

抗コリン薬に反応不良な過活動膀胱に対する
ビベグロンへの切り替えもしくは追加の有効性・安全性を評価する
多施設共同無作為化並行群間比較試験

ADVISR trial: ADd-on or switch to Vibegron in patients with overactive bladder
Insufficiently responding to initial 4-Week antimuscarinics: A **R**andomized,
parallel-group, multicenter study

臨床研究計画書
(特定臨床研究)

研究計画書番号： NR2024-001

研究代表医師： 吉田 宗一郎
東京医科歯科大学病院 泌尿器科
所在地：〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
TEL：03-5803-5295
FAX：03-5803-5295
e-mail: s-yoshida.uro@tmd.ac.jp

2024 年 3 月 18 日作成（第 1 版）
2024 年 4 月 16 日作成（第 1.1 版）

略語一覧

略語	説明	
CRB	Certified Review Board	臨床研究審査委員会
CRF	Case Report Form	症例報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象 共通用語規準
EDC	Electric Data Capture	電子的臨床検査情報収集
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
ICIQ-SF	International Consultation on Incontinence-Questionnaire : Short Form	国際失禁会議尿失禁質問票短縮版
IPSS/QOL	International Prostate Symptom Score/Quality of Life	国際前立腺症状スコア/QOL
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究等提出・公開システム
OAB	Over active bladder	過活動膀胱
OABSS	Over active bladder symptom score	過活動膀胱症状スコア
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	Per protocol set	研究計画書に適合した対象集団
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団

目 次

1. 概要	6
2. 臨床研究の実施体制	10
3. 臨床研究の背景	12
4. 臨床研究の目的	16
5. 臨床研究の内容に関する事項	16
5.1 評価項目	16
5.1.1 主要評価項目および副次評価項目	16
5.1.2 安全性評価項目	17
5.2 臨床研究のデザインおよびアウトライン	17
5.2.1 臨床研究のデザイン	17
5.2.2 臨床研究のアウトライン	18
5.3 症例登録・割付方法	18
5.4 研究薬の概要	19
5.5 研究薬の管理の手順	20
5.6 研究対象者の参加予定期間	20
5.7 臨床研究全体の中止基準	21
6. 研究対象者の選択および除外に関する基準	21
6.1 研究対象者（対象疾患）	21
6.2 選択基準	21
6.3 除外基準	22
7. 研究対象者に対する治療に関する事項	23
7.1 臨床研究の実施の手順	23
7.1.1 研究実施の手順とスケジュール	23
7.1.2 プロトコル治療の休薬基準・再開基準	24
7.1.3 プロトコル治療の減量基準	24
7.1.4 プロトコル治療の中止基準	24
7.1.5 後治療	25
7.2 観察・検査項目およびスケジュール	25
7.2.1 スケジュール	26
7.2.2 観察・検査項目	26
7.3 併用薬（療法）に関する規定	27
7.3.1 併用禁止薬（療法）	27
7.3.2 併用制限薬（療法）	27
7.3.3 併用注意薬（療法）	27
7.4 研究対象者への指導事項	28
7.5 研究終了後の対応	28

7.6 研究対象者ごとの研究参加中止基準	28
8. 有効性の評価に関する事項	29
8.1 有効性の評価指標	29
8.1.1 主要評価項目 (Primary endpoint)	29
8.1.2 副次評価項目 (Secondary endpoint)	29
8.2 有効性評価指標に関する評価、記録	30
8.2.1 主要評価項目 (Primary endpoint) の評価	30
8.2.2 副次評価項目 (Secondary endpoint) の評価	30
8.3 有効性評価指標に関する解析の方法ならびに時期	31
9. 安全性の評価に関する事項	32
9.1 安全性の評価指標	32
9.2 安全性評価指標に関する評価、記録	32
9.3 安全性評価指標に関する解析の方法ならびに実施時期	33
9.4 疾病等の情報収集、記録および報告に関する手順	33
9.4.1 疾病等に関する定義	33
9.4.2 疾病等報告の対象および報告期間	33
9.4.3 疾病等報告に関する手順	34
9.5 疾病等発生後の研究対象者の観察	35
10. 統計的な解析に関する事項	35
10.1 解析対象集団	35
10.1.1 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set, FAS)	35
10.1.2 研究計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set, PPS)	35
10.1.3 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set, SAS)	36
10.2 目標登録数と設定根拠	36
10.3 統計解析項目および解析計画	36
10.3.1 研究対象者の背景の要約	36
10.3.2 主要評価項目の解析	36
10.3.3 副次評価項目の解析	37
10.3.4 サブグループ解析	39
10.3.5 安全性評価項目の解析	40
10.4 中間解析	40
10.5 最終解析	40
10.6 統計解析ソフトウェア	41
11. 原資料等の閲覧に関する事項	41
12. 品質管理および品質保証に関する事項	41
12.1 モニタリング	41
12.2 監査	41

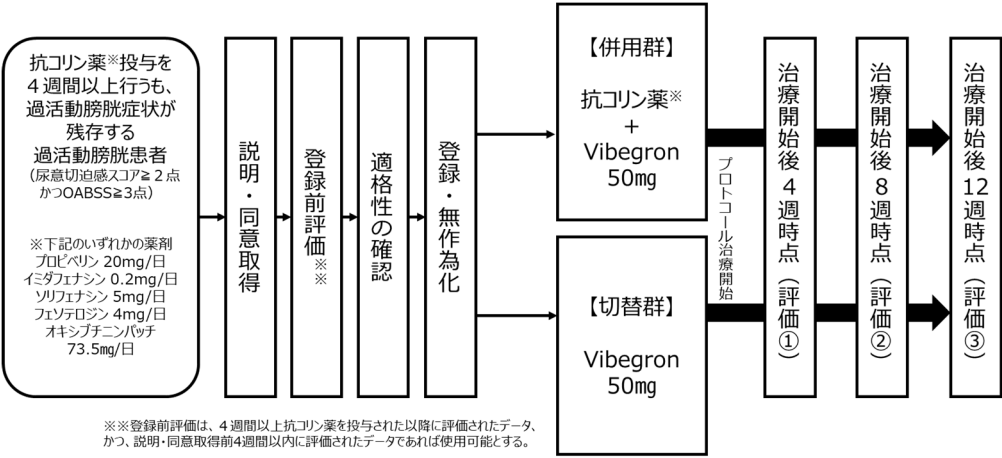
13. 倫理的な配慮に関する事項	42
13.1 法令等の遵守.....	42
13.2 予想される利益、負担および不利益	42
13.3 研究対象者に係る遺伝的特徴等に関する研究結果や偶発的所見の取扱い.....	43
14. 記録（データを含む）・資料の取り扱いおよび保存に関する事項	43
14.1 データ収集の方法.....	43
14.2 記録の保存	44
14.3 試料の保管等.....	44
14.4 情報の保管と廃棄	44
15. 金銭の支払いおよび補償に関する事項	45
15.1 金銭の支払い（研究対象者の費用負担）	45
15.2 補償に関する事項	45
16. 情報の公表	45
17. 実施期間.....	45
18. 研究対象者に対する説明および同意	46
18.1 説明文書および同意文書の作成.....	46
18.2 同意取得（インフォームド・コンセント）	47
19. 利益相反に関する事項.....	47
20. 知的財産権	48
21. 個人情報等の取扱い.....	48
21.1 個人情報の保護.....	48
21.2 データの二次利用.....	48
22. 研究計画書の遵守および研究計画書の変更	48
22.1 研究計画書の遵守	48
22.2 研究計画書の変更	48
23. 不適合の管理.....	49
24. 定期報告	49
25. 研究の中止	50
26. 研究の終了	50
26.1 総括報告書の作成	50
26.2 総括報告書の届出	50
27. 参考資料・引用文献	51
28. 付録	53
【付録 1】 排尿日誌	53
【付録 2】 過活動膀胱症状スコア（OABSS）質問票	54
【付録 3】 国際前立腺症状スコア（IPSS）・QOL 質問票.....	55
【付録 4】 国際失禁会議尿失禁質問票短縮版（ICIQ-SF）質問票.....	56

1. 概要

研究課題名	抗コリン薬に反応不良な過活動膀胱症例に対するピベグロンへの切り替えもしくは追加の有効性・安全性を評価する多施設共同無作為化並行群間比較試験 (ADVISOR trial: AD d-on or switch to V ibegron in patients with overactive bladder In sufficiently responding to initial 4-Week anticholinergics: A R andomized, parallel-group, multicenter study)																												
研究の目的	抗コリン薬単独投与後も過活動膀胱（overactive bladder：OAB）症状が残存するOAB 症例に対する、ピベグロン追加（併用群）とピベグロンへの切り替え（切替群）の有効性・安全性を評価する。また、探索的に両群の有効性・安全性を比較し、いずれがよりベネフィットリスクバランスに優れた治療法かを検討する。																												
研究デザイン	多施設共同無作為化並行群間比較試験																												
研究の性質	探索的研究																												
研究薬	【併用群】 ※後発品がある薬剤については、後発品の使用も可とする。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>一般名</th><th>販売名</th><th>製造販売業者等</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ピベグロン</td><td>ベオーバ[®]錠50mg</td><td>杏林製薬株式会社</td></tr> <tr> <td>プロピペリン塩酸塩</td><td>バップフォー[®]錠10mg バップフォー[®]錠20mg</td><td>沢井製薬株式会社</td></tr> <tr> <td>イミダフェナシン</td><td>ウリトス[®]錠0.1mg ウリトス[®]OD錠0.1mg ステーブラ[®]錠0.1mg ステーブラ[®]OD錠0.1mg</td><td>杏林製薬株式会社 小野薬品工業株式会社</td></tr> <tr> <td>コハク酸ソリフェナシン</td><td>ベシケア[®]錠2.5mg ベシケア[®]錠5mg ベシケアOD[®]錠2.5mg ベシケアOD[®]錠5mg</td><td>沢井製薬株式会社</td></tr> <tr> <td>フェソテロジンフマル酸</td><td>トビエース[®]錠4mg トビエース[®]錠8mg</td><td>ファイザー株式会社</td></tr> <tr> <td>オキシブチニン塩酸塩</td><td>ネオキシ[®]テープ73.5mg</td><td>久光製薬株式会社</td></tr> </tbody> </table> 【切替群】 <table border="1"> <thead> <tr> <th>一般名</th><th>販売名</th><th>製造販売業者等</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ピベグロン</td><td>ベオーバ[®]錠50mg</td><td>杏林製薬株式会社</td></tr> </tbody> </table>		一般名	販売名	製造販売業者等	ピベグロン	ベオーバ [®] 錠50mg	杏林製薬株式会社	プロピペリン塩酸塩	バップフォー [®] 錠10mg バップフォー [®] 錠20mg	沢井製薬株式会社	イミダフェナシン	ウリトス [®] 錠0.1mg ウリトス [®] OD錠0.1mg ステーブラ [®] 錠0.1mg ステーブラ [®] OD錠0.1mg	杏林製薬株式会社 小野薬品工業株式会社	コハク酸ソリフェナシン	ベシケア [®] 錠2.5mg ベシケア [®] 錠5mg ベシケアOD [®] 錠2.5mg ベシケアOD [®] 錠5mg	沢井製薬株式会社	フェソテロジンフマル酸	トビエース [®] 錠4mg トビエース [®] 錠8mg	ファイザー株式会社	オキシブチニン塩酸塩	ネオキシ [®] テープ73.5mg	久光製薬株式会社	一般名	販売名	製造販売業者等	ピベグロン	ベオーバ [®] 錠50mg	杏林製薬株式会社
一般名	販売名	製造販売業者等																											
ピベグロン	ベオーバ [®] 錠50mg	杏林製薬株式会社																											
プロピペリン塩酸塩	バップフォー [®] 錠10mg バップフォー [®] 錠20mg	沢井製薬株式会社																											
イミダフェナシン	ウリトス [®] 錠0.1mg ウリトス [®] OD錠0.1mg ステーブラ [®] 錠0.1mg ステーブラ [®] OD錠0.1mg	杏林製薬株式会社 小野薬品工業株式会社																											
コハク酸ソリフェナシン	ベシケア [®] 錠2.5mg ベシケア [®] 錠5mg ベシケアOD [®] 錠2.5mg ベシケアOD [®] 錠5mg	沢井製薬株式会社																											
フェソテロジンフマル酸	トビエース [®] 錠4mg トビエース [®] 錠8mg	ファイザー株式会社																											
オキシブチニン塩酸塩	ネオキシ [®] テープ73.5mg	久光製薬株式会社																											
一般名	販売名	製造販売業者等																											
ピベグロン	ベオーバ [®] 錠50mg	杏林製薬株式会社																											

