



β₃ 受容体作動薬ベオーバ®の 早期の臨床効果の検討

中村病院泌尿器科

酒本貞昭／松原孝典／高橋美香

1. はじめに

国内において過活動膀胱（以下 OAB と略す）の患者は多く、外来患者の多数を占めてきている。OAB は患者の QOL を著しく悪化させるが、特に高齢者での夜間の頻回の排尿は転倒などの事故に繋がり、生命予後にまで影響する。

OAB の治療では、これまで抗コリン薬が一般的に使われていたが、本薬はパーキンソン病、閉塞隅角緑内障などを併病している患者では使いづらく、また認知症を助長することが指摘されるなど、高齢者には好ましくないとされている¹⁾。

近年、新しい作用の OAB 治療薬として β₃ 受容体作動薬が登場しており、2018 年 11 月に発売されたビベクロン（商品名：ベオーバ®、以下ベオーバと記す）は日本国内で 2 品目となる β₃ 受容体作動薬であり、添付文書²⁾ 上の制限が少なく、薬物相互作用が少ない点が特徴とされている。

ベオーバは新薬として発売後 1 年間は 2 週間の処方制限があるが（2019 年 12 月から長期処方可能）、患者は頻回の来院を望まないことから、この 2 週間の期間で効果が発現することが期待され、仮にこの 2 週間での効果が認められない場合には、他の薬剤への変更を求められることも生じ得る。現状では OAB 治療薬の種類は限られており、2 週間での処方変更はそれ以降の長期の治療に影響を与えかねない。また、添付文書上は 4 週間ごとの成績しか記載されていないことから、本研究では、当院におけるベオーバ投与後 2 週間の早期効果の検討を行った。

表 1 患者背景

年 齢 (歳)*	77.07 ± 9.89	
患 者 数 (例)	男 性	20
	女 性	23
	合 計	43
合併症あり (例)	18 (41.86%)	
併用薬あり (例)	18 (41.86%)	
IPSS*	16.12 ± 5.90	
QOL*	5.35 ± 0.52	
OABSS*	11.16 ± 4.48	
夜間排尿回数 (回)*	3.51 ± 1.43	
OAB Wet (例)	29 (67.44%)	

*: 平均値 ± 標準偏差

表 2 合併症および併用薬

合 併 症 (件数)	BPH	9
	間質性膀胱炎	3
	パーキンソン	1
	精神病	2
	腹圧性尿失禁	1
	慢性膀胱炎	1
	緑内障	1
	心房細動	1
	統合失調症	1
	合 計	20
併 用 薬 (件数)	ウリトス®	13
	バップフォー®	3
	トビエース®	1
	ハルナール®	1
	ユリーフ®	2
	ナフトピジル®	3
	ザルディア®	3
	合 計	24

