

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

選択的 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療剤

# ベタニス<sup>®</sup>錠25mg

# ベタニス<sup>®</sup>錠50mg

## Betanis<sup>®</sup> Tablets 25mg・50mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ベタニス錠 25mg : 1錠中にミラベグロン 25mg を含有する。 ベタニス錠 50mg : 1錠中にミラベグロン 50mg を含有する。
一般名	和名 : ミラベグロン(JAN) 洋名 : Mirabegron(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日 : 2011年7月1日 薬価基準収載年月日 : 2011年9月12日 発売年月日 : 2011年9月16日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) <a href="https://amn.astellas.jp/">https://amn.astellas.jp/</a>

本IFは2018年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要

## —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>42</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 血中濃度の推移・測定法.....	42
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	48
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	3. 吸収.....	48
1. 販売名.....	2	4. 分布.....	49
2. 一般名.....	2	5. 代謝.....	51
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 排泄.....	52
4. 分子式及び分子量.....	2	7. トランスポーターに関する情報.....	52
5. 化学名（命名法）.....	2	8. 透析等による除去率.....	52
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>53</b>
7. CAS登録番号.....	2	1. 警告内容とその理由.....	53
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	53
1. 物理化学的性質.....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由.....	53
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由.....	53
3. 有効成分の確認試験法.....	4	5. 慎重投与内容とその理由.....	54
4. 有効成分の定量法.....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	54
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	7. 相互作用.....	55
1. 剤形.....	5	8. 副作用.....	58
2. 製剤の組成.....	5	9. 高齢者への投与.....	60
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	60
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	11. 小児等への投与.....	61
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	61
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6	13. 過量投与.....	61
7. 溶出性.....	6	14. 適用上の注意.....	61
8. 生物学的試験法.....	6	15. その他の注意.....	61
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	6	16. その他.....	61
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>62</b>
11. 力価.....	6	1. 薬理試験.....	62
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	2. 毒性試験.....	64
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報.....	7	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>74</b>
14. その他.....	7	1. 規制区分.....	74
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>8</b>	2. 有効期間又は使用期限.....	74
1. 効能又は効果.....	8	3. 貯法・保存条件.....	74
2. 用法及び用量.....	8	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	74
3. 臨床成績.....	9	5. 承認条件等.....	74
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>35</b>	6. 包装.....	74
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	35	7. 容器の材質.....	74
2. 薬理作用.....	35	8. 同一成分・同効薬.....	74

## 目次

---

9.	国際誕生年月日	74
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	75
11.	薬価基準収載年月日	75
12.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	75
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
14.	再審査期間	75
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	75
16.	各種コード	75
17.	保険給付上の注意	75
<b>X I .</b>	<b>文献</b>	<b>76</b>
1.	引用文献	76
2.	その他の参考文献	77
<b>X II .</b>	<b>参考資料</b>	<b>78</b>
1.	主な外国での発売状況	78
2.	海外における臨床支援情報	80
<b>X III .</b>	<b>備考</b>	<b>82</b>
	その他の関連資料	82

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

### ■過活動膀胱 (Overactive Bladder ; OAB) について

近年の高齢化に伴い、QOL(Quality of life)に影響する泌尿器領域の疾患として、尿失禁などの下部尿路機能障害(Lower Urinary Tract Dysfunction ; LUTD)が問題となってきており、その原因の一つとして「過活動膀胱(Overactive Bladder ; OAB)」がクローズアップされている。過活動膀胱は蓄尿機能の障害により、尿意切迫感及び切迫性尿失禁などが生じ、QOL を著しく低下させ、患者自身のみならず、その周りの家族や介護者などにまで負担を強いる疾患である。

この過活動膀胱の患者数については、世界各国で疫学調査が実施されている。日本では 810 万人(40 歳以上人口の 12.4% [8 人に 1 人])の過活動膀胱患者が存在すると推定されており<sup>1)</sup>、米国では 3,300 万人(18 歳以上人口の 16.6%)<sup>2)</sup>、欧州では 2,200 万人(40 歳以上人口の 16.6%)<sup>3)</sup>もの過活動膀胱患者が存在していると報告されている。