対象	抗コリン薬投与を 4 週間以上行うも、OAB 症状が残存する OAB 患者
選択基準	以下のすべての条件に該当する患者を対象とする。 1) 登録時年齢が 18 歳以上の患者 2) 過活動膀胱症状スコア (Over active bladder symptom score : OABSS) に基づき、OAB と診断 (※) されたのちに、以下のいずれかの抗コリン薬による治療を 4 週間以上行うも、OAB 症状が残存 (※) する患者 ※OABSS の尿意切迫感スコアが 2 点以上、かつ OABSS 合計スコアが 3 点以上 ✓ プロピペリン塩酸塩 20mg (1 日 1 回、食後に経口投与) ✓ イミダフェナシン 0.1mg (1 日 2 回、朝食後および夕食後に経口投与) ✓ コハク酸ソリフェナシン 5mg (1 日 1 回、経口投与) ✓ フェソテロジンフマル酸 4mg (1 日 1 回、経口投与) ✓ オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 73.5mg (1 日 1 回、下腿部、腰部または大腿部のいずれかに貼付) 3) 3 日間の尿量測定を含め、排尿日誌・質問票に正確に記入する意思と能力がある患者 4) 調査来院、検査を含めて、本研究の研究実施計画書に従う意志があり、順守できる患者 5) 本研究の内容について十分理解したうえで、本人から文書で同意の得られた患者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は、本臨床研究に組み入れない。 1) 臨床的に有意な膀胱出口部閉塞がある患者 2) 残尿量が多い患者 (残尿量 > 150ml) 3) 著しい腹圧性尿失禁患者、または混合性尿失禁のうち腹圧性尿失禁が主な要因である患者 4) 尿道カテーテルが持続的に留置されている患者、または間欠的自己導尿を行っている患者 5) 尿失禁に対して、仙骨神経刺激療法を含む非薬物治療を行っている患者。ただし、登録前 30 日より以前に開始した膀胱訓練プログラムまたは骨盤底筋体操は登録可とする。 6) OAB による排尿評価に影響を及ぼす疾患・手術歴を有すると研究責任 (分担) 医師に判断された患者 (ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法を行った患者など) 7) 骨盤内の慢性炎症疾患または悪性疾患 (※) を有している患者 ※12 ヶ月以内に膀胱悪性腫瘍に対して膀胱内治療を行っている患者、もしくは登録前 5 年以内の膀胱癌、前立腺癌、子宮癌の既往歴がある患者。ただし、膀胱癌、前立腺癌、子宮癌の既往がある患者でも治療を受け、無担癌状態となっており、かつ 5 年間再発を認めていない場合は登録可とする。 8) コントロールされていない狭隅角緑内障、尿閉または幽門狭窄、重症潰瘍性大腸炎、中毒性巨大結腸症、重症筋無力症、その他研究責任 (分担) 医師により抗コリン薬が禁忌とされた患者 9) ビベグロンの成分に対して過敏症の既往がある患者 10) 妊婦または妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者

	11) その他、医学的、心理学的、その他の理由で研究責任（分担）医師が不適格と判断した患者
評価項目	【主要評価項目】 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間比較 【副次評価項目】 ① 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間比較 ② 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における日中の排尿回数の変化量の群間比較 ③ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における夜間の排尿回数の変化量の群間比較 ④ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の尿失禁回数の変化量の群間比較 ⑤ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量の群間比較 ⑥ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量の群間比較 ⑦ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群内比較 ⑧ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における日中の排尿回数の変化量の群内比較 ⑨ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における夜間の排尿回数の変化量の群内比較 ⑩ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の尿失禁回数の変化量の群内比較 ⑪ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量の群内比較 ⑫ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量の群内比較 【安全性評価項目】 有害事象発生割合

プロトコール治療	選択基準を満たし除外基準に該当しない適格患者を、以下の2群に無作為に割り付ける。 プロトコール治療開始後 4、8、12 週時点で有効性・安全性を評価する。 【併用群】 登録前に使用していた抗コリン薬に、ビベグロン 50mg（1 日 1 回食後に経口投与）を併用する。 【切替群】 登録前に使用していた抗コリン薬を中止し、ビベグロン 50mg（1 日 1 回食後に経口投与）に切り替える。  ※※登録前評価は、4 週間以上抗コリン薬を投与された以降に評価されたデータ、かつ、説明・同意取得前4週間以内に評価されたデータであれば使用可能とする。
目標研究対象者数	110 例
研究実施期間	総研究期間：実施 JRCT 公表日～2026 年 8 月 31 日（2 年 3 ヶ月） （予定登録期間：1 年、観察期間：3 ヶ月、解析期間：1 年）
研究実施機関数	11 施設 ・ 東京医科歯科大学病院 ・ 東京都立多摩南部地域病院 ・ 大森赤十字病院 ・ 公立昭和病院 ・ 国立国際医療研究センター国府台病院 ・ さいたま赤十字病院 ・ 草加市立病院 ・ 土浦協同病院 ・ 都立大塚病院、 ・ 都立駒込病院 ・ JA とりで総合医療センター

２．臨床研究の実施体制

役割	名称	職名	所属機関・部署等※	連絡先
研究代表医師	吉田 宗一郎	准教授	東京医科歯科大学病院 泌尿器科	03-5803-5295
データマネジメント責任者	佐々木 優香	URA	東京医科歯科大学 ヘルスサイエンス R&D センター	03-5803-4696
モニタリング責任者	石井 真人	URA 特任助教	東京医科歯科大学 ヘルスサイエンス R&D センター	03-5803-4697
監査担当者	桑本 幸接	URA	東京医科歯科大学 ヘルスサイエンス R&D センター	03-5803-4696
統計解析責任者	佐藤 宏征	助教	東京医科歯科大学 臨床統計学分野	03-5803-5150
統計解析担当者	平川 晃弘	教授	東京医科歯科大学 臨床統計学分野	03-5803-5150
	花澤 遼一	特任助教		
	北林 遼	特任助教		
研究開発計画支援担当者	石黒 めぐみ	准教授	東京医科歯科大学 ヘルスサイエンス R&D センター	03-5803-4730
調整管理実務担当者	吉田 恵美	URA	東京医科歯科大学 ヘルスサイエンス R&D センター	03-5803-4696

※所在地：東京都文京区湯島1-5-45

<研究実施医療機関>

1) 東京医科歯科大学病院 泌尿器科

研究責任医師：吉田 宗一郎（准教授）

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

TEL：03-5803-5295

目標登録数：10例

2) 東京都立多摩南部地域病院 泌尿器科

研究責任医師：山本 卓宜

〒206-0036 東京都多摩市中沢2-1-2

TEL：042-338-5111

目標登録数：10例

3) 大森赤十字病院 泌尿器科

研究責任医師：大塚 幸宏

〒143-8527 東京都大田区中央4丁目30-1

TEL：03-3775-3111

目標登録数：10例

- 4) 公立昭和病院 泌尿器科
研究責任医師：塚本 哲郎
〒2187-8510 東京都小平市花小金井8-1-1
TEL：042-461-0052
目標登録数：10例
- 5) 国立国際医療研究センター国府台病院 泌尿器科
研究責任医師：長浜 克志
〒272-8516 千葉県市川市国府台1-7-1
TEL：047-372-3501
目標登録数：10例
- 6) さいたま赤十字病院 泌尿器科
研究責任医師：小林 秀一郎
〒330-8553 埼玉県さいたま市中央区新都心1-5
TEL：048-852-1111
目標登録数：10例
- 7) 草加市立病院 泌尿器科
研究責任医師：鎌田 成芳
〒340-8560 埼玉県草加市草加2-21-1
TEL：048-946-2200
目標登録数：10例
- 8) 土浦協同病院 泌尿器科
研究責任医師：酒井 康之
〒300-0028 茨城県土浦市おおつ野4丁目1-1
TEL：029-830-3711
目標登録数：10例
- 9) 都立大塚病院 泌尿器科・尿路結石センター
研究責任医師：高沢 亮治
〒170-8476 東京都豊島区南大塚2丁目8-1
TEL：03-3941-3211
目標登録数：10例

10) 都立駒込病院 腎泌尿器外科

研究責任医師：古賀 文隆

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18

TEL：03-3823-2101

目標登録数：10例

11) JAとりで総合医療センター 泌尿器科

研究責任医師：奥野 哲男

〒302-00223 茨城県取手市本郷 2 丁目 1-1

TEL：0297-74-5551

目標登録数：10例

3. 臨床研究の背景

過活動膀胱（over active bladder：OAB）は、急に尿意を催す（尿意切迫感）、頻尿、尿失禁を呈する状態である。加齢による膀胱機能の変化、膀胱や尿道などを支えている筋肉の衰えなどの他にも、前立腺肥大症、脳出血や脳梗塞の後遺症などさまざまな原因で起こり得る。

週に 1 回以上の尿切迫感を必須条件とし、過活動膀胱症状スコア（Over active bladder symptom score：OABSS）合計スコアが 3 点以上を診断基準としている。本邦の 40 歳以上を対象とした大規模疫学調査では、OAB 症状を排尿回数が 1 日 8 回以上かつ尿意切迫感が週 1 回以上と規定した際の有症状率は 14.1% で、2012 年の人口構成から、OAB 症状を有する人の実数は 1040 万人と推定されている¹⁾。

（図 1）

過活動膀胱診療ガイドライン[第 3 版]²⁾では、OAB に対する治療として①行動療法、②薬物療法、③神経変調療法、④外科的治療があげられている（図 2）。薬物療法としては、従来より膀胱の収縮を抑える効果を有する薬剤である抗コリン薬による治療が主に行われてきた。また近年、膀胱の筋肉の緊張を緩める効果を有する薬剤としてβ3 受容体作動薬が開発され（図 3）、現在は OAB に対する薬物療法として推奨グレード A とされている（図 4）。

図1

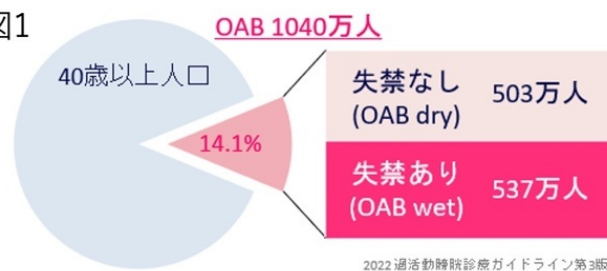
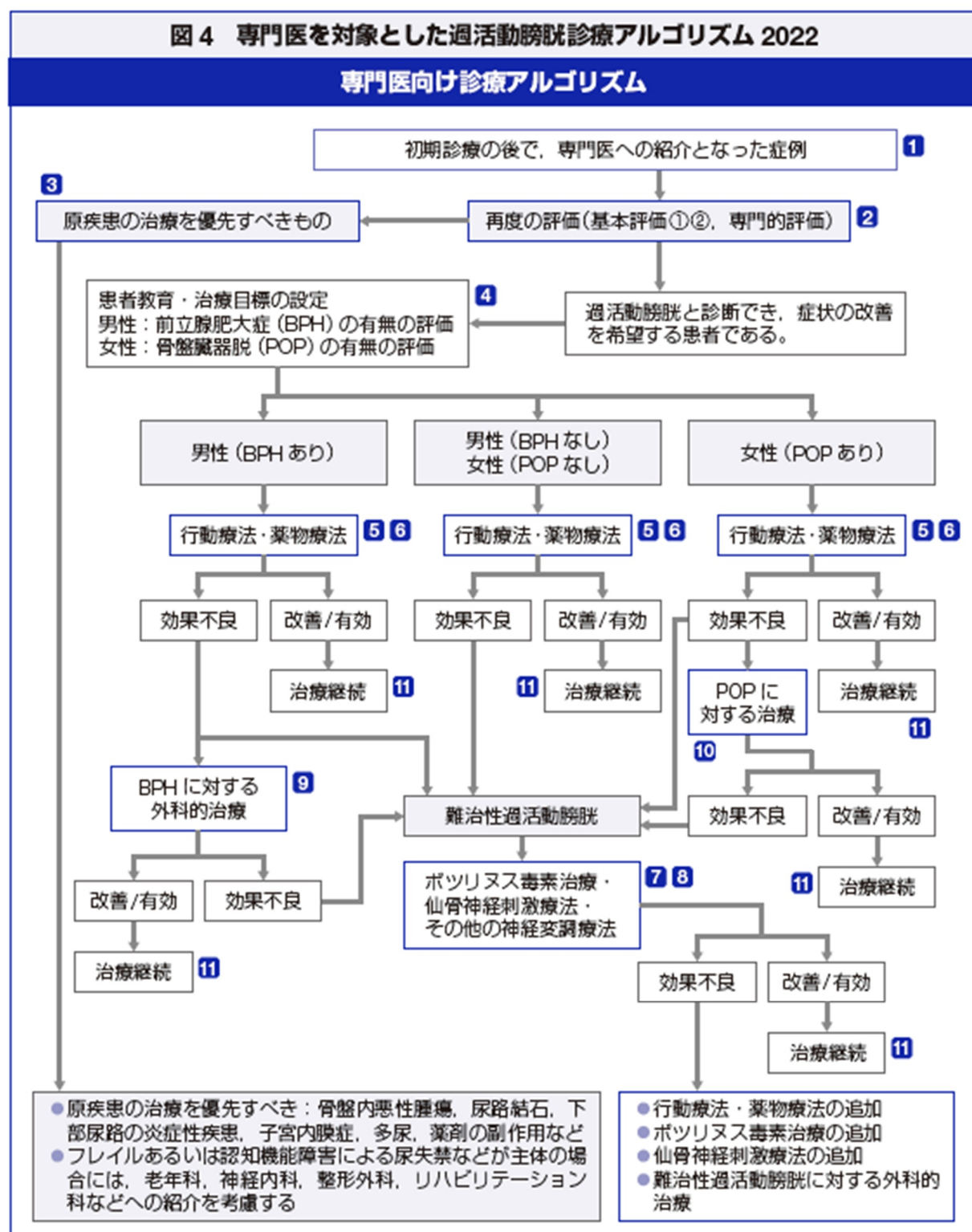


図 2. 過活動膀胱診療アルゴリズム (過活動膀胱診療ガイドライン [第 3 版] より引用)