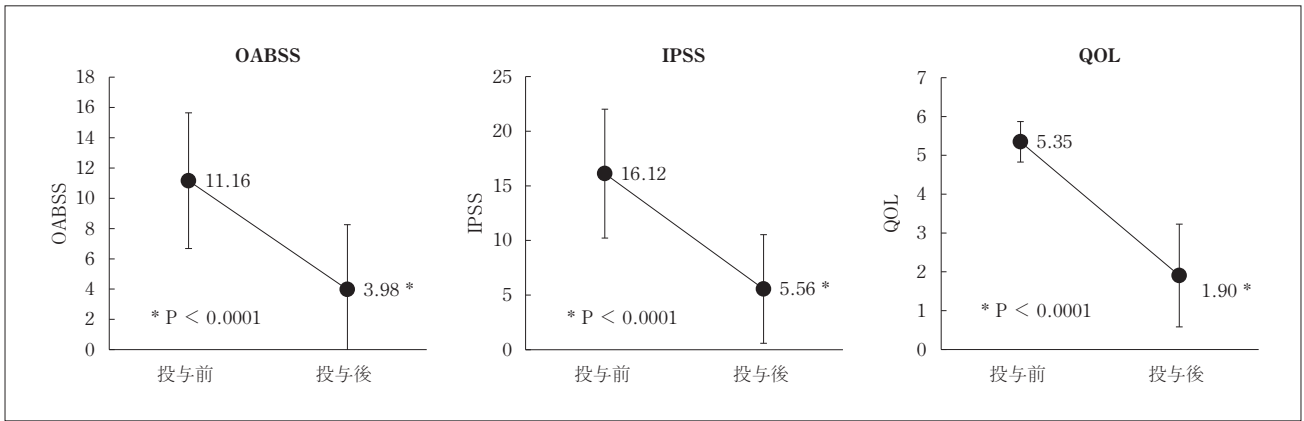


図1 投与前後のOABSS, IPSS および IPSS QOL

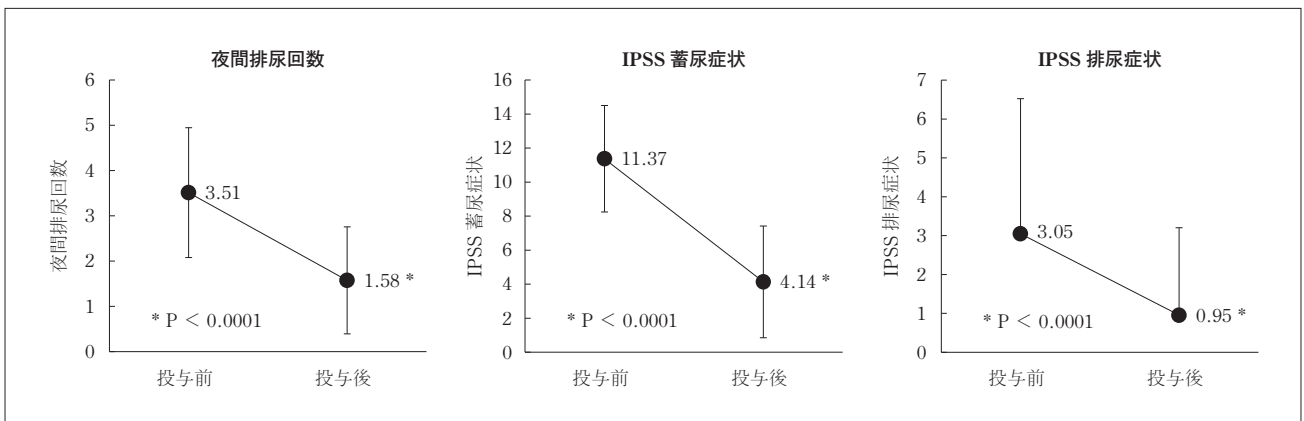


図2 投与前後の夜間排尿回数, IPSS 蓄尿症状スコアおよび IPSS 排尿症状スコア

2. 方 法

2018年11月27日から2019年7月3日まで当院を受診した男女のOAB患者を対象にした。検討に際しては2週間の処方しかできない旨の説明をし、同意を得た患者のみを対象にした。患者にはベオーバ50 mgを1日1回2週間服用させた。投与前後に過活動膀胱スコア(OABSS)および国際前立腺症状スコア(IPSS)で評価を行い、その変化量を評価した。結果は、平均 ± 標準偏差で表した。有意差検定には、Paired t-testを用い、 $P < 0.001$ を有意とした。

3. 結 果

対象患者は43名(男性20名, 女性23名)であった。平均年齢は 77.07 ± 9.89 歳であった。患者背景(合併症, 服薬履歴)は表1に示した。評価期間中、ベオーバ以外のOAB薬を服用した患者

は39.53%(17例/43例)であり、併用薬剤は表2に示した。

ベオーバ投与前のOABSS, IPSSおよびIPSS-QOLはそれぞれ 11.16 ± 4.48 , 16.12 ± 5.90 , および 5.35 ± 0.52 であった。OAB質問4より得られたOAB-WET率は67.44%であった。IPSS質問7より得られた夜間排尿回数は 3.51 ± 1.43 回であった。

ベオーバの2週間投与によりOABSS, IPSSおよびIPSS-QOLは、それぞれ-7.19, -10.56および-3.45減少した(図1)。これらの変化は、Paired t-testですべて有意であった。OABSSの臨床的に意義のある変化量は-3点³⁾と報告されており、-3点以上の減少を示した患者は全体の86.05%(37/43例)であった。OAB-Wet患者で尿失禁が0回となった患者は82.76%(24/29例)であった。夜間排尿回数は-1.90回減少し有意であった。IPSSを蓄尿スコア(質問2, 4, 7)と排尿スコア(質問3, 5, 6)に分け、それぞれに対する効果を

