

正本

格 號：  
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號  
傳 真：  
聯絡人及電話：黃小姐 0227877421  
電子郵件信箱：

10480

台北市中山區民生東路三段10號5樓

受文者：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

發文日期：中華民國109年8月26日  
發文字號：衛授食字第1096007124號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本及資料專屬期及國內外臨床試驗資料表各一份

主旨：貴公司申請「貝坦利持續性藥效錠25毫克(Betmiga Prolonged-release Tablets 25mg)」(衛部藥輸字第026217號)適應症、用法用量及仿單變更一案(案號：1096007124)，本部同意，請於109年11月22日前持本通知來部辦理領證手續，逾期視同自願放棄，請查照。

說明：

一、復貴公司109年3月10日藥事開發109字第0053號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：

(一)適應症：「單一治療：治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。與草毒鹼性拮抗劑併用：與草毒鹼性拮抗劑solifenacin succinate併用可用於治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。」

(二)用法用量及仿單變更：詳如附件。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，貴公司得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、本案適用藥事法第40條之3規定，給予資料專屬期間自核准日起共5年。

五、請備齊下列資料辦理領證手續：申請人私章及公司行號圖章。【請於本函用印，無須攜帶至本部】

六、對上述內容如有疑義，請與承辦人唐佩妤聯絡，電話：02-8170-6000#519，電子郵件信箱：pytang826@cde.org.tw。

正本：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中

正本

檔 號：  
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號  
傳 真：  
聯絡人及電話：黃小姐 0227877421  
電子郵件信箱：

10480

台北市中山區民生東路三段10號5樓

受文者：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

發文日期：中華民國109年8月26日  
發文字號：衛授食字第1096007125號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本及資料專屬期及國內外臨床試驗資料表各一份

主旨：貴公司申請「貝坦利持續性藥效錠50毫克(Betmiga Prolonged-release Tablets 50mg)」(衛部藥輸字第026216號)適應症、用法用量及仿單變更一案(案號：1096007125)，本部同意，請於109年11月22日前持本通知來部辦理領證手續，逾期視同自願放棄，請查照。

說明：

一、復貴公司109年3月10日藥事開發109字第0054號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：

(一)適應症：「單一治療：治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。與草毒鹼性拮抗劑併用：與草毒鹼性拮抗劑solifenacin succinate併用可用於治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。」

(二)用法用量及仿單變更：詳如附件。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，貴公司得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、本案適用藥事法第40條之3規定，給予資料專屬期間自核准日起共5年。