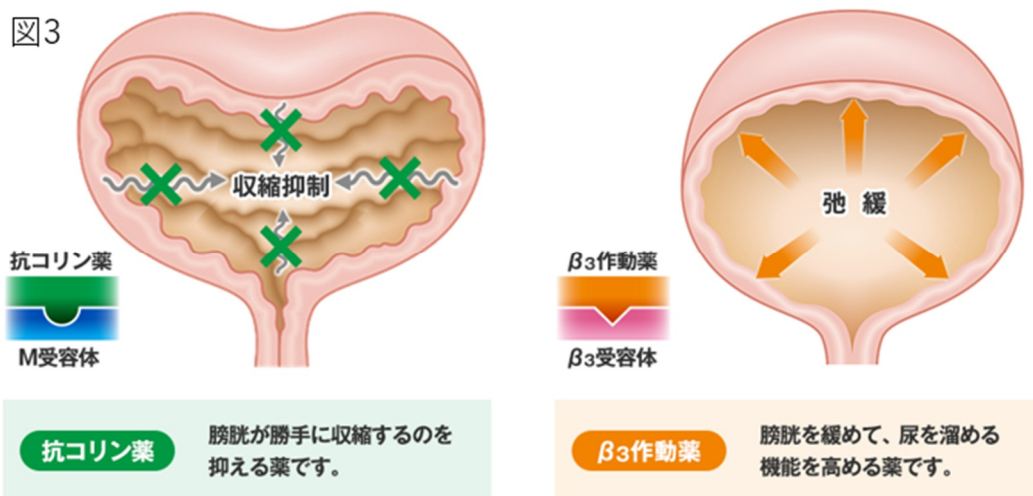


図 4. 本邦における過活動膀胱治療薬剤（過活動膀胱診療ガイドライン [第 3 版] より引用）

一般名	用法・用量	推奨グレード
β_3 アドレナリン受容体作動薬 (β_3 受容体作動薬)		
ミラベグロン	50 mg を 1 日 1 回食後に経口服用	A
ビベグロン	50 mg を 1 日 1 回食後に経口服用	A
抗コリン薬		
オキシブチニン	1 回 2～3 mg を 1 日 3 回経口服用	B
オキシブチニン経皮吸収型製剤	貼付剤 1 枚 (オキシブチニン 73.5 mg/枚含有) を 1 日 1 回、1 枚を下腹部、腰部または大腿部のいずれかに貼付	A
プロピペリン	20 mg を 1 日 1 回経口服用。20 mg を 1 日 2 回まで増量可	A
トルテロジン	4 mg を 1 日 1 回経口服用	A
ソリフェナシン	5 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 10 mg まで増量可	A
イミダフェナシン	1 回 0.1 mg を 1 日 2 回、朝食後および夕食後に経口服用 1 回 0.2 mg, 1 日 2 回まで増量可	A
フェソテロジン	4 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 8 mg まで増量可	A
フロバンテリン	成人は 1 回 1 錠 (15 mg) を 1 日 3～4 回経口服用	C1
フラボキサート	1 回 200 mg を 1 日 3 回経口服用	C1
三環系抗うつ薬 (イミプラミンなど)	小児夜尿症に適用	C1
漢方薬 (牛車腎気丸)	1 日 7.5 g 2～3 回分割投与	C1
エストロゲン	局所投与 (錠剤)	C1 (Expert Opinion)
ボツリヌス毒素	ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 保険適用：特発性難治性過活動膀胱 神経因性膀胱による難治性切迫性尿失禁	A

本邦のガイドラインの推奨グレードでは、抗コリン薬は推奨グレード A とされ（図 4）、抗コリン薬はその有効性および安全性が確立しているものの、治療継続率は低いことが報告されている。観察期間が長く、継続中止理由まで記載されている報告はほとんどないが、田中らは 3 年の観察期間で、抗コリン薬の継続率は 6 か月で 50.7%、1 年で 41.1%、2 年で 32.9%、3 年で 23.3% と報告している。治療継続中止の主な理由は症状の改善（27.4%）および副作用（20.5%）であったと報告され³⁾、副作用による中止が少なくないことがわかる。

副作用による抗コリン薬継続困難症例においては、別の抗コリン薬または $\beta 3$ 受容体作動薬への変更が検討される。別の抗コリン薬への変更については、OAB 症状の改善と有害事象の軽減が認められる報告は少なく⁴⁾、本邦のガイドラインでは推奨グレード C1 となっている。

抗コリン薬から $\beta 3$ 受容体作動薬への変更については、抗コリン薬特有の有害事象（口腔内乾燥や便秘など）の軽減が期待されている（推奨グレード B）ものの、抗コリン薬での治療効果が不十分な症例における症状の改善効果についてはまだ報告が集積されておらず、推奨グレード C1 に留まっている²⁾。

一方で、抗コリン薬での治療効果が不十分な症例においては、薬剤の変更だけでなく、併用療法が治療選択肢として挙げられるが、本邦のガイドラインではソリフェナシン（抗コリン薬）とミラベグロン（ $\beta 3$ 受容体作動薬）の併用療法のみが唯一推奨されている併用療法である。ソリフェナシン単独投与で治療効果が不十分な患者を対象とした、ミラベグロンとの併用療法は、複数の臨床試験（海外で行われた臨床第 II 相試験（SYMPHONY 試験）⁵⁾、臨床第 III 相試験（SYNERGY 試験⁶⁾、BESIDE 試験⁷⁾、SYNERGY II 試験⁸⁾）と国内で行われた臨床第 IV 相試験（MIRAI 試験⁹⁾、MILAI II 試験¹⁰⁾）で、安全性と有効性（1 日の排尿回数および 1 日の尿失禁回数の有意な減少）が報告されている。これらの知見をもとに、初期治療で抗コリン薬を使用した際の二次治療として、ソリフェナシンへのミラベグロンの追加投与が、推奨グレード A の治療法となっている²⁾。しかし、ソリフェナシン以外の抗コリン薬については十分な報告はなく、また、ミラベグロンとの併用療法も推奨グレード C1 と低い推奨度となっている²⁾。

ビベグロンについては、海外臨床第 IIb 相試験において、ビベグロン 100mg/日と抗コリン薬であるトルテロジン徐放剤 4mg/日との併用療法が、トルテロジン徐放剤 4 mg/日 単独投与と比べて、平均 1 日排尿回数（主要評価項目）および 1 日あたりの尿意切迫感回数を有意に減少させたことが報告されている¹¹⁾。しかしながら、本邦でのビベグロンの標準投与量である 50mg/日と抗コリン薬の併用効果は十分に評価されていない。また、国内で行われたビベグロン 50mg/日（100mg/日 への増量可）を 52 週間投与した場合の安全性・有効性を検証した臨床第 III 相長期投与試験¹²⁾では、一部の症例で抗コリン薬（ソリフェナシン、フェソテロジン、イミダフェナシン、プロピベリン）が併用されているが、その有効性と安全性の評価は十分には行われていない。太刀川らがビベグロンの有効性と安全性についてのリアルワールドデータを報告しているが、抗コリン薬との併用症例については除外されていた¹³⁾。

すなわち、抗コリン薬を用いた OAB 治療における二次治療については、ミラベグロンの有効性や安全性は多く報告されている一方で、ビベグロンの報告は特に少なく、極めてエビデンスが乏しい状態である。そこで、本研究では、ビベグロンと抗コリン薬の併用群、および抗コリン薬からビベグロンへの切替群の有効性・安全性を評価し、実地臨

床に有用なエビデンスを構築することを目的とする。また、探索的に両群の有効性・安全性を比較し、いずれがよりベネフィットリスクバランスに優れた治療法かを検討する。

4．臨床研究の目的

抗コリン薬単独投与後も OAB 症状が残存する OAB 症例に対する、ビベグロン追加（併用群）とビベグロンへの切り替え（切替群）の効果について、併用群と切替群の有効性・安全性を評価する。また、探索的に両群の有効性・安全性を比較し、いずれがよりベネフィットリスクバランスに優れた治療法かを検討する。

5．臨床研究の内容に関する事項

5.1 評価項目

5.1.1 主要評価項目および副次評価項目

詳細は「8. 有効性の評価に関する事項」参照。

【主要評価項目】

併用群と切替群のプロトコール治療開始後 12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間比較

【設定根拠】

1 日の排尿回数は OAB 患者の QOL に最も影響することから設定した。

また、ソリフェナシンとミラベグロンの併用療法の有効性・安全性を評価した第 III 相臨床試験（SYNERGY 試験⁶⁾、BESIDE 試験⁷⁾、SYNERGY II 試験⁸⁾）の評価項目を参考にした。

【副次評価項目】

- ① 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間比較
- ② 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における日中の排尿回数の変化量の群間比較
- ③ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における夜間の排尿回数の変化量の群間比較
- ④ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の尿失禁回数の変化量の群間比較
- ⑤ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量の群間比較
- ⑥ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量の群間比較

- ⑦ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群内比較
- ⑧ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における日中の排尿回数の変化量の群内比較
- ⑨ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における夜間の排尿回数の変化量の群内比較
- ⑩ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の尿失禁回数の変化量の群内比較
- ⑪ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量の群内比較
- ⑫ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量の群内比較

〔設定根拠〕

1 日の排尿回数、尿失禁の回数は OAB 患者の QOL に影響することから設定した。

OABSS 質問票スコアは OAB の程度を評価する一般的な指標であることから設定した。

IPSS/QOL 質問票スコアは OAB 患者の QOL の評価に一般的に使用されていることから設定した。

また、これらは、ソリフェナシンとミラベグロンの併用療法の有効性安全性を評価した第 III 相臨床試験（SYNERGY 試験⁶⁾、BESIDE 試験⁷⁾、SYNERGY II 試験⁸⁾）の評価項目を参考にした。

5.1.2 安全性評価項目

有害事象発現割合

※特に注目する有害事象：口渇、便秘、尿路感染症、尿閉

〔設定根拠〕

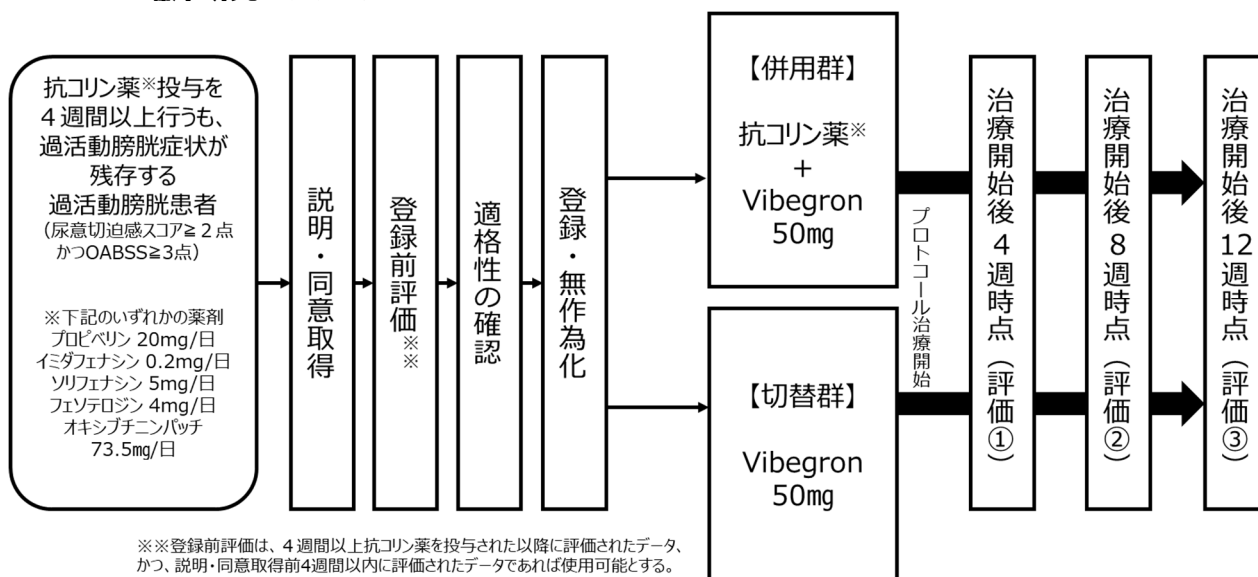
安全性を評価する一般的な項目として設定した。

5.2 臨床研究のデザインおよびアウトライン

5.2.1 臨床研究のデザイン

- 1) 研究の性質：探索的研究
- 2) 無作為化：無作為化比較
- 3) 盲検化：非盲検
- 4) 対照：実薬（治療）対照
- 5) 割付：あり

5.2.2 臨床研究のアウトライン



5.3 症例登録・割付方法

1) 症例登録方法

研究責任（分担）医師は、研究対象者として文書同意を取得した患者が全ての選択基準を満たし、全ての除外基準に抵触しないことを確認する。その後、本臨床研究に従事する者は、EDC システムに患者情報を入力し、研究対象者の登録および割付を行う。

2) 割付方法

- ・ 割付方法：最小化法
- ・ 割付調整因子：1) 年齢（75 歳以上/未満）
 2) 性別（男性/女性）
 3) 平均 1 日排尿回数（※）（10 回以上/10 回未満）

※登録前評価における、3 日間の排尿日誌の記録に基づいて算出する。

[設定根拠]

- 1) 年齢： 年齢と夜間尿量に関連し、有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため。
 また、年齢が安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- 2) 性別： 前立腺肥大症の存在の影響が有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため。
- 3) 平均 1 日排尿回数：ベースライン（登録前）における平均 1 日排尿回数が有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため。

5.4 研究薬の概要

本研究において使用する研究薬を以下に示す。詳細は各添付文書を参照のこと。

※後発品がある薬剤については、後発品の使用も可とする。

一般名	ビベグロン
販売名	ベオーバ [®] 錠 50mg
薬効分類名	選択的β3 アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療剤
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、成人にはビベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
製造販売業者等	杏林製薬株式会社、キッセイ薬品工業株式会社
販売開始	2018 年 11 月

一般名	プロピベリン塩酸塩
販売名	バップフォー [®] 錠 10mg、バップフォー [®] 錠 20mg
薬効分類名	尿失禁・頻尿・過活動膀胱治療剤
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、成人にはプロピベリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。 年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。
製造販売業者等	沢井製薬株式会社
販売開始	1993 年 5 月

一般名	イミダフェナシン
販売名	ウリトス [®] 錠 0.1mg、ウリトス [®] OD 錠 0.1mg ステーブラ [®] 錠 0.1mg、ステーブラ [®] OD 錠 0.1mg
薬効分類名	過活動膀胱治療剤
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、成人にはイミダフェナシンとして 1 回 0.1mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして 1 回 0.2mg、1 日 0.4mg まで増量できる。
製造販売業者等	杏林製薬株式会社、小野薬品工業株式会社
販売開始	2007 年 6 月、2011 年 4 月（OD 錠）

一般名	コハク酸ソリフェナシン
販売名	ベンケア [®] 錠 2.5mg、ベンケア OD [®] 錠 2.5mg ベンケア [®] 錠 5mg、ベンケア OD [®] 錠 5mg
薬効分類名	過活動膀胱治療剤

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。
製造販売業者等	沢井製薬株式会社
販売開始	2006 年 6 月、2011 年 4 月（OD 錠）