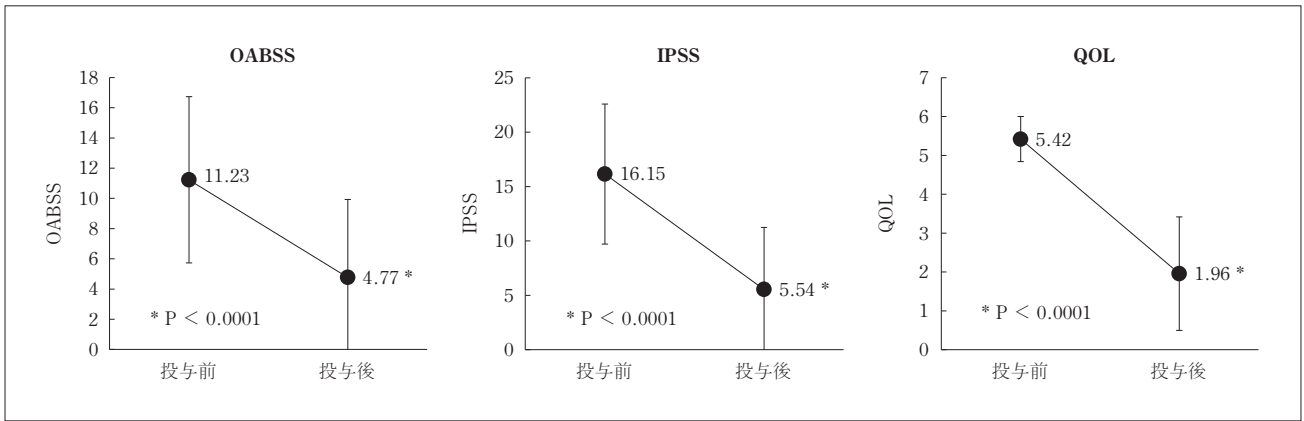


図3 ベオーバ®単独療法による投与前後のOABSS, IPSS および IPSS QOL

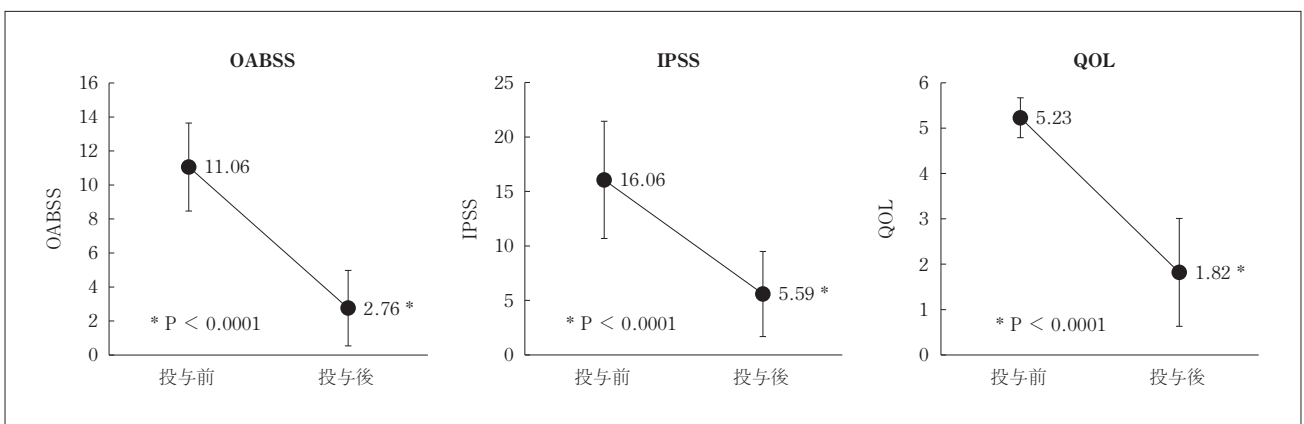


図4 抗コリン薬併用による投与前後のOABSS, IPSS および IPSS QOL

検討した結果、ベオーバはいずれのスコアも有意に減少した(図2)。

今回は他のOAB治療薬を併用した患者が多いため、ベオーバ単独投与の患者(26例)のみでも同様な検討を行った。その結果OABSS, IPSS および IPS-QOL の変化量はほぼ同等であった(図3)。また投与前に抗コリン薬を投与している患者(17例)にベオーバ上乗せ効果を期待して投与したが、OABSS, IPSS および IPSS-QOL の変化量は総合評価、単独症例と同様の効果を示した(図4)。

有害事象は5例あり、その内訳は表3に示した。そのうち中止例は不整脈1例と便秘の1例であった。ベオーバ単独投与の患者で認められた有害事象は不整脈1例と眠気の1例であった。

4. 考 察

現在当院では、OAB患者に対しては抗コリン薬をファーストチョイスとして使用しているが、様々

表3 有害事象

有害事象	例数	服薬
口渇感	1	継続
不整脈	1	中止
便秘	2	1例中止
眠気	1	継続
合計	5	

な要因〔パーキンソン病(慎重投与)、閉塞隅角緑内障(使用禁忌)、抗コリン薬特有の喉の渇き、便秘など〕により、抗コリン薬が使用できない患者もいる。また、OAB患者の治療は長期にわたるため、同一薬剤を継続投与した場合、効果が長期間持続しないことも少なくなく、薬剤の変更が必要とされることも多い。近年、新しい作用のOAB治療薬としてβ₃受容体作動薬が登場したが、本薬は国内ではこれまで1種類しか上市されておらず、これを含めてもOAB治療薬には数に限りがあったことから、