五、請備齊下列資料辦理領證手續：申請人私章及公司行號圖章。【請於本函用印，無須攜帶至本部】

六、對上述內容如有疑義，請與承辦人唐佩妤聯絡，電話：02-8170-6000#519，電子郵件信箱：pytang826@cde.org.tw。

正本：台灣安斯泰來製藥股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中

貝坦利持續性藥效錠 25 毫克, 50 毫克仿單內容變更比較表

原	新
<b>適應症</b> 治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。	<b>適應症</b> <b>單一治療</b> 治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。 <b>與蕁毒鹼性拮抗劑併用</b> 與蕁毒鹼性拮抗劑 solifenacin succinate 併用可用於治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。
<b>用法用量</b> Betmiga 的建議起始劑量為 25 mg 一天一次，可隨餐或空腹服用。25 mg 可在八週內出現療效，可根據病人之療效和耐受性增加劑量至 50 mg 一天一次。[參閱臨床研究] Betmiga 應以水整粒吞服，不可嚼碎、切割或碾碎。	<b>用法用量</b> <b>單一治療</b> Betmiga 的建議起始劑量為 25 mg 一天一次，可隨餐或空腹服用。25 mg 可在八週內出現療效。可根據病人之療效和耐受性增加劑量至 50 mg 一天一次。[參閱臨床研究] Betmiga 應以水整粒吞服，不可嚼碎、切割或碾碎。  <b>與蕁毒鹼性拮抗劑 Solifenacin Succinate 併用</b> 併用治療的建議起始劑量為 Betmiga 25 mg 一天一次和 solifenacin succinate 5 mg 一天一次。在 4 至 8 週後，可根據病人之療效和耐受性將 Betmiga 劑量增至 50 mg 一天一次 [參閱臨床研究]。 Betmiga 和 solifenacin succinate 可隨餐或空腹服用。
<b>警語及注意事項</b> <b>膀胱出口阻塞和正在使用蕁毒鹼性拮抗劑(Muscarinic Antagonist)藥物治療膀胱過動症病人的尿滯留</b> 在 mirabegron 上市後的經驗，服用 Betmiga 的病人中，曾通報膀胱出口阻塞的病人和正在使用蕁毒鹼性拮抗劑治療膀胱過動症的病人發生尿滯留。	<b>警語及注意事項</b> <b>膀胱出口阻塞和正在使用蕁毒鹼性拮抗劑(Muscarinic Antagonist)藥物治療膀胱過動症病人的尿滯留</b> 服用 Betmiga 的病人中，曾通報膀胱出口阻塞的病人和正在使用蕁毒鹼性拮抗劑治療膀胱過動症的病人發生尿滯留。
<b>臨床試驗經驗</b> 表 3 列出為試驗 5、6 和 7 所通報的所有不良事件中，以一天一次 Betmiga 25 mg 或 50 mg 與 solifenacin succinate 5 mg 併用治療長達 12 週，有 ≥ 1% 病人發生，且發生率大於安慰劑組和與併用治療中相	<b>臨床試驗經驗</b> 表 3 列出試驗 5、6 和 7 所通報的所有不良事件中，以一天一次 Betmiga 25 mg 或 50 mg 與 solifenacin succinate 5 mg 併用治療長達 12 週，有 ≥ 1% 病人發生，且發生率大於安慰劑組和與併用治療中相同劑量的

同劑量的 mirabegron 或 solifenacin succinate 對照物組的不良反應。	mirabegron 或 solifenacin succinate 對照物組的不良反應。
表 4 列出為試驗 8 所通報的所有不良事件中，以一天一次 Betmiga 50 mg 與 solifenacin succinate 5 mg 併用治療長達 52 週，發生率大於對照物組且 ≥ 2% 的病人發生的不良反應。	表 4 列出試驗 8 所通報的所有不良事件中，以一天一次 Betmiga 50 mg 與 solifenacin succinate 5 mg 併用治療長達 52 週，發生率大於對照物組且 ≥ 2% 的病人發生的不良反應。
<b>藥物交互作用</b> 曾進行藥物交互作用研究以調查併用藥物對 mirabegron 藥物動力學的影響和 mirabegron 對併用藥物藥物動力學的影響 (如 ketoconazole、rifampin、solifenacin、tamsulosin 和口服避孕藥) [參閱臨床藥理學]。	<b>藥物交互作用</b> 曾進行藥物交互作用研究以調查併用藥物對 mirabegron 藥物動力學的影響和 mirabegron 對併用藥物藥物動力學的影響 (如 ketoconazole、rifampin、solifenacin succinate、tamsulosin 和口服避孕藥) [參閱臨床藥理學]。
<b>臨床藥理學</b> <b>對血壓的影響</b> 無	<b>臨床藥理學</b> <b>對血壓的影響</b> 一項為期 12 週、雙盲、安慰劑對照的安全性及療效試驗 (試驗 6) 裡，在接受 Betmiga 25 mg 或 50 mg 一天一次併用 solifenacin succinate 5 mg 的膀胱過動症病人中，相較於安慰劑，Betmiga 或 solifenacin succinate 單一治療，藉由 24 小時動態血壓監測 (ABPM) 評估的 24 小時平均 SBP/DBP 無明顯差異。與安慰劑相比，併用治療在 24 小時平均 SBP/DBP 觀察到了相似的頻繁變化頻率。
<b>藥物動力學</b> <b>特殊族群</b> <b>老年病人</b> 老年受試者 (≥ 65 歲) 口服重複劑量後，mirabegron 的 C <sub>max</sub> 和 AUC 與較年輕的受試者 (18 至 45 歲) 相似。	<b>藥物動力學</b> <b>特殊族群</b> <b>老年病人</b> 老年受試者 (≥ 65 歲) 口服重複劑量後，mirabegron 的 C <sub>max</sub> 和 AUC 與較年輕的受試者 (18 至 45 歲) 相似 [參閱特殊族群使用]。
<b>藥物交互作用研究</b> <b>體內試驗</b> 無	<b>藥物交互作用研究</b> <b>體內試驗</b> 在多次同時給予 mirabegron 和 solifenacin succinate 劑量後，研究同時服用 digoxin 和 tamsulosin 對藥物動力學的影響。同時給予 0.25 mg digoxin 和 5 mg solifenacin succinate 和 50 mg mirabegron 之組合，使 digoxin 的

