誕生です。

ベシケア®は2008年2月現在、欧州各国、米国、日本など45カ国以上で発売されています。

■Flexible Dose (用量調節) が可能なベシケア®

国内長期投与試験¹¹⁾では、ベシケア®の投与量は5mgから開始し、投与8週時に患者がさらなる改善のため増量を希望し、かつ安全性に問題がないと判断された場合に、10mgへの増量を可能として、長期投与時の安全性および有効性について検討されました。OABの症状に対して長期にわたる改善効果が示され、その効果の減弱はみられませんでした。

また、5mg投与で効果不十分な症例(約40%)においても、10mgへの増量により、増量前の8週時に比べて16週以降はさらなる改善効果が得られました(図1)。

国内で実施された3つの臨床試験(第Ⅱ相、第Ⅲ相、長期投与試験)における副作用発現率は45.5%(577/1,267例)で、投与中止を引き起こした有害事象の発現率は6.5%(82/1,267例)でした(承認時集計)¹²⁾。ベシケア®は副作用を許容できる範囲内にとどめつつ、有効性を求めてさらなる増量が可能

ベシケア®錠 2.5mg・5mg

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

用法・用量

通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は10mgまでとする。

ベシケア®製品添付文書(2008年2月改訂)

な薬剤, つまり「Flexible Dose (用量調節)」が可能な薬剤であり, 高い患者満足が期待されます.

[文献]

- 1) 過活動膀胱診療ガイドライン改訂ダイジェスト版: 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会編, ブラックウェルパブリッシング. 2008
- 2) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万ほか. 排尿に関する疫学的研究. 日排尿機能会 2003; 14(2): 266-77.
- 3) 西沢理, 杵渕芳明, 田辺智明ほか. 過活動膀胱の新しい定義と疫学. Pharm Med 2006; 24(2): 9-12.
- 4) Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87: 7606.
- 5) Ohtake A, Saitoh C, Yuyama H et al. Pharmacological characterization of a new antimuscarinic agent, solifenacin succinate, in comparison with other antimuscarinic agents. Biol Pharm Bull 2007; 30: 54-8.
- 6) 大竹昭良, 箭内広子, 鶴飼政志 ほか. 新規過活動膀胱治療薬コハク酸ソリフェナシン (ベシケア®錠) の in vitro および in vivo 膀胱組織選択性. 薬理と治療 2008; 36: 119-28.
- 7) Kobayashi S, Ikeda K, Miyata K. Comparison of in vitro selectivity profiles of solifenacin succinate (YM905) and current antimuscarinic drugs in bladder and salivary glands: a Ca²⁺ mobilization study in monkey cells. Life Sci 2004; 74: 843-53.
- 8) Suzuki M, Ohtake A, Yoshino T et al. Effects of solifenacin succinate (YM905) on detrusor overactivity in conscious cerebral infarcted rats. Eur J Pharmacol 2006; 512: 61-6.
- 9) 山口脩. コハク酸ソリフェナシン長期投与試験. 薬理と治療. 34suppl: s69-86, 2006