一般名	フェソテロジンフマル酸塩
販売名	トビエース [®] 錠 4mg、トビエース [®] 錠 8mg
薬効分類名	過活動膀胱・神経因性膀胱治療剤
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、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8mg まで増量できる。
製造販売業者等	ファイザー株式会社
販売開始	2013 年 3 月

一般名	オキシブチニン塩酸塩
販売名	ネオキシ [®] テープ 73.5mg
薬効分類名	経皮吸収型過活動膀胱治療剤
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、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。
製造販売業者等	久光製薬株式会社
販売開始	2013 年 6 月

5.5 研究薬の管理の手順

本研究で使用する研究薬は、添付文書に基づいて、通常診療における処方薬と同様に、各参加施設の薬剤部または院外薬局にて管理されているものを用いる。

5.6 研究対象者の参加予定期間

参加予定期間：同意取得後 約 3 ヶ月

参加予定期間終了後、研究の実施に起因すると疑われる有害事象等が認められた場合、研究対象者の安全が確保されたと研究責任（分担）医師が判断するまでフォローアップを行う。なお、当該フォローアップ期間に関しては、研究期間には含まないものとする。

5.7 臨床研究全体の中止基準

研究代表医師は次の事例があった場合、研究実施継続の可否を検討する。

- 1) 研究薬の品質、有効性および安全性に関する事項、研究の実施または継続に影響を及ぼすような重要な情報、その他研究を適正に行うために重要な情報を知った場合。
- 2) 研究対象者の組入れが困難で、予定症例数を達成することが困難であると判断されたとき。
- 3) 予定症例数または予定期間終了に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- 4) 認定臨床研究審査委員会の意見として研究計画書等に対する修正の指示があり、これを受け入れることが困難な場合。
- 5) 認定臨床研究審査委員会が中止の判断をした場合。
- 6) 臨床研究法、施行規則または本研究計画書に重大なまたは継続的な違反が生じた場合。

6. 研究対象者の選択および除外に関する基準

6.1 研究対象者（対象疾患）

抗コリン薬投与を4週間以上行うも、OAB症状が残存するOAB患者

6.2 選択基準

以下のすべての条件に該当する患者を対象とする。

- 1) 登録時年齢が18歳以上の患者
- 2) OABSSに基づき、OABと診断（※）されたのちに、以下のいずれかの抗コリン薬による治療を4週間以上行うも、OAB症状が残存（※）する患者
※OABSSの尿意切迫感スコアが2点以上、かつOABSS合計スコアが3点以上
 - ✓ プロピペリン塩酸塩 20mg（1日1回、食後に経口投与）
 - ✓ イミダフェナシン 0.1mg（1日2回、朝食後および夕食後に経口投与）
 - ✓ コハク酸ソリフェナシン 5mg（1日1回、経口投与）
 - ✓ フェソテロジンフマル酸 4mg（1日1回、経口投与）
 - ✓ オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤 73.5mg（1日1回、下腿部、腰部または大腿部のいずれかに貼付）
- 3) 3日間の尿量測定を含め、排尿日誌・質問票に正確に記入する意思と能力がある患者
- 4) 調査来院、検査を含めて、本研究の研究実施計画書に従う意志があり、順守できる患者
- 5) 本研究の内容について十分理解したうえで、本人から文書で同意の得られた患者

〔設定根拠〕

- 1) 個人の同意が成立する年齢および能力を考慮して、18歳以上と設定した。

- 2) プロピベリン、イミダフェナシン、ソリフェナシン、フェソテロジン、オキシブチニンが効果不十分の患者として設定した。
- 3) 4) 研究の質の担保の観点から設定した。
- 5) 倫理的配慮の観点から設定した。

6.3 除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は、本臨床研究に組み入れない。

- 1) 臨床的に有意な膀胱出口部閉塞がある患者
- 2) 残尿量が多い患者（残尿量＞150ml）
- 3) 著しい腹圧性尿失禁患者、または混合性尿失禁のうち腹圧性尿失禁が主な要因である患者
- 4) 尿道カテーテルが持続的に留置されている患者、または間欠的自己導尿を行っている患者
- 5) 尿失禁に対して、仙骨神経刺激療法を含む非薬物治療を行っている患者。ただし、登録前 30 日より以前に開始した膀胱訓練プログラムまたは骨盤底筋体操は登録可とする。
- 6) OAB による排尿評価に影響を及ぼす疾患・手術歴を有すると研究責任（分担）医師に判断された患者（ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法を行った患者など）
- 7) 骨盤内の慢性炎症疾患または悪性疾患（※）を有している患者
※12 ヶ月以内に膀胱悪性腫瘍に対して膀胱内治療を行っている患者、もしくは登録前 5 年以内の膀胱癌、前立腺癌、子宮癌の既往歴がある患者。ただし、膀胱癌、前立腺癌、子宮癌の既往がある患者でも治療を受け、無担癌状態となっており、かつ 5 年間再発を認めていない場合は登録可とする。
- 8) コントロールされていない狭隅角緑内障、尿閉または幽門狭窄、重症潰瘍性大腸炎、中毒性巨大結腸症、重症筋無力症、その他研究責任（分担）医師により抗コリン薬が禁忌とされた患者
- 9) ビベグロンの成分に対して過敏症の既往がある患者
- 10) 妊婦または妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者
- 11) その他、医学的、心理学的、その他の理由で研究責任（分担）医師が不適格と判断した患者

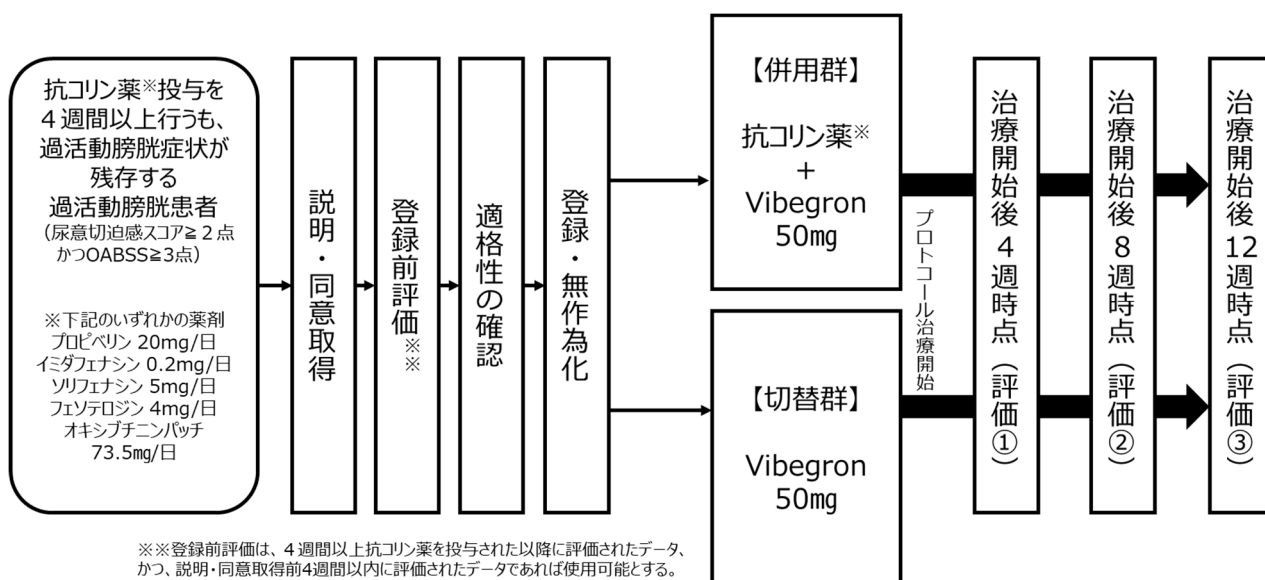
〔設定根拠〕

- 1) 2) 抗コリン薬やβ3受容体作動薬の使用により尿閉のリスクが高いため設定した。
- 3) 4) 尿意切迫感による症状および排尿状況を適切に評価できないため設定した。
- 5) 6) 7) OAB以外による膀胱刺激症状が出現し得るため設定した。
- 8) 9) 10) 安全性の観点から設定した。
- 11) 研究責任（分担）医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

7. 研究対象者に対する治療に関する事項

7.1 臨床研究の実施の手順

7.1.1 研究実施の手順とスケジュール



1) 同意取得

研究責任（分担）医師は、対象患者の診断およびその他の適格基準を確認した上で、文書にて本研究に関する説明を行い、本研究に対する理解を得たうえで、本人から文書同意を取得する。

2) 登録前評価

研究責任（分担）医師は、文書同意を取得した後、登録に先立ち、患者背景情報の収集、ベースライン評価としての排尿状態、QOL等の評価を行う（「7.2 観察・検査項目およびスケジュール」参照）。

登録前評価は、4週間以上抗コリン薬を投与された以降に評価されたデータ、かつ、同意取得前4週間以内に評価されたデータであれば使用可とする。

3) 登録

研究責任（分担）医師は、実施すべき観察・評価を行い、研究対象者の適格性を再度確認した上で、当該研究対象者を本研究に登録する。適格性判定のための検査については、登録前30日以内に実施している場合は、同意取得前のデータであっても当該データを使用できるものとする。

4) 無作為割付

研究対象者を、「併用群」と「切替群」とに1:1に無作為に割付ける。研究対象者の各治療群への割付は、中央登録方式にて行う。Electronic Data Capture (EDC) システム・eACReSSを用いて最小化法による動的割付を行う。

割付因子は、年齢（75 歳以上/未満）、性別（男性/女性）および平均 1 日排尿回数（※）（10 回以上/未満）とする。

※登録前評価における、3 日間の排尿日誌の記録に基づいて算出する。

5) プロトコル治療（研究薬の投与）

登録後 28 日以内に、プロトコル治療を開始する。28 日以内に開始できない場合は、プロトコル治療中止とする。

【併用群】登録前に使用していた抗コリン薬に、ピベグロン 50mg（1 日 1 回食後に経口投与）を併用する。

【切替群】登録前に使用していた抗コリン薬を中止し、ピベグロン 50mg（1 日 1 回食後に経口投与）に切り替える。

抗コリン薬の用法・用量については、「6.2 選択基準」2）を参照のこと。

6) 有効性・安全性の評価

プロトコル治療開始後 4、8、12 週時点での有効性・安全性の評価を行う（「7.2 観察・検査項目およびスケジュール」参照）。

7.1.2 プロトコル治療の休薬基準・再開基準

有害事象等により、研究責任（分担）医師が治療継続困難と判断した場合は、研究薬の投与を休薬（治療の再開がある研究薬投与の一時的な中断）する。

有害事象の回復等により、研究責任（分担）医師が投与再開可能と判断した場合は、研究薬の投与を再開する。連続 14 日間の休薬をしても再開できない場合は、プロトコル治療中止とする。なお、併用群において、抗コリン薬またはピベグロンのいずれかの投与を再開できない場合（併用での投与継続が不可能と判断された場合）は、プロトコル治療中止とする。1 剤での投与を継続する場合は、後治療とみなす。

7.1.3 プロトコル治療の減量基準

本臨床研究において、研究薬の減量は行わない。

7.1.4 プロトコル治療の中止基準

- 1) 研究対象者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合。
- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合。
- 3) 登録後 28 日以内にプロトコル治療を開始できなかった場合。
- 4) 連続 14 日間の休薬をしてもプロトコル治療を再開できなかった場合。併用群において、抗コリン薬またはピベグロンのいずれかの投与を再開できない場合（併用での投与継続が不可能と判断された場合）

は、プロトコル治療中止とする。

- 5) 研究責任（分担）医師により、プロトコル治療が無効と判断され、研究薬の投与継続が好ましくないと判断された場合。
- 6) 研究責任（分担）医師により、合併症の増悪によりプロトコル治療の継続が困難と判断された場合。
- 7) 研究責任（分担）医師により、有害事象によりプロトコル治療の継続が困難と判断された場合。
- 8) 研究対象者の妊娠が判明した場合。
- 9) 著しく服薬コンプライアンス不良の場合。
- 10) 研究全体が中止された場合。
- 11) その他の理由により、医師がプロトコル治療を中止することが適当と判断した場合。

7.1.5 後治療

プロトコル治療中止後の治療は規定しない。

7.2 観察・検査項目およびスケジュール

本研究における調査、観察および評価項目ならびに来院スケジュールは以下の通りとする。

- 排尿日誌は、評価日（来院日）以前に研究対象者に渡し、評価日の直前の状態に基づき記載したものを来院日に持参するよう指示する。排尿日誌は評価日直前の3日間の排尿状態について記載するよう指示する。
- OABSS質問票、IPSS/QOL質問票、ICIQ-SF質問票は、評価日（来院日）の診察前に外来待合室等にて実施（自記式）する。
- 登録前評価は、4週間以上抗コリン薬を投与された以降に評価されたデータ、かつ、同意取得前4週間以内に評価されたデータであれば使用可とする。
- 治療開始後4、8、12週時点の評価時期については、前後の許容期間は±1週の範囲内とする。
- 治療開始後12週時点の評価より前に研究終了となる場合には、排尿日誌評価、OABSS評価、IPSS/QOL評価、残尿量評価、有害事象の確認等を可能な限り実施する。

7.2.1 スケジュール

項目	説明・同意取得 ～登録前評価	登録・ ランダム割付	治療開始後 4週時点	治療開始後 8週時点	治療開始後 12週時点	プロトコル治療 中止時
同意取得	×					
登録・無作為化		×				
診察	×		×	×	×	×
患者背景情報	×					
排尿日誌	×		×	×	×	◇
OABSS質問票	×		×	×	×	◇
IPSS/QOL質問票	×		×	×	×	◇
ICIQ-SF質問票	×					
残尿量	×		×	×	×	◇
有害事象	×		×	×	×	×