	<p>AUC<sub>120</sub> 和 C<sub>max</sub> 分別增加約 10% 和 14%。而同時投予 0.4 mg tamsulosin 和 5 mg solifenacin succinate 及 50 mg mirabegron 之組合，使 tamsulosin 的 AUC<sub>120</sub> 和 C<sub>max</sub> 分別增加 47.5% 和 54.3%。觀察到的 tamsulosin 藥物動力學變化與細胞色素 P450 抑制一致，如單獨與 mirabegron 同時給藥所顯示的。</p>
<p><b>圖 1：併用藥物對 Betmiga 暴露量的影響和劑量調整</b></p> <p>(1) 雖然與 solifenacin 或 tamsulosin 併用時，因不產生藥動學上的交互作用而無須調整劑量，但對使用抗膽鹼藥物治療膀胱過動症的病人和有臨床顯著的膀胱出口阻塞的病人，因有尿滯留的風險，應謹慎給予 Betmiga [參閱警語及注意事項]。</p>	<p><b>圖 1：併用藥物對 Betmiga 暴露量的影響和劑量調整</b></p> <p>(1) 雖然與 solifenacin succinate 或 tamsulosin 併用時，因不產生藥動學上的交互作用而無須調整劑量，但對使用抗膽鹼性拮抗劑治療膀胱過動症的病人和有臨床顯著的膀胱出口阻塞的病人，因有尿滯留的風險，應謹慎給予 Betmiga [參閱警語及注意事項]。</p>
<p><b>圖 2：Betmiga 對併用藥物暴露量的影響</b></p> <p>(2) 對正開始併用 mirabegron 和 digoxin 的病人，起初應處方最低劑量的 digoxin。監測血清 digoxin 濃度和漸進式調整 digoxin 劑量以得到理想臨床效果[參閱藥物交互作用]。</p> <p>(3) 給予單一劑量 25 mg warfarin 的消旋物（R-warfarin 和 S-warfarin 的混合物），依此單一劑量試驗，mirabegron 對 warfarin 藥效學療效指標如 INR 和凝血酶原時間無影響。但是，mirabegron 對重覆劑量 warfarin 和對 warfarin 藥效學療效指標如 INR 和凝血酶原時間未充分研究[參閱藥物交互作用]。</p> <p>(4) 雖然與 solifenacin 或 tamsulosin 併用時，因不產生藥動學上的交互作用而無須調整劑量，但對使用抗膽鹼藥物治療膀胱過動症和膀胱出口阻塞的病人，因有尿滯留的風險，應謹慎給予 Betmiga [參閱警語及注意事項]。</p>	<p><b>圖 2：Betmiga 對併用藥物暴露量的影響</b></p> <p>(2) 對正開始併用 mirabegron 和 digoxin 的病人，起初應處方最低劑量的 digoxin。監測血清 digoxin 濃度和漸進式調整 digoxin 劑量以得到理想臨床效果[參閱藥物交互作用]。當 digoxin 與 mirabegron 和 solifenacin succinate 同時給藥時，應遵循相同的 digoxin 劑量調整方法。</p> <p>(3) 給予單一劑量 25 mg warfarin 的消旋物（R-warfarin 和 S-warfarin 的混合物），依此單一劑量試驗，mirabegron 對 warfarin 藥效學療效指標如 INR 和凝血酶原時間無影響。但是，mirabegron 對重覆劑量 warfarin 和對 warfarin 藥效學療效指標如 INR 和凝血酶原時間未充分研究[參閱藥物交互作用]。</p> <p>(4) 雖然與 solifenacin succinate 或 tamsulosin 併用時，因不產生藥動學上的交互作用而無須調整劑量，但對使用抗膽鹼性拮抗劑治療膀胱過動症和膀胱出口阻塞的病人，因有尿滯留的風險，應謹慎給予 Betmiga [參閱警語及注意事項]。</p>
<p><b>非臨床毒理學</b></p> <p><b>致癌性</b></p> <p>在長期致癌性研究，大鼠和小鼠口服 mirabegron 兩年，雄性大鼠給予 0、</p>	<p><b>非臨床毒理學</b></p> <p><b>致癌性</b></p> <p>在長期致癌性研究，大鼠和小鼠口服 mirabegron 兩年，雄性大鼠給予 0、12.5、25 或 50 mg/kg/day，而雌</p>