### ■日本で創製された新しい過活動膀胱治療薬

過活動膀胱は潜在的な排尿筋過活動状態に起因していると考えられることから、その治療には主に膀胱収縮抑制作用を有するムスカリン受容体拮抗薬が広く用いられている。しかしながら、ムスカリン受容体が膀胱以外に唾液腺、腸管及び毛様体筋などにも存在し、機能的役割も伴っているため、口内乾燥、便秘及び霧視などの副作用を伴うことがあること<sup>4)</sup>、ムスカリン受容体拮抗薬の膀胱収縮抑制作用による排尿困難、残尿量の増加及び尿閉などの副作用も懸念されることから、過活動膀胱治療薬として既存薬剤と同等以上の効果を示し、これら副作用の発現率が低い薬剤の開発が望まれてきた<sup>5)</sup>。

ベタニス(一般名：ミラベグロン)はアステラス製薬株式会社において創製された選択的  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬であり、非臨床試験において、膀胱弛緩作用により蓄尿機能を亢進させる一方、排尿機能に影響を及ぼしにくいことが示唆された<sup>6,7)</sup>。

以上の結果から、ベタニスは既存薬とは異なる新たな作用機序を有する新規過活動膀胱治療薬になり得ると期待され、国内における臨床試験が 2005 年 10 月より開始された。

第Ⅲ相試験は 2009 年 7 月より開始され、尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁という過活動膀胱症状に対して、優れた有効性及び安全性が確認された。また、長期投与試験ではベタニスの長期における有効性及び安全性が確認された。これらの結果をもって 2010 年 6 月に承認申請を行い、2011 年 7 月に「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」の効能・効果で承認された。

ベタニスは日本で初めて、かつ世界で初めて承認された選択的  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬である。(2011 年 7 月現在)

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 日本で開発された世界初の選択的  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動性の過活動膀胱治療薬です。

・膀胱の  $\beta_3$  アドレナリン受容体に作用し、膀胱容量を増大させます。

(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

・排尿期の膀胱収縮力に影響を及ぼしにくい薬剤です(ラット)。

(「VI. 2. (2)3律動性膀胱収縮に対する作用」の項参照)

2. 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁に対し、1 日 1 回投与で優れた有効性を示します。

(「V. 3. (5)検証的試験」の項参照)

3. 副作用発現率は 25.9%(313/1,207 例)で、主なものは  $\gamma$ -GTP 上昇 45 例(3.7%)、便秘 35 例(2.9%)、CK(CPK) 上昇 31 例(2.6%)、Al-P 上昇 30 例(2.5%)、口内乾燥 21 例(1.7%)、ALT(GPT)上昇 21 例(1.7%)、AST(GOT) 上昇 19 例(1.6%)、尿中蛋白陽性 17 例(1.4%)、白血球数減少 15 例(1.2%)です。(承認時：2011 年 7 月) なお、重大な副作用として、尿閉及び高血圧(いずれも頻度不明)が報告されています。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ベタニス錠 25mg、ベタニス錠 50mg

#### (2) 洋名

Betanis Tablets 25mg、Betanis Tablets 50mg

#### (3) 名称の由来

Beta 3 agonistより命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ミラベグロン(JAN)

#### (2) 洋名（命名法）

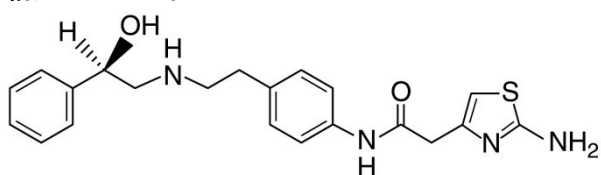
Mirabegron(JAN)

mirabegron(INN)

#### (3) ステム

$\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬：-begron

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：396.51

### 5. 化学名（命名法）

2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-(2-[(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino)ethyl]phenyl]acetamide

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

YM178(治験番号)

### 7. CAS 登録番号

223673-61-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微帯褐色の結晶又は粉末である。

##### (2) 溶解性

ミラベグロンの溶解性(室温)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日局の溶解性の表現
ジメチルスルホキシド	$6.4 \times 10^2$	溶けやすい
メタノール	$7.4 \times 10^1$	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	$1.4 \times 10^1$	やや溶けにくい
アセトニトリル	1.1	溶けにくい
水	$8.2 \times 10^{-2}$	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融解：約 144℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=4.5 及び 8.0

##### (6) 分配係数

ミラベグロンは酸性域で水に分配されやすく、弱酸性～塩基性域でオクタノール相に分配されやすい。

(測定温度：37℃)

pH	分配係数(1-オクタノール/水)
1.2(0.1mol/L 塩酸溶液)	0.0007
3.4	0.0011
5.1	0.041
6.9	2.56
9.0	77.61
10.8	126.64
12.9(0.1mol/L 水酸化ナトリウム)	100.60