◇：プロトコル治療を中止した場合、排尿日誌、OABSS質問票、IPSS/QOL質問票、残尿量など、可能な限り評価を行う。

7.2.2 観察・検査項目

本研究における観察・検査項目は以下の通りである。実施時期については、「7.2.1 スケジュール」に従う。

実施項目	観察・検査項目
同意取得	文書による同意取得日
患者背景	性別、生年月日、身長、体重、合併症、既往歴（手術歴含む）、 OABに対する治療歴（抗コリン薬を含む内服治療歴、その他の治療歴等） 経腹エコーによる前立腺体積（男性の場合） 喫煙歴、腹圧性尿失禁の有無
排尿日誌	排尿回数、排尿時刻、排尿量、尿失禁回数、尿意切迫感回数、起床時刻、就寝時刻 （ただし、1回排尿量が記載できない場合は排尿回数だけの評価を行う）
OABSS	自記式の質問票を用いて、OABSSを評価する。
IPSS/QOL	自記式の質問票を用いて、IPSSおよびQOLスコアを評価する。
ICIQ-SF	自記式の質問票を用いて、尿失禁の症状を評価する。
残尿量	排尿後の腹部エコーや残尿測定装置を用いて、残尿量を測定し記録する。
有害事象	問診、診察等により、有害事象の有無等を確認する。

巻末：【付録1】 排尿日誌

【付録2】 過活動膀胱症状スコア（OABSS）質問票

【付録3】 国際前立腺症状スコア（IPSS）・QOL質問票

【付録4】 国際失禁会議尿失禁質問票短縮版（ICIQ-SF）質問票

7.3 併用薬（療法）に関する規定

7.3.1 併用禁止薬（療法）

- 1) プロトコル治療以外の抗コリン薬、 $\beta 3$ 受容体作動薬
- 2) 合成抗利尿ホルモン（デスモプレシン）
- 3) ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法
- 4) 尿失禁に対する仙骨神経刺激療法を含む非薬物治療。ただし、登録前30日より以前に開始した膀胱訓練プログラムまたは骨盤底筋体操は継続可とする。

7.3.2 併用制限薬（療法）

- 1) 併用禁止薬に該当しないOAB治療薬および前立腺肥大症治療薬
ただし、登録4週以上前より同一用法・用量で実施中であれば継続を可能とし、本研究期間中の使用中止や新規投与、追加投与を行わない。
- 2) OAB 治療のために行う行動療法
ただし、登録4週以上前より同一内容で実施中であれば継続を可能とし、本研究期間中に中止や新たな開始はしない。

7.3.3 併用注意薬（療法）

薬剤名等	機序・危険因子
CYP3A4またはP-gpを阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質製剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）	ビベグロンの抗コリン薬の血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン フェニトイン カルマバゼピン	ビベグロンの作用が減弱する可能性がある。
抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ薬（アミトリプチリン、イミプラミン等）およびその配合剤 フェノチアジン系薬剤（クロルプロマジン等） モノアミン酸化酵素阻害剤（抗パーキンソン病薬（トリヘキシフェニジル） 潰瘍薬または抗痙攣薬（ピレンゼピン、プロパンテリン等） I型抗不整脈薬（ジソピラミド等）	抗コリン作用が増強する可能性がある。

7.4 研究対象者への指導事項

研究責任（分担）医師は、研究開始前に研究対象者に対して以下の指導を行う。

- 1) 他科・他院を受診する際や薬局等で薬を購入する際は、必ず研究に参加していることを当該医師または薬剤師に告げるとともに、可能な限り事前に研究責任（分担）医師に相談するよう指導する。
なお、事前に相談ができなかった場合は、事後に必ず研究責任（分担）医師に報告するよう指導する。
- 2) 体調不良が認められた場合は速やかに研究責任（分担）医師に報告し、受診の必要性について相談するよう指導する。
- 3) 本臨床研究に関する情報を、SNS等に公開しないよう、指導する。
- 4) 本研究に参加している期間中に研究対象者本人またはそのパートナーが妊娠した場合、ただちに研究責任（分担）医師に報告するよう指導する。
- 5) 抗コリン薬およびビベグロンの服薬コンプライアンスを保つよう指導する。
- 6) 併用禁止薬および併用制限薬・併用制限療法を遵守するように指導する。

7.5 研究終了後の対応

研究終了後の治療は規定しない。

研究対象者が、研究参加終了後においても最善の診断および治療を受けることができるように努める。

7.6 研究対象者ごとの研究参加中止基準

以下の中止基準に該当する場合は、研究を中止する。

- 1) 研究対象者、代諾者のいずれかの自由意思による同意撤回の申し入れがあった場合
- 2) 研究責任医師または研究分担医師により、原疾患あるいは合併症の悪化または重篤な有害事象（または疾病等）の発生のため研究の継続が困難と判断された場合
- 3) 臨床研究法および施行規則違反、選択基準違反または除外基準違反など、研究計画書からの重大な逸脱が判明した場合
- 4) 研究計画書の遵守が不可能になった場合
- 5) 研究対象者の妊娠が判明した場合
- 6) 研究全体が中止された場合
- 7) その他、研究責任医師または研究分担医師により研究の継続が困難と判断された場合

〔設定根拠〕

研究を倫理的に実施するため、また、研究対象者の安全性に配慮して設定した。

〔中止時の対応方法〕

研究責任医師および研究分担医師は、中止基準に該当するため研究を中止した場合には、当該研究対象者に対し適切な措置を講じ、中止の日付・時期、理由、経過等を診療記録等に明記する。

なお、研究治療開始後に同意の撤回があった場合は、その原因が医薬品等の効果不発揮または有害事象（または疾病等）によるものか、あるいは偶発的事象（転居など）によるものかをできるだけ明らかにする。

臨床的に意義のある異常（臨床検査値を含む）が認められる場合は、適切な検査を行い、医学的に許容できる範囲に戻るまで、あるいは研究責任医師および研究分担医師が追跡調査の必要がないと判断するまで、追跡調査を行う。研究中止後も持続する有害事象（または疾病等）については、事象が消失するか、研究責任医師および研究分担医師が追跡調査の必要がないと判断するまで、追跡調査を実施する。

8．有効性の評価に関する事項

8.1 有効性の評価指標

8.1.1 主要評価項目（Primary endpoint）

併用群と切替群のプロトコール治療開始後 12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間比較

8.1.2 副次評価項目（Secondary endpoint）

- ① 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間比較
- ② 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における日中の排尿回数の変化量の群間比較
- ③ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における夜間の排尿回数の変化量の群間比較
- ④ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の尿失禁回数の変化量の群間比較
- ⑤ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量の群間比較
- ⑥ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量の群間比較
- ⑦ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群内比較
- ⑧ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における日中の排尿回数の変化量の群内比較
- ⑨ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における夜間の排尿回数の変化量の群内比較
- ⑩ 併用群と切替群のプロトコール治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の尿失禁回数の変化量の群内比較

- ⑪ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量の群内比較
- ⑫ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量の群内比較

8.2 有効性評価指標に関する評価、記録

8.2.1 主要評価項目 (Primary endpoint) の評価

併用群と切替群のプロトコル治療開始後 12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間比較

[定義]

併用群および切替群の、プロトコル治療開始後 12 週時点における、1 日（就寝時刻から翌日の就寝時刻までの間と定義する）の排尿回数のベースライン値を基準とした変化量。1 日の排尿回数は、評価日（来院日）直前の 3 日間の排尿日誌のうち、適切に記載ができていない情報の平均値とする。

※排尿日誌が適切に記載ができていないかについては、記載日ごとに直接プロトコル治療に携わらない独立した評価医師が判定する。以下同様。

8.2.2 副次評価項目 (Secondary endpoint) の評価

- ① 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間比較
- ⑦ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群内比較

[定義]

併用群および切替群の、プロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における、1 日（就寝時刻から翌日の就寝時刻までの間と定義する）の排尿回数のベースライン値を基準とした変化量。1 日の排尿回数は、評価日（来院日）直前の 3 日間の排尿日誌のうち、適切に記載ができていない情報の平均値とする。

-
- ② 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における日中の排尿回数の変化量の群間比較

- ⑧ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における日中の排尿回数の変化量の群内比較

[定義]

併用群および切替群の、プロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における、日中（起床後から就寝時までの間と定義する）の排尿回数のベースライン値を基準とした変化量。日中の排尿回数は、評価日（来院日）直前の 3 日間の排尿日誌のうち、適切に記載ができていない情報の平均値とする。

-
- ③ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における夜間の排尿回数の変化量の群間比較

- ⑨ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における夜間の排尿回数の変化量の群内比較

[定義]

併用群および切替群の、プロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における、夜間（就寝後から起床時までの間と定義する）の排尿回数のベースライン値を基準とした変化量。夜間の排尿回数は、評価日（来院日）直前の 3 日間の排尿日誌のうち、適切に記載ができている情報の平均値とする。

- ④ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の尿失禁回数の変化量の群間比較

- ⑩ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の尿失禁回数の変化量の群内比較

[定義]

併用群および切替群の、プロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における、1 日（就寝時刻から翌日の就寝時刻までの間と定義する）の尿失禁回数のベースライン値を基準とした変化量。1 日の尿失禁回数は、評価日（来院日）直前の 3 日間の排尿日誌のうち、適切に記載ができている情報の平均値とする。

- ⑤ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量の群間比較

- ⑪ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量の群内比較

[定義]

併用群および切替群の、プロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における、OABSS 質問票の各スコアのベースライン値を基準とした変化量。OABSS 質問票は、評価日（来院日）の診察前に外来待合室等にて実施（自記式）する。

- ⑥ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量の群間比較

- ⑫ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量の群内比較

[定義]

併用群および切替群の、プロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における、IPSS/QOL 質問票の各スコアのベースライン値を基準とした変化量。IPSS/QOL 質問票は、評価日（来院日）の診察前に外来待合室等にて実施（自記式）する。

8.3 有効性評価指標に関する解析の方法ならびに時期

「10. 統計的な解析に関する事項」参照。

9. 安全性の評価に関する事項

9.1 安全性の評価指標

有害事象発生割合

※特に注目する有害事象：口渇、便秘、尿路感染症、尿閉

有害事象とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じたすべての好ましくないまたは意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。

9.2 安全性評価指標に関する評価、記録

1) 有害事象発生割合

本研究においてプロトコル治療が行われたすべての研究対象者のうち、臨床検査値も含めた有害事象（または疾病等）が認められた者の割合と定義する。評価の対象とする期間はプロトコル治療開始後 84 日（12 週）までとする。

有害事象（または疾病等）の事象名、発現時期・消失時期、程度（Grade）、処置、転帰、重篤性（重篤／非重篤）、医薬品等との関連性、予測可能性（予期される／予期されない、既知／未知）等を、診療記録および症例報告書に記載する。

2) 程度の判定基準

程度は、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）version5.0 に基づき判定する。

Grade 1：軽症、無症状または軽度の症状がある、臨床所見または検査所見のみ、治療不要

Grade 2：中等症、最小限・局所的・非侵襲的治療を要する、年齢相応の身の回り以外の日常動作の制限

Grade 3：重症または医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすものではない、入院または入院期間の延長を要する、活動不能・動作不能、身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4：生命を脅かす、緊急処置を要する

Grade 5：有害事象による死亡

3) 重篤性の判定基準

重篤性は以下の基準で判定する。

（1）重篤

① 死亡

② 死亡につながるおそれのあるもの

③ 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされるもの

④ 障害

- ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ ①から⑤に準じて重篤であるもの
- ⑦ 後世代における先天性の疾病または異常

(2) 非重篤

上記の「重篤」以外のもの

9.3 安全性評価指標に関する解析の方法ならびに実施時期

「10. 統計的な解析に関する事項」参照。

9.4 疾病等の情報収集、記録および報告に関する手順

本研究における疾病等が発生した場合の対応に関する手順は、以下の通りとする。

9.4.1 疾病等に関する定義

1) 疾病等

疾病等とは、有害事象のうち、臨床研究の実施に起因すると疑われる疾病、障害若しくは死亡または感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含むものを指す。

2) 予測可能性

疾病等報告に際し、研究対象の医薬品における疾病等の発生あるいは発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が、研究計画書、医薬品等の概要を記載した書類、同意説明文書、添付文書の該当箇所等から予測できるものを「既知」、予測できないものを「未知」とする。

3) 因果関係

GCP 省令のガイダンスを参考に、少なくとも合理的な可能性について研究対象の医薬品との関連性を判定する。本研究との因果関係が否定できない場合は「因果関係あり」とする。

9.4.2 疾病等報告の対象および報告期間

研究責任医師は、本研究の実施について、下表に掲げる緊急報告が必要な疾病等または不具合の発生を知ったときは、それぞれに定める期間内にその旨を実施医療機関の管理者および研究代表医師に報告する。研究代表医師は、報告を受けた疾病等または不具合を認定臨床研究審査委員会に報告する。さらに、研究対象医薬品等を製造販売しようとする企業（医薬品等製造販売業者）にも情報提供を行う。

疾病等報告の報告対象と報告期限								
因果関係			因果関係あり				因果関係なし	
報告先			厚生労働大臣		CRB（認定臨床研究審査委員会） （規則第54・55条による）		CRB	
			(PMDA)	(地方厚生局)				
報告の種類			期限内報告	定期報告	期限内報告	定期報告	期限内報告	定期報告
医薬品等	未知	死亡・死亡のおそれ		○	15日	○		○
		その他重篤※1		○	15日	○		○
		非重篤		○		○		○
	既知	死亡・死亡のおそれ		○	15日	○		○
		その他重篤※1		○	30日	○		○
		非重篤		○		○		○