<p>12.5、25 或 50 mg/kg/day，而雌性大鼠與雄性和雌性小鼠都給予 0、25、50 或 100 mg/kg/day。與人類在 50 mg 劑量下之全身暴露量相比，常在大鼠全身暴露量（AUC）高於人類的 38-45 倍和小鼠高於人類的 21-38 倍時，mirabegron 顯示無潛在致癌性。</p>	<p>性大鼠與雄性和雌性小鼠都給予 0、25、50 或 100 mg/kg/day。與人類在 50 mg 劑量下之全身暴露量相比，常在大鼠全身暴露量（AUC）高於人類的 38-45 倍和小鼠高於人類的 21-38 倍時，mirabegron 顯示無潛在致癌性。</p>
<p><b>臨床研究</b></p> <p>在 3 個為期 12 週的雙盲、隨機、安慰劑對照、平行的多中心臨床試驗，對有急性尿失禁、急尿和頻尿症狀之膀胱過動症病人評估 Betmiga（試驗 1、2 和 3），納入標準為病人有膀胱過動症的症狀至少 3 個月，每天至少排尿 8 次，和 3 天期間至少 3 次急尿，有或無尿失禁。病人大多數是白人（94%）和女性（72%）平均年齡 59 歲（範圍 18-95 歲）。納入族群中包括未曾接受抗膽鹼藥物治療的膀胱過動症病人（48%）和曾接受抗膽鹼藥物治療的膀胱過動症病人（52%）。</p> <p>在試驗 1 中，病人被隨機分配以安慰劑、Betmiga 50 mg、Betmiga 100 mg 或一個活性對照治療一天一次。在試驗 2 中，病人被隨機分配以安慰劑、Betmiga 50 mg 或 Betmiga 100 mg 治療一天一次。在試驗 3 中，病人被隨機分配以安慰劑、Betmiga 25 mg 或 Betmiga 50 mg 治療一天一次。</p> <p>3 個試驗之共同主要療效指標，是依據 3 天的排尿日記評估(1)每 24 小時之平均尿失禁發生次數，從基礎值至治療結束（12 週）的變化，以及(2)每 24 小時平均排尿次數，從基礎值至治療結束（12 週）的變化。一個重要的次要療效指標是每次排尿的平均排尿量從基礎值至治療結束（12 週）的變化。</p>	<p><b>臨床研究</b></p> <p><b>單一治療</b></p> <p>在 3 個為期 12 週的雙盲、隨機、安慰劑對照、平行的多中心臨床試驗，對有急性尿失禁、急尿和頻尿症狀之膀胱過動症病人評估 Betmiga（試驗 1、2 和 3），納入標準為病人有膀胱過動症的症狀至少 3 個月，每天至少 8 次排尿，和 3 天期間至少 3 次急尿，有或無尿失禁。病人大多數是白人（94%）和女性（72%）平均年齡 59 歲（範圍 18-95 歲）。納入族群中包括未曾接受抗膽鹼性拮抗劑治療的膀胱過動症病人（48%）和曾接受抗膽鹼性拮抗劑治療的膀胱過動症病人（52%）。</p> <p>在試驗 1 (NCT00689104) 中，病人被隨機分配以安慰劑、Betmiga 50 mg、Betmiga 100 mg 或一個活性對照治療一天一次。在試驗 2 (NCT00662909) 中，病人被隨機分配以安慰劑、Betmiga 50 mg 或 Betmiga 100 mg 治療一天一次。在試驗 3 (NCT00912961) 中，病人被隨機分配以安慰劑、Betmiga 25 mg 或 Betmiga 50 mg 治療一天一次。</p> <p>3 個試驗之共同主要療效指標為依據 3 天的排尿日記評估：(1) 每 24 小時之平均尿失禁發生次數，從基礎值至治療結束（12 週）的變化，以及 (2) 每 24 小時平均排尿次數，從基礎值至治療結束（12 週）的變化。一個重要的次要療效指標為每次排尿的平均排尿量從基礎值至治療結束（12 週）的變化。</p>