新たな β_3 受容体作動薬の登場が待ち望まれていた。今回検討を行ったベオーバは、 β_3 受容体作動薬としては国内2番目の薬剤である。筆者は治験段階で本薬に触れる機会を得ており、そこでの良好な成績から、臨床使用の実現を期待していた。

OAB 診療においては、患者は治療効果の即時性を望んでいる。しかしながら、ベオーバの治験においては1カ月単位でしか評価がされていない。そこで、発売後1年間は2週間しか処方できないという制限を利用して、今回、ベオーバの早期(2週間)の効果について検討した。

その結果、2週間の短期間において、ベオーバは OABSS, IPSS および IPSS-QOL を著明に改善した。OABSS - 3点以上の減少を示した患者は全体の86.05%であり、9割近い患者が効果を実感していると考えられた。また、2週間で82.6%の OAB-Wet 患者が完治(失禁なし)に至ったことは、即効性が期待される OAB 診療における選択肢として、ベオーバの優位性を示唆するものと考えられた。

ベオーバは Ph3 試験⁴⁾において夜間頻尿を有意に減少することが報告されているが、本研究においても夜間頻尿を約2回減少させており、既報を支持する結果が示された。また、今回の検討では、IPSS の結果から蓄尿症状のみではなく排尿症状にも効果があることも示唆された。

安全性に関しては、有害事象として口渇感(1例)、不整脈(1例)、便秘(2例)および眠気(1例)が認められた。ただし、中止に至った症例は2例のみであり、重篤な有害事象は認められなかった。ただし、不整脈がベオーバ単独例症例で認められており、因果関係を否定することはできなかった。治験段階では心循環系に対する影響は認められていないが、 β 系の心循環系への影響は皆無ではないため、今後注意する必要があると考えられた。

以上のように、ベオーバは短期間で効果を示したことから、患者の多くも本剤の有用性を自覚してお

り、2週間の処方期間終了後も、頻回の来院をいとわず、継続投与を望む者がほとんどであった。なお、本研究と同様なベオーバの印象は2019年度の第26回日本排尿機能学会で報告されており⁵⁾、医学系配信ネット M3 等のウェブ上でも、医師からの同様の意見が散見される。

今回の臨床研究は、外来での煩雑な中で行われたものであり、排尿記録も得られていないことから、今後さらなる検討が必要と思われる。また、あくまでも実臨床の流れに沿った検討であり、プラセボ、陽性対照薬との比較試験ではないため、これも今後の検討課題と思われる。

5. 結 語

ベオーバの短期間(2週間)投与の効果についての検討を行った。OABSS, IPSS および IPSS-QOL において、ベオーバ単独投与群、抗コリン薬使用上乘せ群、全体効果において有意な臨床効果がみられ、OAB-Wet 患者の82.6%を完治させた。夜間頻尿に対しても効果がみられた。

以上よりベオーバは臨床の現場において早期の治療効果が期待できる薬剤であると思われた。

6. 引用文献

- 1) 日本排尿機能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2版。リッチヒルメディカル株式会社，東京，2015.
- 2) 杏林製薬製作：ベオーバパンフレット。(2018年11月改定版)
- 3) Gotoh M, Homma Y, Yokoyama O, et al: Responsiveness and minimal clinically important change in overactive bladder symptom score. *Urology* **78**: 768-773, 2011.
- 4) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, et al: 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* **73**: 783-790, 2018.
- 5) 第26回日本排尿機能学会，東京，セクション口演 24 OAB 3

The Effects of 2 Weeks Short-Term Administration of Vibegron (Beova[®]) on OAB Patients

Sadaaki SAKAMOTO/Takanori MATSUBARA/Mika TAKAHASHI

Department of Urology, Beppu Nakamura Hospital

Summary

The effects of 2 weeks short-term administration of Vibegron (Beova[®]), a novel beta 3 agonist, were investigated in 43 Japanese patients with overactive bladder (OAB). After Vibegron administration, OAB symptom score (OABSS), international prostate symptom score (IPSS) and IPSS-QOL score showed significant improvements in Vibegron alone subgroup, antimuscarinics combination subgroup and all patients. In addition, 82.6% of OAB-Wet patients were completely cured and nocturia was significantly improved. From these results, it is suggested that Vibegron shows early therapeutic effects in clinical practice.

Key Words: Over Active Bladder (OAB), Vibegron