##### (7) その他の主な示性値

旋光度(エタノール(99.5)中)  $[\alpha]_D^{20}$  : -19.8°

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、 60%RH	二重のポリエチレン製の袋 (密閉)、ファイバードラム	24 箇月	変化なし
加速試験	40℃、 75%RH	二重のポリエチレン製の袋 (密閉)、ファイバードラム	6 箇月	変化なし
苛酷試験	40℃、 75%RH	ガラス瓶、開放	3 箇月	変化なし
	60℃	ガラス瓶、開放		
	D65 蛍光灯 (1,000lx)	シャーレ	2 箇月	



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法

(1)紫外可視吸光度測定法：

参照スペクトル又はミラベグロン標準物質のスペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2)赤外吸収スペクトル測定法：

参照スペクトル又はミラベグロン標準物質のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法



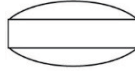



液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：フィルムコーティング錠

販売名	色	外形・大きさ・重量		
		表	裏	側面
ベタニス錠 25mg	褐色			
		直径	厚さ	重量
		長径：約 12.1mm 短径：約 6.1mm	約 5.2mm	約 0.258g
ベタニス錠 50mg	黄色			
		直径	厚さ	重量
		長径：約 12.1mm 短径：約 6.1mm	約 5.2mm	約 0.258g

#### (2) 製剤の物性

該当しない

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

〔ベタニス錠 25mg〕 1 錠中にミラベグロン 25mg を含有

〔ベタニス錠 50mg〕 1 錠中にミラベグロン 50mg を含有

#### (2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

販売名	添加物	
ベタニス錠 25mg	ポリエチレンオキシド、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、黄色三酸化鉄	三酸化鉄
ベタニス錠 50mg		—

#### (3) その他

該当資料なし

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

ベタニス錠 25mg、50mg の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、 60%RH (暗所)	ボトル密栓 (乾燥剤入り)	36 箇月	規格の範囲内で水分の増加が認められた。
		PTP+アルミ 包装(乾燥剤 入り)		変化は認められなかった。
苛酷試験	40℃、 75%RH (暗所)	ボトル開放	3 箇月	規格を逸脱する水分の増加、溶出性の変化が認められた。使用上問題とならない程度の硬度の低下が認められた。25mg 錠のみ規格の範囲内で類縁物質のわずかな増加が認められた。
	50℃ (暗所)	PTP+アルミ 包装(乾燥剤 入り)		規格の範囲内で溶出性の変化が認められた。25mg 錠のみ規格の範囲内で類縁物質のわずかな増加が認められた。
	D65 蛍光ランプ (1,000lx)	シャーレ	50 日	曝光による変化は認められなかった。
無包装試験	25℃、 75%RH (暗所)	ボトル開放	6 箇月	規格の範囲内での溶出性の変化及び使用上問題とならない程度の硬度の低下が認められた*。
	30℃、 75%RH (暗所)	ボトル開放		規格の範囲内での溶出性の変化及び使用上問題とならない程度の硬度の低下が認められた。
	40℃ (暗所)	ボトル密栓	3 箇月	変化は認められなかった。

\*：別途、同一条件で実施した苛酷試験において1箇月時点で規格を逸脱する水分の増加が認められている。

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

#### 7. 溶出性

方法：日本薬局方一般試験法第2法(パドル法)に従い試験を行う。

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

#### 11. 力価

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質は製剤中では増加しない。その他、0.1%を超える製剤特有の分解物は認められていない。

##### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

##### 14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。

(解説)

過活動膀胱とは「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴うものである。切迫性尿失禁は必須ではない。」と定義されており、症状に基づいて診断が行われる<sup>8)</sup>。その際、過活動膀胱と類似した症状を有する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)を除外することが重要となる<sup>9,10)</sup>。

本剤を投与する際には、まず、過活動膀胱と類似した症状を有する疾患の可能性を考慮しながら問診や尿検査等を行うこと。また、問診や尿検査等で除外すべき疾患が疑われた場合には必要に応じて専門的検査の実施も考慮すること。

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 7~9)への投与は 1 日 1 回 25mg から開始する。[肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)]
- (2)重度の腎機能障害患者(eGFR15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)への投与は 1 日 1 回 25mg から開始する。[腎機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)]