表 5 列出為試驗 1、2 和 3 之共同主要療效指標和每次排尿的平均排尿量的結果。

表 5：在試驗 1、2 和 3 中膀胱過動症病人之尿失禁發生次數、頻尿及每次排尿量之平均基礎值及從基礎值至治療第 12 週之變化的平均值

參數	試驗 1		試驗 2		試驗 3	
	安慰劑	Betmiga 50 mg	安慰劑	Betmiga 50 mg	安慰劑	Betmiga 50 mg
每 24 小時之尿失禁發生次數						
n	251	251	251	251	251	251
基礎值 (平均值)	2.67	2.67	2.72	2.72	2.61	2.61
以基礎值為起點之五至七次	1.1	1.2	1.25	1.3	1.0	1.0
以基礎值為起點之五至七次	2.18	2.18	2.24	2.24	2.1	2.1
以基礎值為起點之五至七次	2.18	2.18	2.24	2.24	2.1	2.1
以基礎值為起點之五至七次	2.18	2.18	2.24	2.24	2.1	2.1
以基礎值為起點之五至七次	2.18	2.18	2.24	2.24	2.1	2.1
每 24 小時之排尿次數						
n	251	251	251	251	251	251
基礎值 (平均值)	12.7	12.7	12.9	12.9	12.7	12.7
以基礎值為起點之五至七次	1.21	1.21	1.2	1.2	1.2	1.2
以基礎值為起點之五至七次	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
以基礎值為起點之五至七次	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
以基礎值為起點之五至七次	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
以基礎值為起點之五至七次	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
以基礎值為起點之五至七次	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
每 24 小時之排尿量						
n	251	251	251	251	251	251
基礎值 (平均值)	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
以基礎值為起點之五至七次	1.21	1.21	1.2	1.2	1.2	1.2
以基礎值為起點之五至七次	10.3	10.3	10.5	10.5	10.3	10.3
以基礎值為起點之五至七次	10.3	10.3	10.5	10.5	10.3	10.3
以基礎值為起點之五至七次	10.3	10.3	10.5	10.5	10.3	10.3
以基礎值為起點之五至七次	10.3	10.3	10.5	10.5	10.3	10.3
以基礎值為起點之五至七次	10.3	10.3	10.5	10.5	10.3	10.3

第 12 週是治療期的最後一次觀察  
 † 每 24 小時的尿失禁次數，分析的族群限於在基礎值時至少有 1 次尿失禁的病人  
 ‡ 以基礎值、性別及地理區域校正的最小平方平均值  
 § p 值在 0.05 的水準，經多重校正後，統計上顯著優於安慰劑

圖 3 至圖 8 顯示試驗 1、2 和 3 中之共同主要療效指標，每 24 小時尿失禁發生次數從基礎值隨時間的變化平均值和每 24 小時排尿次數從基礎值隨時間變化的平均值。