※1：「死亡以外の重篤」とは、9.2 2) 重篤性の判定基準(1)の②～⑦である。

9.4.3 疾病等報告に関する手順

1) 疾病等発生時の手順

- (1) 本研究に従事する者および研究分担医師（以下「研究分担医師等」という。）は、疾病等の発生を知り得たら、研究対象者に適切な処置を施し、最善の策を講じると共に、診療記録や CRF に記載する。
- (2) 当該研究責任医師は、施設の手順に従って実施医療機関の管理者へ報告すると共に、知り得た疾病等が9. 4. 2の表に掲げる疾病等報告のうち期限内報告の対象となる場合には、「医療機器の疾病等または不具合報告書 統一書式 9」および「統一書式 詳細記載用書式」を作成し、研究代表医師に報告をする。まず、当該事象の発生につき、電話や E メール等を用い、当該研究責任医師が当該事象を知り得てから速やかに報告をする。
研究代表医師は、定められた報告期限内に、当該疾病等「臨床研究審査委員会 申請システム」を用いて認定臨床研究審査委員会に報告を行う。
- (3) 研究代表医師は、「臨床研究審査委員会 申請システム」を用いて実施医療機関の管理者に報告を行うとともに、すべての研究責任医師にも当該疾病等についての情報を提供する。情報提供を受けた研究責任医師は当該実施医療機関の管理者に当該疾病等を報告する。また、上記（2）②（i）に該当する場合には、研究代表医師は当該疾病等を医薬品等製造販売業者にも情報提供を行う。
- (4) 発生した疾病等の追加報告を実施する場合には、上記（1）～（3）と同様の手順にて対応をする。第1報では、認定臨床研究審査委員会への報告期間内に、それまでに判明している範囲内で報告することとし、その後続報として速やかに詳細な要因等を報告する。なお、当該続報については必ずしも報告期限内でなくとも差し支えない。

2) 定期報告の手順

- (1) 研究代表医師は、臨床研究法施行規則第 60 条に従い、本研究における臨床研究法第 13 条に基づく疾病等の報告件数を定期報告として厚生労働大臣に定期報告するために、「jRCT 臨床研究等提出・公開システム」を用いて「定期報告書 別紙様式 3」を作成する。なお、当該疾病等の報告件数は、臨床研究の対象者の症例数ではなく、事象の件数を記入する。
- (2) 研究代表医師は、臨床研究法施行規則第 59 条に従い、本研究に係る疾病等の発生状況およびその後の経過を報告するために「定期報告書 統一書式 5」を作成し、上記 (1) の「定期報告書 別紙様式 3」を添付して、実施医療機関の管理者に報告するとともに、「24.定期報告」の項で定めた期間内に認定臨床研究審査委員会へ報告を行う。9. 4. 2 の表に掲げる定期報告に該当する疾病等が複数ある場合は、必要に応じて一覧表を作成し、「定期報告書 統一書式 5」に添付する。なお、非重篤な疾病等については、高頻度に発生している疾病等や通常の診療に比べて特筆すべき事項などを報告対象とすることで差し支えない。
- (3) 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の承認を得て、「24.定期報告」の項で定めた期間内に「jRCT臨床研究等提出・公開システム」を用いて地方厚生局に定期報告を届け出る。その他、定期報告に関する事項は「24.定期報告」の項に従い対応する。

9.5 疾病等発生後の研究対象者の観察

有害事象（または疾病等）発生後の研究対象者の観察については、有害事象（または疾病等）が消失・回復するまで、あるいは研究責任医師または研究分担医師が追跡の必要がないと判断するまで、追跡調査を行う。

10. 統計的な解析に関する事項

本研究の統計解析計画の概要を以下に示す。なお、統計解析計画の詳細は、別途、統計解析計画書に定める。統計解析計画書において、解析方法等について本研究計画書の概要から変更する場合があるが、主要評価項目の定義や解析方法等、本臨床研究の結果解釈に大きく影響する内容が変更される場合には、本研究計画書を改訂する。

10.1 解析対象集団

10.1.1 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set, FAS)

選択・除外基準を満たし、割付治療が開始された研究対象者の集団とする。ただし、ベースラインとベースライン以降のデータが一度も測定されていない研究対象者は除く。

10.1.2 研究計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set, PPS)

FAS のうち、以下の症例を除外した集団と定義する。

- 適切に排尿日誌を記載できなかった患者
- 事後的に除外基準のいずれかを満たしていないことが判明した症例
- 重大な研究計画書違反が判明した症例

10.1.3 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set, SAS)

本研究に登録され、少なくとも 1 回以上研究薬を投与された研究対象者の集団と定義する。

10.2 目標登録数と設定根拠

目標登録数：110 例（各群 55 例）

〔設定根拠〕

主要評価項目であるプロトコル治療開始後 12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量について、切替群の併用群に対する非劣性検証（ベイズ流評価）に必要な症例数を算出した。非劣性の成功基準は、12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間差（切替群－併用群）の事後分布について、非劣性マージン 1 回よりも低い事後確率が 80% 以上であることとした。切替群の 4, 8, 12 週時点におけるベースラインからの 1 日の排尿回数の変化量をそれぞれ -0.6、-1.25、-1.9 回、併用群については、-0.7、-1.4、-2.1 回と仮定し、共通の標準偏差を 2.1、相関係数を 0.8 と仮定したとき、主要解析であるベイズ流 Mixed-effects model for repeated measures (MMRM) にて推定した 12 週時点での変化量の群間差の事後分布が非劣性の成功基準を 80% 以上の確率で満たす必要症例数は 1 群あたり 50 例である。10% の脱落を見込み、1 群あたり 55 例（計 110 例）を目標症例数とする。

10.3 統計解析項目および解析計画

10.3.1 研究対象者の背景の要約

各解析対象集団における研究対象者の背景データの分布および要約統計量を、全集団および割付群ごとに算出する。名義変数および順序変数については、カテゴリの頻度および割合を算出する。連続変数については要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出する。

10.3.2 主要評価項目の解析

併用群と切替群のプロトコル治療開始後 12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間比較

FAS における解析を主たる解析とし、参考として PPS における解析を行う。

主解析として、プロトコル治療開始後 12 週時点における、切替群の併用群に対する 1 日の排尿回数の変化量の差をベイズ流 MMRM により推定する。解析モデルにおいて、応答変数は投与 0 週からプロトコル治療開始後 4, 8, 12 週時点までの 1 日の排尿回数の変化量とし、固定効果は群の治療効果、群の治療効果と時点の交互作用、ベースライン値と時点の交互作用とする。時点はカテゴリカル変数として用いる。各研究対象者における時点間の共分散構造は無構造 (unstructured) を指定するが、いずれかのパラメータの推定が収束しない場合は、1 次自己回帰 (first-order autoregressive)、複合対称 (compound

symmetry) の順に変更する。各パラメータの事前分布には無情報事前分布を用いる。なお、欠測値に対する補完は行わない。

上記のモデルを用いて、群別の投与 4、8、12 週時点における変化量の最大事後確率推定量および 95% 最高事後密度区間を事後分布から求める。また、プロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における切替群の併用群に対する変化量の差の最大事後確率推定量および 95% 最高事後密度区間を事後分布から求める。投与 12 週時点での変化量の群間差の事後分布が非劣性の成功基準を満たしているかを評価する。

10.3.3 副次評価項目の解析

FAS における解析を主たる解析とし、参考として PPS における解析を行う。

下記の評価項目を対象に、①から⑥についてはベイズ流 MMRM、⑦から⑫については頻度流 MMRM による解析を行う。

[群間比較]

- ① 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群間比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの 1 日の排尿回数の変化量とする。
- ② 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における日中の排尿回数の変化量の群間比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの日中の排尿回数の変化量とする。
- ③ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における夜間の排尿回数の変化量の群間比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの夜間の排尿回数の変化量とする。
- ④ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の尿失禁回数の変化量の群間比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの 1 日の尿失禁回数の変化量とする。
- ⑤ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量の群間比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量とする。
- ⑥ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量の群間比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの IPSS/QOL の各スコアおよび

合計スコアの変化量とする。

[群ごとの群内比較]

- ⑦ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の排尿回数の変化量の群内比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの 1 日の排尿回数の変化量とする。
- ⑧ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における日中の排尿回数の変化量の群内比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの日中の排尿回数の変化量とする。
- ⑨ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における夜間の排尿回数の変化量の群内比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの夜間の排尿回数の変化量とする。
- ⑩ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における 1 日の尿失禁回数の変化量の群内比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの 1 日の尿失禁回数の変化量とする。
- ⑪ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量の群内比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの OABSS の各スコアおよび合計スコアの変化量とする。
- ⑫ 併用群と切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量の群内比較
応答変数をプロトコル治療開始後 0 週から 4、8、12 週時点までの IPSS/QOL の各スコアおよび合計スコアの変化量とする。

①から⑥に対するベイズ流 MMRM

解析モデルにおいて、固定効果は群の治療効果、群の治療効果と時点の交互作用、ベースライン値と時点の交互作用とする。時点はカテゴリカル変数として用いる。各研究対象者における時点間の共分散構造は無構造 (unstructured) を指定するが、いずれかのパラメータの推定が収束しない場合は、1 次自己回帰 (first-order autoregressive)、複合対称 (compound symmetry) の順に変更する。各パラメータの事前分布には無情報事前分布を用いる。なお、欠測値に対する補完は行わない。

上記のモデルを用いて、群別のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における変化量の最大事後確率推定量および 95% 最高事後密度区間を事後分布から求める。また、プロトコル治療開始後 4、8、12 週時

点における切替群の併用群に対する変化量の差の最大事後確率推定量および 95% 最高事後密度区間を事後分布から求める。

①解析においては、プロトコル治療開始後 4 および 8 週時点での変化量の群間差（切替群－併用群）の事後分布について、非劣性マージン 1 回よりも低い事後確率を評価する。

⑦から⑫に対する頻度流 MMRM

解析モデルには、群の治療効果、時点、ベースライン値、群の治療効果と時点の交互作用を固定効果として含める。なお、時点はカテゴリカル変数として用いる。各研究対象者における時点間の共分散構造は、無構造（unstructured）を指定するが、いずれかのパラメータの推定が収束しない場合は、1 次自己回帰（first-order autoregressive）、複合対称（compound symmetry）の順に変更する。自由度の計算には Kenward-Roger 法を用いる。分散および共分散については制限付き最尤法により推定する。なお、欠測値に対する補完は行わない。

上記のモデルを用いて、群別のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における応答変数の最小二乗平均値とその 95% 信頼区間および p 値を算出する。多重性の調整は行わない。

10.3.4 サブグループ解析

FAS における解析を主たる解析とし、参考として PPS における解析を行う。

併用群および切替群のプロトコル治療開始後 4、8、12 週時点における①1 日、②日中、および③夜間の排尿回数のそれぞれの変化量について、ベースライン時における患者背景（年齢、性別、合併症、既往歴、喫煙歴、腹圧性尿失禁の有無、平均 1 回排尿量、平均 1 日排尿回数（日中および夜間）、平均 1 日尿失禁回数、OABSS、IPSS/QOL）で定義される以下の各部分集団を対象として、併用群と切替群の群間比較および群ごとの群内比較を行う。

- 年齢（75 歳以上、75 歳未満）
- 性別（女性、男性）
- 合併症（あり、なし）
- 既往歴（あり、なし）
- 喫煙歴（あり、なし）
- 腹圧性尿失禁（あり、なし）
- 平均 1 回排尿量（解析対象集団の中央値以上、中央値未満）
- 平均 1 日排尿回数（日中および夜間）（10 回以上、10 回未満）
- 平均 1 日尿失禁回数（解析対象集団の中央値以上、中央値未満）
- OABSS（解析対象集団の中央値以上、中央値未満）
- IPSS/QOL（解析対象集団の中央値以上、中央値未満）

群間比較のためのベイズ流 MMRM

解析モデルにおいて、固定効果は群の治療効果、群の治療効果と時点の交互作用、ベースライン値と時点の交互作用とする。時点はカテゴリカル変数として用いる。各研究対象者における時点間の共分散構造は無構造（unstructured）を指定するが、いずれかのパラメータの推定が収束しない場合は、1 次自己回帰（first-order autoregressive）、複合対称（compound symmetry）の順に変更する。各パラメータの事前分布には無情報事前分布を用いる。なお、欠測値に対する補完は行わない。

上記のモデルを用いて、群別のプロトコル治療開始後 12 週時点における変化量の最大事後確率推定量および 95% 最高事後密度区間を事後分布から求める。また、プロトコル治療開始後 12 週時点における切替群の併用群に対する変化量の差の最大事後確率推定量および 95% 最高事後密度区間を事後分布から求める。

群内比較のための頻度流 MMRM

解析モデルには、群の治療効果、時点、ベースライン値、群の治療効果と時点の交互作用を固定効果として含める。なお、時点はカテゴリカル変数として用いる。各研究対象者における時点間の共分散構造は、無構造（unstructured）を指定するが、いずれかのパラメータの推定が収束しない場合は、1 次自己回帰（first-order autoregressive）、複合対称（compound symmetry）の順に変更する。自由度の計算には Kenward-Roger 法を用いる。分散および共分散については制限付き最尤法により推定する。なお、欠測値に対する補完は行わない。

上記のモデルを用いて、群別のプロトコル治療開始後 12 週時点における変化量の最小二乗平均値とその 95% 信頼区間および p 値を算出する。多重性の調整は行わない。

10.3.5 安全性評価項目の解析

有害事象発生割合

有害事象の評価の対象集団は SAS とし、研究薬の投与開始後に新たに発現した有害事象、または、初回投与前から発現し、初回投与後に悪化した有害事象を重症度別に発現頻度と発現割合を集計する。

10.4 中間解析

本研究では中間解析は実施しない。

10.5 最終解析

最終登録症例のプロトコル治療開始から 3 ヶ月（12 週）時点をもって観察期間終了とする。観察期間終了後、データが得られた症例が固定された後に、主たる解析を行う。統計解析責任者が「解析報告書」をまとめ、研究代表医師に提出する。

10.6 統計解析ソフトウェア

解析、集計および一部図表出力に用いるソフトウェアは SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) または R 言語とする。R 言語を用いる場合は R 言語および使用する R パッケージ、オペレーティングシステムのバージョンを、確率的プログラミング言語を併用する場合はそのバージョンを解析報告書に記載する。

11. 原資料等の閲覧に関する事項

本研究における原資料とは、診療録、各種検査データ、投薬記録、排尿日誌、質問票、患者評価シートとする。

研究責任医師および実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリングおよび監査ならびに認定臨床研究審査委員会および規制当局による調査を受け入れ、その際に、本研究に関する原資料等の全ての資料を直接閲覧に供することを保証する。