(解説)

(1)肝機能障害患者に対する海外の臨床試験において、中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 7~9)では、健康成人に比べて C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> がそれぞれ 2.75 倍及び 1.65 倍に上昇した。中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 7~9)への投与は慎重に行い、1 日 1 回 25mg から開始すること。

(2)腎機能障害患者に対する海外の臨床試験において、重度の腎機能障害患者(eGFR15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)では、健康成人に比べて C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> がそれぞれ 1.92 倍及び 2.18 倍に上昇した。重度の腎機能障害患者(eGFR15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)への投与は慎重に行い、1 日 1 回 25mg から開始すること。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

分類	地域	内容	試験名		
第 I 相試験及び 薬物動態試験	日本	健康成人対象 第 I 相試験及び 薬物動態試験	第 I 相単回及び反復投与試験		
			用量比例性試験		
			食事の影響試験 1		
			食事の影響試験 2		
	海外	健康成人対象 第 I 相試験及び 薬物動態試験	健康成人対象 第 I 相試験及び 薬物動態試験	単回投与及び食事の影響試験 (IR カプセル)	
				反復投与試験(IR カプセル)	
				マスバランス試験	
				反復投与、性差及び高齢者試験	
				IVIVC 試験	
				OCAS 製剤選択試験	
				絶対バイオアベイラビリティ試験	
				食事の影響試験(米国)	
		特別集団における 薬物動態試験	特別集団における 薬物動態試験	特別集団における 薬物動態試験	性差及び高齢者試験
					腎機能障害患者における薬物動態試験 肝機能障害患者における薬物動態試験
		薬物相互作用試験	薬物相互作用試験	薬物相互作用試験	薬物相互作用試験 (ケトコナゾール)
					薬物相互作用試験 (リファンピシン)
					薬物相互作用試験 (フルファリン)
					薬物相互作用試験 (メトプロロールと IR カプセル)
					薬物相互作用試験 (デシプラミン)
					薬物相互作用試験 (ジゴキシン)
薬物相互作用試験 (メトホルミンと IR 錠)					
薬物相互作用試験 (経口避妊薬)					
薬力学試験	薬力学試験	薬力学試験	QT/QTc 評価試験		
			尿流動態試験		
OAB 患者 対象試験	日本	プラセボ対照 二重盲検群間比較試験	第 II 相試験		
		プラセボ及び実薬対照 二重盲検群間比較試験	第 III 相試験		
		非対照非盲検試験	長期投与試験		

V. 治療に関する項目

<参考資料>

分類	地域	内容	試験名
第 I 相試験及び 薬物動態試験		薬力学試験	QT/QTc 評価試験 2
OAB 患者 対象試験	海外	欧州プラセボ対照 二重盲検群間比較試験	欧州後期第 II 相試験
		欧州プラセボ対照 二重盲検群間比較試験	欧州第 III 相試験
		米国プラセボ及び 実薬対照二重盲検 群間比較試験	米国第 III 相試験
		海外実薬対照 二重盲検群間比較試験	海外長期投与試験

(2) 臨床効果

1) 二重盲検比較試験（国内第 II 相用量探索試験）<sup>11)</sup>

過活動膀胱患者を対象に本剤 25mg、50mg あるいは 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 12 週間経口投与したときの成績を下記に示した。主要評価項目である 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量は、本剤のいずれの投与量でもプラセボ群に比べ有意な改善が認められた。

最終評価時の 24 時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較 <sup>†</sup>
プラセボ	211	11.17±2.526	-1.18±2.155	—
ベタニス 25mg	209	11.47±2.835	-1.94±2.158	p<0.001
ベタニス 50mg	208	11.77±2.606	-2.12±2.383	p<0.001
ベタニス 100mg	207	11.20±2.761	-1.97±1.970	p<0.001

(平均値±標準偏差)

†: Williams の多重比較法、有意水準片側 0.025

最終評価時の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較 <sup>†</sup>
プラセボ	211	4.57±3.160	-1.83±2.965	—
ベタニス 25mg	208	4.68±3.209	-2.15±2.731	— <sup>‡</sup>
ベタニス 50mg	208	4.84±3.255	-2.24±3.120	p=0.084
ベタニス 100mg	207	4.53±3.093	-2.48±2.605	p=0.011

(平均値±標準偏差)