圖

表 5：在試驗 1、2 和 3 中，膀胱過動症病人之尿失禁發生次數、頻尿及每次排尿量之平均基礎值及從基礎值至治療第 12 週之變化的平均值

參數	試驗 1		試驗 2		試驗 3	
	安慰劑	Betmiga 50 mg	安慰劑	Betmiga 50 mg	安慰劑	Betmiga 50 mg
每 24 小時之尿失禁發生次數						
n	251	251	251	251	251	251
基礎值 (平均值)	2.67	2.67	2.72	2.72	2.61	2.61
以基礎值為起點之五至七次	1.1	1.2	1.25	1.3	1.0	1.0
以基礎值為起點之五至七次	2.18	2.18	2.24	2.24	2.1	2.1
以基礎值為起點之五至七次	2.18	2.18	2.24	2.24	2.1	2.1
以基礎值為起點之五至七次	2.18	2.18	2.24	2.24	2.1	2.1
以基礎值為起點之五至七次	2.18	2.18	2.24	2.24	2.1	2.1
以基礎值為起點之五至七次	2.18	2.18	2.24	2.24	2.1	2.1
每 24 小時之排尿次數						
n	251	251	251	251	251	251
基礎值 (平均值)	12.7	12.7	12.9	12.9	12.7	12.7
以基礎值為起點之五至七次	1.21	1.21	1.2	1.2	1.2	1.2
以基礎值為起點之五至七次	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
以基礎值為起點之五至七次	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
以基礎值為起點之五至七次	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
以基礎值為起點之五至七次	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
以基礎值為起點之五至七次	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
每 24 小時之排尿量						
n	251	251	251	251	251	251
基礎值 (平均值)	11.5	11.5	11.7	11.7	11.5	11.5
以基礎值為起點之五至七次	1.21	1.21	1.2	1.2	1.2	1.2
以基礎值為起點之五至七次	10.3	10.3	10.5	10.5	10.3	10.3
以基礎值為起點之五至七次	10.3	10.3	10.5	10.5	10.3	10.3
以基礎值為起點之五至七次	10.3	10.3	10.5	10.5	10.3	10.3
以基礎值為起點之五至七次	10.3	10.3	10.5	10.5	10.3	10.3
以基礎值為起點之五至七次	10.3	10.3	10.5	10.5	10.3	10.3

第 12 週是治療期的最後一次觀察  
 † 每 24 小時的尿失禁次數，分析的族群限於在基礎值時至少有 1 次尿失禁的病人  
 ‡ 以基礎值、性別及地理區域校正的最小平方平均值  
 § p 值在 0.05 的水準，經多重校正後，統計上顯著優於安慰劑

圖 3 至圖 8 顯示試驗 1、2 和 3 中之共同主要療效指標，即每 24 小時尿失禁發生次數從基礎值隨時間的變化平均值，以及每 24 小時排尿次數從基礎值隨時間變化的平均值

## 併用治療

### 併用 Betmiga 與 Solifenacin Succinate

在一項為期 12 週的雙盲、隨機、安慰劑控制、平行的多中心臨床試驗，對有急迫性尿失禁、急迫性頻尿症狀之膀胱過動症病人進行 Betmiga 和 solifenacin succinate 併用的評估。試驗 6 中，全部為病人有膀胱過動症的症狀至少 3 個月，在 7 天期間內均每天至少 8 次排尿和至少 1 次急迫、1 次急迫或 3 次尿失禁。

在試驗 6 (NCT01972841) 中，病人被隨機分配以安慰劑、solifenacin succinate 5 mg、Betmiga 25 mg、Betmiga 50 mg、solifenacin succinate 5 mg 加 Betmiga 25 mg，或 solifenacin succinate 5 mg 加 Betmiga 50 mg 治療，一天一次。

試驗 6 之共同主要療效指標為依據 7 天的排尿日記評估：(1) 每 24 小時之平均尿失禁發生次數，從基線值至治療結束 (12 週) 的變化，以及 (2) 每 24 小時平均排尿次數，從基線值至治療結束 (12 週) 的變化。一個重要的次要療效指標為：每次排尿的平均排尿量，從基線值至治療結束 (12 週) 的變化。