診療記録に記載が無く症例報告書に記載されたデータのうち、以下に示す記載項目は、症例報告書の記載を原資料とする。

- 1) 併用薬（または療法）の使用目的、併用療法の実施目的
- 2) 有害事象（または疾病等）の重篤度、程度、転帰、転帰日、研究薬との因果関係、研究薬との因果関係を判定した理由
- 3) 中止日、中止理由、中止の原因となった有害事象（または疾病等）、中止後の経過および追跡調査の結果
- 4) 研究責任（分担）医師コメント

12. 品質管理および品質保証に関する事項

12.1 モニタリング

研究代表医師は、研究の品質管理を目的に、本研究のモニタリングに関する手順書を作成し、研究計画書とともに認定臨床研究審査委員会の審議、承認を受ける。また、モニタリングを担当するモニタリング担当者を指名する。モニタリング担当者はモニタリング手順書に従い、研究期間を通じて本研究が最新の研究計画書および規制要件（臨床研究法、施行規則等）を遵守して実施されていることを確認し、その確認した結果をモニタリング手順書に従いモニタリングを実施した施設の研究責任医師に報告する。モニタリング結果の報告を受けた研究責任医師は、必要に応じて当該報告内容を研究代表医師に通知する。また、モニタリング担当者は、モニタリングの際に得た研究対象者の個人情報情報を漏らしてはならない。

12.2 監査

本研究の監査は、東京医科歯科大学 ヘルスサイエンスR&Dセンターが実施する。

研究代表医師は、臨床研究法および施行規則等の適用されるすべての規制要件、研究計画書および研究の実施に係る手順書を遵守して、研究の実施ならびにデータの作成、記録および報告が行われていることを保証するために、独立した立場の者に監査を行わせる。

監査の具体的な方法等については、別途定める監査手順書に従うものとする。

13. 倫理的な配慮に関する事項

13.1 法令等の遵守

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳）¹⁾ および「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）²⁾ 「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）ならびに関連通知に従って本試験を実施する。

1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>

2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

13.2 予想される利益、負担および不利益

1) 予想される利益

本研究に参加することにより研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

2) 予想される不利益

ビベグロンは、本邦で OAB を適応として既承認の薬剤であり、副作用として、残尿量増加（4.3%）、口腔乾燥および膀胱炎（2.6%）、便秘（1.7%）、尿閉（頻度不明）等が報告されている（「ベオーバ[®]」添付文書参照）。また、本研究で使用される用法・用量は承認の範囲内である。

国内第 III 相長期投与試験による副作用の発現頻度は 18.1%と報告されている。抗コリン薬からビベグロンへの切り替えにより、有害事象発現のリスクは生じるが、本研究に参加することにより、通常診療に比べてこれらのリスクが上昇することはないと考える。

ビベグロンを抗コリン薬に併用することで有害事象の発生が増加する可能性があるが、ビベグロンと同種同効薬であるミラベグロンを抗コリン薬であるソリフェナシンに併用した際の薬剤投与関連有害事象は 46.8%に認められるも、全例が Grade 1 または 2 であり、重篤な合併症を生じた例はなかったことが報告されている¹⁰⁾。よって、ビベグロンを抗コリン薬に併用することについての、予想される不利益は限定的かつ管理可能と考える。

疑問点はいつでも相談可能であり、また、研究の継続を望まない場合にはいつでも中止を申し出ることは可能である。また本研究中止、終了後でも本研究によると思われる副作用が生じた場合には適切な対応を行う。

3) 予期される負担

本研究に参加することによる来院回数、検査回数、診察・検査時間などは、通常診療と同程度である。

なお、研究中の研究対象者に対する診療は、保険診療の範囲内であるため、保険診療分の医療費負担は研究対象者に発生するが、本研究に参加することにより通常の診療を超えて研究対象者の費用負担が増えることはない。（「15. 金銭の支払いおよび補償に関する事項」参照）

4) リスクを最小化する方策

本研究における研究薬の使用は、通常診療において実施される範囲と同等と考えられるため、研究に伴う身体的リスクが通常診療の範囲を超える可能性は低いと考えているが、各評価実施時において、研究責任（分担）医師は、研究対象者の状態に十分に注意し、有害事象の早期発見に努める。

本研究で使用する研究薬に起因する有害事象が起きた場合は、研究薬の投与中止等も含めて、対応を個別に検討する。研究対象者の個人情報の保護に対する配慮については、「21. 個人情報等の取扱い」参照。

13.3 研究対象者に係る遺伝的特徴等に関する研究結果や偶発的所見の取扱い

本研究では研究対象者の健康、遺伝学的特徴に関する重要な知見が得られるような検査・解析は実施しない。

14. 記録（データを含む）・資料の取り扱いおよび保存に関する事項

14.1 データ収集の方法

本研究では、研究データについては、電子データ管理システム（EDC システム）「eACReSS」に入力し、管理する。入力された情報は、東京医科歯科大学の eACReSS サーバ内に保管される。なお、入力方法、入力期限等の詳細は別途入力マニュアルを作成する。

＊「eACReSS」は、大学病院臨床試験アライアンス事業にて整備された臨床研究データを管理する専用システムである。大学病院臨床試験アライアンスは、関東甲信越地区の 8 つの国立大学からなる治験・臨床研究のアライアンスである。（東京大学、千葉大学、東京医科歯科大学、筑波大学、群馬大学、新潟大学、信州大学、山梨大学）

- ① 保管場所：東京医科歯科大学「eACReSS」サーバ内
- ② 保管責任者：佐々木 優香（東京医科歯科大学 ヘルスサイエンス R&D センター）
- ③ 保存期間：研究終了後 10 年間
- ④ 廃棄方法：データは復元不可能な状態に処理して廃棄する。
- ⑤ 二次利用の可能性： ☐なし ☒あり（「21.2 データの二次利用」参照）

14.2 記録の保存

- 1) 本研究に関する保存すべき記録は、次に掲げる事項とする。
 - (1) 研究対象者ごとに医薬品等を用いた日時および場所
 - (2) 研究対象者を特定する事項
 - (3) 研究対象者に対する診療および検査に関する事項
 - (4) 本研究への参加に関する事項
 - (5) 前各号のほか、本研究を実施するために必要な事項
- 2) 研究責任医師は、本研究が終了した日から 10 年間、本研究に関する保存すべき記録を次に掲げる書類とともに保存する。
 - (1) 研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明およびその同意に係る文書、総括報告書その他の臨床研究法、施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書またはその写し
 - (2) 認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書
 - (3) モニタリングおよび監査（監査を実施する場合）に関する文書
 - (4) 原資料等
 - (5) 本研究の実施に係る契約書（医薬品等製造販売業者またはその特殊関係者との契約の締結の規定（臨床研究法第三十二条）により締結した契約に係るものを除く）
 - (6) 本研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書、および本研究に用いる医薬品等の製造・入手・処分に関する文書等
 - (7) 前各号のほか、本研究を実施するために必要な文書
- 3) 研究責任医師は、本研究に関する保存すべき記録の事項（1）～（5）の修正を行う場合は、修正者の氏名および修正を行った年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

14.3 試料の保管等

本研究では、研究対象者から試料（血液、組織、細胞、体液、排泄物およびこれらから抽出したDNA等）を採取・使用する予定はない。

14.4 情報の保管と廃棄

「eACReSS」で管理する以外の、研究等の実施に関して研究代表医師が保管すべき文書の保存は、東京医科歯科大学 腎泌尿器外科学分野の研究室の研究者以外がアクセス不可能な、施錠可能な保管庫で行うものとする。研究責任医師が保管すべき文書（原資料を含む）は各実施医療機関の手順に従い適切に保存する。

また、本研究で収集する情報やデータは、氏名、イニシャル、患者 ID などの個人情報をはじめ、新たな符号をつけて個人が識別できないようにした上で、各実施医療機関の記録保管責任者が適切に保管する。

保存期間終了後に廃棄する場合は、電子データは復元不可能な状態に処理して廃棄し、紙資料については個人情報に注意しシュレッダーで裁断する他、別途各実施医療機関に手順がある場合はその手順に従い適切に廃棄する。

15. 金銭の支払いおよび補償に関する事項

15.1 金銭の支払い（研究対象者の費用負担）

本研究において、研究薬の投与、有効性・安全性の評価のための来院・検査は通常診療の範囲で実施されるため、保険診療として、加入する健康保険の定める自己負担額を研究対象者が負担する。本研究への参加に伴う追加の費用負担は発生しない。

なお、本研究に参加することに対する研究対象者への謝金の支給はない。

15.2 補償に関する事項

研究責任医師、研究分担医師および実施医療機関は、本研究の実施に起因して研究対象者に健康被害が発生した場合には、研究対象者がただちに適切な診断、治療および必要な措置を受けることができるよう医療の提供その他の必要な措置を講ずる。本研究における研究薬の使用目的、使用方法是通常の医療の範囲の医療行為であることから、本研究に起因する健康被害の発生はほとんどないと判断できるため、臨床研究保険には加入しない。ただし、本研究における通常の医療行為に起因する研究対象者の健康被害に備えて研究責任医師および研究分担医師は医師賠償責任保険には必ず加入する。

16. 情報の公表

研究代表医師は、本研究の実施にあたり、世界保健機関が公表を求める事項その他の臨床研究の過程の透明性の確保および国民の臨床研究への参加の選択に資する事項をjRCTに記録し、当該事項を公表するものとする。jRCT公表後に研究を開始するが、実施計画の変更、研究の進捗に応じて適宜情報を更新し、また、主要評価項目報告書または総括報告書を作成した場合は、主要評価項目報告書または総括報告書の概要も公表する。

17. 実施期間

総研究期間：実施 jRCT 公表日～2026 年 8 月 31 日（2 年 3 ヶ月）

（予定登録期間：1 年、後観察期間：3 ヶ月、解析期間：1 年）

18. 研究対象者に対する説明および同意

18.1 説明文書および同意文書の作成

本研究に参加する研究対象者から同意を取得するために、本研究の内容を説明する文書（説明文書）と同意の証となる文書（同意文書）を、研究計画書とは別の様式として作成する。説明文書および同意文書の作成においては、研究対象者が理解しやすいよう平易な表現となるよう配慮し、以下の説明事項を記載する。

- 1) 本研究の名称、本研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨および厚生労働大臣に実施計画を届け出ている旨
- 2) 研究代表医師の氏名および職名ならびに他の実施医療機関の名称ならびに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名および職名
- 3) 研究対象者として選定された理由
- 4) 本研究の実施により予想される利益および不利益
- 5) 本研究への参加を拒否することは任意である旨
- 6) 同意の撤回に関する事項
- 7) 本研究への参加を拒否することまたは同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- 8) 本研究に関する情報公開の方法
- 9) 研究対象者（またはその代諾者）の求めに応じて、研究計画書その他の本研究の実施に関する資料を入手または閲覧できる旨およびその入手または閲覧の方法
- 10) 研究対象者の個人情報の保護に関する事項
- 11) 試料等の保管および廃棄の方法
- 12) 本研究に対する利益相反管理に関する状況
- 13) 苦情および問合せへの対応に関する体制
- 14) 本研究の実施に係る費用に関する事項
- 15) 他の治療法の有無および内容ならびに他の治療法により予想される利益および不利益との比較
- 16) 本研究の実施による健康被害に対する補償および医療の提供に関する事項
- 17) 本研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他本研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- 18) その他本研究の実施に関し必要な事項

研究代表医師は、説明文書および同意文書を認定臨床研究審査委員会による承認を受けた後に厚生労働大臣に届け出る。また、研究対象者から同意取得後、研究への参加の継続について研究対象者の意思に影響を与える可能性がある情報が得られたときは、速やかに説明文書を改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認後に厚生労働大臣に届け出る。

説明文書および同意文書の様式は、各実施医療機関の研究対象者に対する説明およびその同意に関する記載内容が一致するよう実施医療機関ごとの固有の事項（研究責任医師名や相談窓口の連絡先等）以

外は、研究代表医師の合意なしに変更してはならない。

18.2 同意取得（インフォームド・コンセント）

認定臨床研究審査委員会で承認され、厚生労働大臣に届け出た説明文書および同意文書を研究対象者に渡し、同意を強制したり不当な影響を及ぼさないように文書および口頭による十分な説明を行い、研究対象者本人が同意文書に署名と日付を記入することにより、研究対象者の自由意思による同意を得る。研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究への参加を継続するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、当該情報が反映され認定臨床研究審査委員会による承認および厚生労働大臣に届け出た説明文書および同意文書を用いて、研究対象者の再同意を得る。

19. 利益相反に関する事項

本研究は、「ベオーバ錠[®] 50mg」の製造販売元である杏林製薬株式会社および販売元であるキッセイ薬品工業株式会社から、契約に基づいて研究助成を得て実施する。本研究において、当該企業は、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような役割を担うことはない。

研究責任医師は、本研究に関する利益相反管理基準に基づき以下の関与の有無を確認し、その内容を実施医療機関の管理者等の確認を受けた上で利益相反管理計画を作成し、研究代表医師が取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出する。

- 1) 本研究に対する医薬品等製造販売業者等による研究資金等の提供その他の関与
- 2) 本研究に従事する者（研究責任医師、研究分担医師、統計的な解析を行うことに責任を有する者等）および研究計画書に記載されている者であって、本研究を実施することによって利益を得ることが明白な者に対する本研究に用いる医薬品等の製造販売をし、またはしようとする医薬品等製造販売業者等による寄附金、原稿執筆および講演その他の業務に対する報酬の提供その他の関与

研究責任医師は、本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような新たな利益相反状況が生じていないか本研究に従事する者に継続的に確認し、研究の実施が研究対象者の権利・利益を損ねることがないことを確認する。確認の結果、新たに利益相反状況が生じた場合にあっては、研究責任医師は利益相反管理計画を変更し、研究代表医師を介して認定臨床研究審査委員会に提出する。なお、本研究の期間中は年に一度、利益相反状況について確認の上、本研究の定期報告の際に研究代表医師が認定臨床研究審査委員会に報告する。