†: Williams の多重比較法、有意水準片側 0.025

‡: Williams の多重比較法のため、検定対象外

最終評価時の 24 時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較 <sup>†</sup>
プラセボ	140	1.68±1.471	-0.64±1.360	—
ベタニス 25mg	134	2.20±2.499	-1.29±1.938	p<0.001
ベタニス 50mg	144	2.00±2.228	-1.20±1.455	p<0.001
ベタニス 100mg	150	1.86±1.666	-1.28±1.355	p<0.001

(平均値±標準偏差)

†: Williams の多重比較法、有意水準片側 0.025

V. 治療に関する項目

最終評価時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較 <sup>†</sup>
プラセボ	132	1.55±1.376	-0.68±1.358	—
ベタニス 25mg	128	1.97±2.378	-1.14±1.809	p=0.006
ベタニス 50mg	137	1.82±2.098	-1.09±1.345	p=0.008
ベタニス 100mg	142	1.77±1.640	-1.24±1.278	p<0.001

(平均値±標準偏差)

†: Williams の多重比較法、有意水準片側 0.025

[社内報告書]

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

2) 二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相試験）<sup>12)</sup>

過活動膀胱患者を対象に本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 12 週間経口投与したときの結果は、いずれの評価項目でもプラセボ群に比べ有意な改善が認められた。

最終評価時の 24 時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較 <sup>†</sup>
プラセボ	368	11.29±2.748	-0.86±2.354	—
ベタニス 50mg	369	11.15±2.650	-1.67±2.212	p<0.001

(平均値±標準偏差)

†: 2 標本 t 検定、有意水準両側 0.05

最終評価時の 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較 <sup>†</sup>
プラセボ	368	4.42±2.989	-1.37±3.191	—
ベタニス 50mg	369	4.27±2.848	-1.85±2.555	p=0.025

(平均値±標準偏差)

†: 2 標本 t 検定、有意水準両側 0.05

最終評価時の 24 時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較 <sup>†</sup>
プラセボ	264	1.91±1.760	-0.66±1.861	—
ベタニス 50mg	266	1.99±2.054	-1.12±1.475	p=0.003

(平均値±標準偏差)

†: Wilcoxon の順位和検定、有意水準両側 0.05

最終評価時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量	プラセボとの比較 <sup>†</sup>
プラセボ	258	1.67±1.366	-0.60±1.745	—
ベタニス 50mg	254	1.78±1.752	-1.01±1.338	p=0.008

(平均値±標準偏差)

†: Wilcoxon の順位和検定、有意水準両側 0.05

[社内報告書]



## V. 治療に関する項目

### (3) 臨床薬理試験

#### 忍容性試験

健康成人男性に本剤(50、100、200、300、400mg、各6例)を単回経口投与し、安全性を確認した。その結果、本剤により発現した副作用は、心拍数増加(400mg群6例中3例)、血中アミラーゼ増加(100mg群6例中1例、300mg群6例中2例)、動悸(400mg群6例中1例)、ALT(GPT)増加(400mg群6例中1例)、体位性めまい(300mg群6例中1例)であった。

また、健康成人男性に本剤(100、200mg、各8例)を反復経口投与し、安全性を確認した。その結果、本剤により発現した副作用は、頭痛(200mg群8例中1例)、発熱(100mg群8例中1例)であった<sup>13)</sup>。

[社内報告書]

#### QT/QTc 評価試験

(外国人データ)

外国健康成人男女(48例)を対象に、QT/QTc 評価試験を実施した結果、女性被験者のQTcは本剤100mg及び200mg投与時に延長する傾向が認められた<sup>14)</sup>。外国健康成人男女(352例)を対象に、QT/QTc 評価試験(追加試験)を実施した結果、200mg投与において女性被験者で延長する傾向が認められた<sup>15)</sup>。

定常状態におけるQT間隔のベースラインからの変化量(プラセボとの差)

薬 剤	性別	投与後経過時間 <sup>※</sup> (h)	QTc <sup>※※</sup> (ms)	90%信頼区間	
				下限	上限
ミラベグロン 100mg	男性	2	4.21	1.57	6.86
	女性	3	7.48	4.50	10.46
ミラベグロン 200mg	男性	2	6.62	3.97	9.27
	女性	3	15.05	12.08	18.01
モキシフロキサシン 400mg	男性	2	10.36	7.71	13.01
	女性	3	13.10	10.16	16.04