表 6 列出試驗 6 總體病人群體之共同主要療效指標和每次排尿的平均排尿量的結果。

表 6: 在試驗 6 中, 膀胱過動症總體病人群體之尿失禁發生次數、頻尿及每次排尿量之平均基礎值及從基礎值至治療第 12 週\*之變化的平均值

食品	全乳粉	Enzyme 24 mg	Enzyme 24 mg	Solubilization temperature 4 mg	Enzyme 24 mg Solubilization temperature 4 mg	Enzyme 24 mg Solubilization temperature 4 mg
糖 71 种之多(表 1)						
1	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
2	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
3	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
4	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
5	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
6	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
7	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
8	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
9	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
10	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
11	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
12	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
13	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
14	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
15	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
16	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
17	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
18	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
19	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
20	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
21	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
23	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
24	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
25	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
26	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
27	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
28	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
29	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
30	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
31	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
32	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
33	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
34	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
35	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
36	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
37	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
38	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
39	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
40	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
41	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
42	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
43	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
44	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
45	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
46	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
47	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
48	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
49	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
50	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
51	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
52	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
53	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
54	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
55	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
56	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
57	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
58	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
59	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
60	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
61	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
62	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
63	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
64	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
65	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
66	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
67	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
68	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
69	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
70	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
71	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
糖 71 种之多(表 1)						
1	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
2	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
3	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
4	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
5	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
6	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
7	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
8	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
9	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
10	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
11	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
12	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
13	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
14	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
15	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
16	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
17	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
18	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
19	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
20	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
21	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
23	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
24	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
25	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
26	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
27	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
28	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
29	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
30	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
31	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
32	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
33	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
34	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
35	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
36	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
37	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
38	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
39	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
40	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
41	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
42	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
43	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
44	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
45	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
46	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
47	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
48	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
49	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
50	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
51	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
52	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
53	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
54	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
55	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
56	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
57	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
58	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
59	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
60	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
61	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
62	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
63	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
64	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
65	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
66	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
67	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
68	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
69	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
70	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22
71	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22	4.22

[illegible]

圖9和圖10顯示試驗6中24小時內尿液產量、即每24小時尿失禁發生次數從基礎值(BI)起時間的變化。平均值、以及每24小時排尿次數從基礎值起時間的變化平均值。

圖 9：每次就診每 24 小時尿失禁發生次數(FAS)從基礎值變化的平均值 (±SE) - 試驗 6

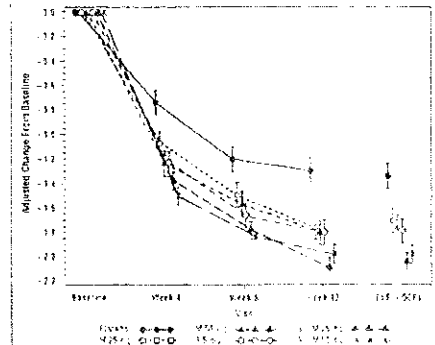
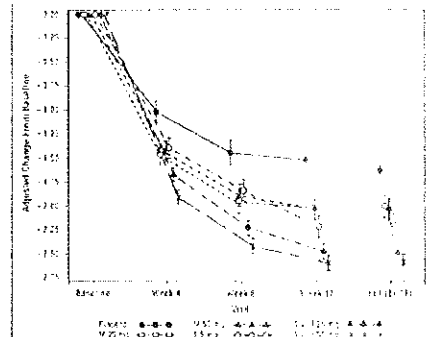


圖 10：每次就診每 24 小時排尿次數(FAS)從基礎值變化的平均值 ( $\pm$ SE) - 試驗 6



### Betmiga 作為 Solifenacin Succinate 的附加療法

在一項為期 12 週的雙盲、隨機、活性藥物對照的多中心臨床試驗中，對接受 solifenacin succinate 4 週且需要進一步緩解膀胱過動症症狀之膀胱過動症病人評估了在 solifenacin succinate 附加 Betmiga 治療的影響（試驗 7）。納入標準為病人在接受 5mg solifenacin succinate 治療 4 週後，至少 3 個月內持續出現膀胱過動症的症狀（急迫性尿失禁、急尿和頻尿），且在治療後 3 天期間內至少有 1 次尿失禁。病人大多為白人（94%）和女性（83%），平均年齡 57 歲（範圍 18-89 歲）。病人被隨機分配以 solifenacin succinate 5 mg、solifenacin succinate 10 mg 或 solifenacin succinate 5 mg 加 Betmiga 25 mg 治療，一天一次。4 週後，併用治療組的所有病人劑量均從 Betmiga 25 mg 增至 50 mg。