20. 知的財産権

本研究により得られた結果やデータは、研究代表医師（または本研究の実施医療機関）に帰属する。利用権に関しては別途契約書に定める通りとする。また、本研究に関連して、特許権その他の知的財産権が生じた場合または生じる可能性がある場合は、杏林製薬株式会社およびキッセイ薬品工業株式会社に通知し、その帰属や取扱いについて協議し、決定するものとする。

21. 個人情報等の取扱い

21.1 個人情報の保護

本研究の実施に係るデータ類および同意文書等を取扱う際は、研究対象者の個人情報保護に十分配慮する。症例報告書等の記載は識別コードを用いて行う。本研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含めないようにする。本研究で収集する情報やデータは、氏名、イニシャル、患者IDなどの個人情報をはずし、新たな符号をつけて加工して個人が識別できないようにする。また、これらの情報の管理は、「14.4 情報の保管と廃棄」の項に従い適切に対応するほか、個人情報保護に関して実施医療機関内に別途規程や手順がある場合はその規程や手順に従い適切に対応する。

21.2 データの二次利用

本研究で得られたデータは改めて認定臨床研究審査委員会または倫理審査委員会等の承認を経て二次利用される可能性があり、記録の保存に記載された期間を超えて保存される可能性があるが、その場合も研究対象者の個人情報は「21.1 個人情報の保護」の項と同様の方法で保護される。

22. 研究計画書の遵守および研究計画書の変更

22.1 研究計画書の遵守

研究責任医師および研究分担医師は、研究対象者の安全と人権を損なわない限り、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

22.2 研究計画書の変更

- 1) 研究代表医師は、研究計画書（説明文書および同意文書を含む）を変更する場合は、当該変更前に認定臨床研究審査委員会の審査を受け、その変更内容を実施医療機関の定める手順に従い管理者に通知するとともに、他の実施医療機関の研究責任医師にその旨を情報提供する。情報提供を受けた研究責任医師は、当該実施医療機関の手順に従いその変更内容を実施医療機関の管理者に報告または管理者の承認を得る。全ての実施医療機関の研究責任医師または研究分担医師は、認定臨床研究審査委員会の

承認または実施医療機関の管理者の承認を得る前に、変更した研究計画書（説明文書および同意文書）にて研究を実施してはならない。

- 2) 研究計画書の変更が実施計画の変更を伴う場合には、研究代表医師は当該変更について認定臨床研究審査委員会の承認を受けた後、厚生労働大臣へ実施計画の変更届を提出しなければならない。全ての実施医療機関の研究責任医師または研究分担医師は、研究代表医師が厚生労働大臣へ実施計画の変更届を提出し、当該変更内容がJRCTで公表される前に、変更した研究計画書（説明文書および同意文書）にて研究を実施してはならない。

23. 不適合の管理

- 1) 研究責任医師は、本研究が臨床研究法、施行規則または研究計画書に適合していない状態（以下「不適合」という。）であると知ったときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告するとともに、これを研究代表医師に通知する。また、研究分担医師は不適合であると知ったときは、速やかに研究責任医師に報告する。研究代表医師は、当該研究責任医師から通知を受けた不適合の内容を、速やかに他の研究責任医師に情報提供する。
- 2) 研究代表医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会へ報告する。

24. 定期報告

- 1) 研究代表医師は、本研究の実施計画がJRCTで公表された日から起算して1年ごとに、当該期間満了後の2ヶ月以内に次に掲げる本研究の実施状況について、実施医療機関の管理者に報告した上で、本研究の継続の適否について意見を聴くために認定臨床研究審査委員会に報告するとともに他の実施医療機関の研究責任医師にも情報提供する。情報提供を受けた研究責任医師は当該実施医療機関の管理者に報告する。
 - (1) 本研究に参加した研究対象者の数
 - (2) 本研究に係る疾病等の発生状況およびその後の経過
 - (3) 本研究に係る不適合の発生状況およびその後の対応
 - (4) 本研究の安全性および科学的妥当性についての評価
 - (5) 本研究に対する利益相反管理に関する事項
- 2) 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から1ヶ月以内に、厚生労働大臣に以下の事項を報告する。
 - (1) 認定臨床研究審査委員会の名称
 - (2) 当該認定臨床研究審査委員会による当該特定臨床研究の継続の適否
 - (3) 本研究に参加した研究対象者の数

25. 研究の中止

研究代表医師は、本研究を中止する場合は、以下の通り対応する。

- 1) 本研究の研究対象者に適切な措置を講ずる。また、他の実施医療機関の研究責任医師に研究の中止を通知するとともに、当該実施医療機関の研究対象者に適切な措置を講ずるよう指示をする。
- 2) 研究の中止日から10日以内に、研究を中止する旨を認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。なお、必要に応じて研究対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。
- 3) 厚生労働大臣に届け出た後も本研究が終了するまでの間は、疾病等報告、定期報告等を行う他、本研究の進捗状況に関する事項の変更に該当する場合には、実施計画の変更も届け出る。

26. 研究の終了

26.1 総括報告書の作成

研究代表医師は、本研究の内容に関する事項として記載した全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したときは、原則としてその日から1年以内に以下の事項を含めた総括報告書（臨床研究の結果等を取りまとめた文書）およびその概要を作成する。なお、研究を中止した場合であって中止届を厚生労働大臣に届け出し研究対象者の措置を終えた場合においては、中止した日または全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日のいずれか遅い日から1年以内に作成する。

- （1）研究対象者の背景情報（年齢、性別等）
- （2）本研究のデザインに応じた進行状況に関する情報（研究対象者数の推移等）
- （3）疾病等の発生状況のまとめ
- （4）主要評価項目および副次評価項目のデータ解析および結果

また、当初の統計的な解析計画からの変更が発生した場合には、その変更内容等を総括報告書に記載する。

26.2 総括報告書の届出

- 1) 研究代表医師は、総括報告書およびその概要を作成したときは、認定臨床研究審査委員会に意見を聴き、遅滞なく実施医療機関の管理者に提出するとともに他の実施医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報提供を受けた研究責任医師は提供を受けた情報を当該実施医療機関の管理者に報告する。
- 2) 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会が総括報告書およびその概要に関する意見を述べた日から起算して1ヶ月以内に、総括報告書の概要を厚生労働大臣に以下の書類を添えて届け出る。
 - ・最新版の研究計画書（説明文書および同意文書を含む）
 - ・統計解析計画書

- 3) 研究代表医師は、総括報告書の概要を厚生労働大臣に提出し、jRCTで公表した時は、実施医療機関の管理者に報告するとともに他の実施医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報提供を受けた研究責任医師は提供を受けた情報を当該実施医療機関の管理者に報告する。

27. 参考資料・引用文献

- 1) 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委員会. 排尿に関する疫学的研究. 日排尿機能会誌2003; 14: 266 – 277
- 2) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第3版] . リッチヒルメディカル, 2022
- 3) Tanaka Y, Tanuma Y, Masumori N. Long-term prospective study of the persistence of solifenacin succinate in previously untreated Japanese female patients with overactive bladder. *Int J Urol* 2016; 23:866-872
- 4) Sahai A, Belal M, Hamid R et al. Shifting the treatment paradigm in idiopathic overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e13847
- 5) Abrams P, Kelleher C, Staskin D et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony) . *Eur Urol* 2015; 67: 577 – 588
- 6) Herschorn S, Chapple CR, Abrams P et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study) . *BJU Int* 2017; 120: 562 – 575
- 7) Drake MJ, Chapple C, Esen AA et al; BESIDE study investigators. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: a randomised double-blind multicentre phase 3B study (BESIDE) . *Eur Urol* 2016; 70: 136 – 145
- 8) Gratzke C, van Maanen R, Chapple C et al. Long-term safety and efficacy of mirabegron and solifenacin in combination compared with monotherapy in patients with overactive bladder: a randomised, multicenter phase 3 study (SYNERGY II) . *Eur Urol* 2018; 74: 501– 509
- 9) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y et al. Safety and efficacy of mirabegron as ‘add-on’ therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study) . *BJU Int* 2015; 116: 612 – 622
- 10) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y et al. Long-term safety and efficacy of antimuscarinic add-on therapy in patients with overactive bladder who had a suboptimal response to mirabegron monotherapy: a multicenter, randomized study in

- Japan (MILAI II study) . Int J Urol 2019; 26: 342 – 352
- 11) Mitcheson HD, Samanta S, Muldowney K et al. Vibegron (RVT-901/MK-4618/KRP-114V) administered once daily as monotherapy or concomitantly with tolterodine in patients with an overactive bladder: a multicenter, phase IIb, randomized, double-blind, controlled trial. Eur Urol 2019; 75: 274 – 282
 - 12) Yoshida M, Kakizaki H, Takahashi S et al. Long-term safety and efficacy of the novel β 3-adrenoreceptor agonist vibegron in Japanese patients with overactive bladder: a phase III prospective study. Int J Urol 2018; 25: 668 – 675
 - 13) Tachikawa K, Kyoda Y, Fukuta F et al. Efficacy of vibegron in patients with overactive bladder: multicenter prospective study of real-world clinical practice in Japan, SCCOP study 19-01. Low Urin Tract Symptoms 2022; 14: 109 – 116

【付録 1】 排尿日誌

<https://med.kissei.co.jp/dst01/pdf/MM006.pdf>

- この排尿日誌では、就寝時から翌日の就寝前までを1日分として記録します。
- 休日などを利用して、連続する日付で排尿状態を記録してください。
- 連日が難しい場合でも、次の受診までに医師の指示に従って記録してください。

500mLくらいの取っ手付きの市販の計量カップや目盛り付きプラスチック製コップなどで尿を測り、時刻と量を記入してください。

53

【付録2】 過活動膀胱症状スコア（OABSS）質問票

過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score; OABSS)

以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか。この1週間のあなたの状態にもっとも近いものを、ひとつだけ選んで、点数の数字を○で囲んで下さい。

質 問	症 状	点数	頻 度
1	朝起きた時から寝るまでに、何回くらい尿をしましたか	0	7回以下
		1	8～14回
		2	15回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか	0	0回
		1	1回
		2	2回
		3	3回以上
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
		5	1日5回以上
4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
		5	1日5回以上
合計点数		点	

過活動膀胱の診断基準

尿意切迫感スコア（質問3）が2点以上かつOABSS合計スコアが3点以上

過活動膀胱の重症度判定

OABSS合計スコア 軽症 : 5点以下
 中等症 : 6～11点
 重症 : 12点以上

※あくまで指標ですので、点数に関わらず症状のある方は受診してください。

【付録 3】 国際前立腺症状スコア（IPSS）・QOL 質問票

国際前立腺症状スコア（I-PSS）・QOL スコアシート

前立腺肥大症の進行状況は、国際前立腺症状スコア（I-PSS：International prostate symptom score）と QOL（Quality of Life）スコアという質問票を用いてチェックすることができます。

国際前立腺症状スコア（I-PSS）

どれくらいの割合で次のような 症状がありましたか	全く ない	5 回に 1 回の 割合より 少ない	2 回に 1 回の 割合より 少ない	2 回に 1 回の 割合 くらい	2 回に 1 回の 割合より 多い	ほとんど いつも
この1か月の間に、尿をしたあとに まだ尿が残っている感じがありましたか	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点
この1か月の間に、尿をしてから2時間以内に もう一度しなくてはならないことがありましたか	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点
この1か月の間に、尿をしている間に尿が 何度もとぎれることがありましたか	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点
この1か月の間に、尿を我慢するのが 難しいことがありましたか	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点
この1か月の間に、尿の勢いが弱いことが ありましたか	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点
この1か月の間に、尿をし始めるためにおなかに 力を入れることがありましたか	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点
この1か月の間に、夜寝てから朝起きるまでに、 ふつう何回尿をするために起きましたか	0 回	1 回	2 回	3 回	4 回	5 回以上
	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点

あなたの合計点は です。

QOL スコア

	とても 満足	満足	ほぼ 満足	なんとも いえない	やや 不満	いやだ	とても いやだ
現在の尿の状態がこのまま変わらずに 続けとしたり、どう思いますか	0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点	6 点

あなたの合計点は です。

【付録 4】 国際失禁会議尿失禁質問票短縮版（ICIQ-SF）質問票

（女性下部尿路症状診療ガイドライン〔第 2 版〕より引用）

1. どれくらいの頻度で尿が漏れますか？（ひとつの□をチェック）

- | | |
|---|-----|
| ☐ なし | [0] |
| ☐ おおよそ 1 週間に 1 回あるいはそれ以下 | [1] |
| ☐ 1 週間に 2～3 回 | [2] |
| ☐ おおよそ 1 日に 1 回 | [3] |
| ☐ 1 日に数回 | [4] |
| ☐ 常に | [5] |

2. あなたはどれくらいの量の尿漏れがあると思いますか？ （あてものを使う使わないにかかわらず、通常はどれくらいの尿漏れがありますか？）

- | | |
|------------------------------|-----|
| ☐ なし | [0] |
| ☐ 少量 | [2] |
| ☐ 中等量 | [4] |
| ☐ 多量 | [6] |

3. 全体として、あなたの毎日の生活は尿漏れのためにどれくらいそなわれていますか？

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
まったくない											非常に

4. どんな時に尿が漏れますか？（あなたにあてはまるものすべてをチェックして下さい）

- ☐ なし：尿漏れはない
- ☐ トイレにたどりつく前に漏れる
- ☐ 咳やくしゃみをした時に漏れる
- ☐ 眠っている間に漏れる
- ☐ 体を動かしている時や運動している時に漏れる
- ☐ 排尿を終えて服を着た時に漏れる
- ☐ 理由がわからずに漏れる
- ☐ 常に漏れている

2001 年第 2 回 International Consultation on Incontinence にて作成、推奨された尿失禁の症状・QOL 質問票。尿失禁における自覚症状・QOL 評価質問票として、質問 1～3 までの点数を合計して、0～21 点で評価する。点数が高いほど重症となる。