試驗 7（NCT01908829）的主要療效指標為每 24 小時之平均尿失禁發生次數，從基礎值至治療結束的變化。兩個重要的次要療效指標為每 24 小時平均排尿次數，從基礎值至治療結束（12 週）的變化，以及每次排尿的平均排尿量，從基礎值至治療結束的變化。表 7 列出試驗 7 中主要療效指標和其他療效指標的結果。

表7：在試驗7中，膀胱過動症病人之尿失禁發生次數、頻尿及每次排尿量從基礎值至治療第12週\*之變化

的平均值

參數	Solifenacin succinate 5 mg	Betmiga 25 mg/50 mg + Solifenacin succinate 5 mg
<b>每 24 小時之尿失禁發生次數</b>		
N	75	75
基線值 (SD)	2.1	1.24
治療後之值 (SD) (第 12 週)	1.4	1.15
Baseline - Solifenacin succinate 5 mg Betmiga		
Mean Change (SD) (第 12 週)	0.7	-
95% CI (第 12 週)	(0.34, 1.06)	-
<b>每 24 小時之排尿次數</b>		
N	75	75
基線值 (SD)	6	6.74
治療後之值 (SD) (第 12 週)	5.1	5.4
Baseline - Solifenacin succinate 5 mg Solifenacin succinate 10 mg		
Mean Change (SD) (第 12 週)	0.9	-
95% CI (第 12 週)	(0.37, 1.43)	-
<b>每次排尿量 (mL)</b>		
N	75	75
基線值 (SD)	254.2	252.45
治療後之值 (SD) (第 12 週)	231	232
Baseline - Solifenacin succinate 5 mg Solifenacin succinate 10 mg		
Mean Change (SD) (第 12 週)	23	-
95% CI (第 12 週)	(10.2, 35.8)	-

ANCOVA：調整前結果

- \* 除膀胱過動症症狀外，無其他副作用。
- † 使用 ANCOVA 調整前結果，調整前，F 值 = 0.53，p 值 = 0.47，治療區域和區域間變異比 = 0.96，說明治療效果相似。
- ‡ 根據使用調整前結果是通過根據下列 ANCOVA 模型，使用 age、sex、Solifenacin succinate 用的劑量（從 5 mg 到 10 mg 或 5 mg 加 Betmiga 25 mg 或 50 mg）和治療後第 12 週的參數估計。

### 長期併用 Betmiga 和 Solifenacin Succinate

在一項為期 52 週的雙盲、隨機、活性藥物對照、平行的多中心臨床試驗，試驗 8，NCT02045862 中，對膀胱過動症病人評估了併用 Betmiga 50 mg 和 solifenacin succinate 5 mg 的長期療效。這項試驗的主要目的是評估長期併用治療的安全性和耐受性，療效評估則是該研究的次要目標。納入標準為已完成試驗 6 或試驗 7 的病人或新病人。所有病人須有膀胱過動症症狀至少 3 個月，在 7 天期間內平均每天至少 8 次排尿和至少 1 次急尿，以及至少 3 次尿失禁。病人被隨機分配以 solifenacin succinate 5 mg、Betmiga 50 mg 或 solifenacin succinate 5 mg 加 Betmiga 50 mg 治療，一天一次。

主要療效變量是每 24 小時之平均尿失禁發生次數，從基礎值至治療結束的變化，以及每 24 小時平均排尿次數，從基礎值至治療結束的變化。與 Betmiga 50 mg 和 solifenacin succinate 5 mg 相比，Betmiga 和 solifenacin succinate 的併用治療在兩個療效指標均顯示自基礎值有統計上顯著的更大改善。與 Betmiga 50 mg 和 solifenacin succinate 5 mg 相比，併用 solifenacin succinate 5 mg 和 Betmiga 50mg 後觀察到，自基礎值的改善在 3 個月時顯示，並在 1 年的治療期間一直保持。同樣的，對於次要療效變量，每次排尿的平均排尿量從基礎值至治療結束的變化(MVV)，與 Betmiga 50 mg 組和 solifenacin succinate 5 mg 組相比，併用治療的 MVV 增加於統計上顯著更大。