※：評価時点の中で90%信頼区間上限が最も大きな値を示した時点

※※：被験者毎の補正係数を用い心拍数により補正したQTcの推定値

定常状態におけるQT間隔のベースラインからの変化量(プラセボとの差)(追加試験)

薬 剤	性別	投与後経過時間 <sup>※</sup> (h)	QTc <sup>※※</sup> (ms)	90%信頼区間	
				下限	上限
ミラベグロン 50mg	男性	4	2.96	0.92	5.00
	女性	3.5	4.49	2.17	6.81
ミラベグロン 100mg	男性	4	4.63	2.81	6.45
	女性	4	7.70	5.68	9.72
ミラベグロン 200mg	男性	4	7.33	5.23	9.42
	女性	5	10.42	7.40	13.44
モキシフロキサシン 400mg	男性	4.5	9.60	7.84	11.35
	女性	3	9.54	7.22	11.85

※：評価時点の中で90%信頼区間上限が最も大きな値を示した時点

※※：被験者毎の補正係数を用い心拍数により補正したQTcの推定値

[社内報告書]

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして50mgを1日1回食後に経口投与する。」である。

### (4) 探索的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

〔国内第Ⅱ相用量検索試験〕<sup>11)</sup>

項目	内容
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	過活動膀胱患者 842 例
主な登録基準	○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 ○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
主な除外基準	81 歳以上、臨床的に問題のある下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)合併、治療開始前残尿量 100mL 以上の患者
投与方法	観察期として 1 日 1 回朝食後にプラセボを 2 週間経口投与した後、無作為割付を行い、ベタニス 25mg、50mg、100mg あるいはプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与
評価時期	観察期(プラセボ単盲検) : 2 週間 治療期(二重盲検) : 12 週間
投与期間	12 週間
主要評価項目	24 時間あたりの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の変化量、24 時間あたりの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の変化量、1 回あたりの平均排尿量の変化量、平均夜間排尿回数の変化量
結果	過活動膀胱患者を対象に本剤 25mg、50mg、100mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 12 週間経口投与した結果、主要評価項目である 24 時間あたりの平均排尿回数、副次評価項目である 24 時間あたりの平均尿失禁回数、平均切迫性尿失禁回数において、本剤のいずれの投与群においてもプラセボに比べ有意な減少が認められた。 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。また、副作用発現率には用量反応性が認められなかった。ほとんどの有害事象が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た。 以上より、過活動膀胱患者の忍容性が 100mg までの用量で確認された。

[社内報告書]

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

[国内第Ⅲ相試験]<sup>12)</sup>

項目	内容
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	過活動膀胱患者 761 例
主な登録基準	○同意取得時における年齢が 20 歳以上の外来患者 ○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
主な除外基準	臨床的に問題のある下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)合併、治療開始前残尿量 100mL 以上の患者
投与方法	観察期として 1 日 1 回朝食後にプラセボを 2 週間経口投与した後、無作為割付を行い、ベタニス 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与
評価時期	前観察期(プラセボ単盲検) : 2 週間 治療期(二重盲検) : 12 週間
投与期間	12 週間
主要評価項目	24 時間あたりの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の変化量、24 時間あたりの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の変化量、1 回あたりの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(KHQ)による QOL スコアのドメインスコアの変化量

患者背景(有効性解析対象例)

解析対象例数		プラセボ	ベタニス 50mg	
		368	369	
性別 (例)	男性	58(15.8%)	58(15.7%)	
	女性	310(84.2%)	311(84.3%)	
年齢 (歳)	平均値	58.2	58.3	
	標準偏差	14.18	13.88	
	範囲	20-86	22-88	
年齢分布 (例)	65 歳未満	231(62.8%)	233(63.1%)	
	65 歳以上	137(37.2%)	136(36.9%)	
過活動膀胱の程度* (例)	平均排尿回数	10 回未満	122(33.2%)	140(37.9%)
		10 回以上 15 回以下	220(59.8%)	199(53.9%)
		15 回を超える	26( 7.1%)	30( 8.1%)
尿失禁の状態 (例)	尿失禁無し		39(10.6%)	31( 8.4%)
	切迫性尿失禁		236(64.1%)	230(62.3%)
	混合性尿失禁		93(25.3%)	108(29.3%)
尿失禁の有無* (例)	有		264(71.7%)	266(72.1%)
	無		104(28.3%)	103(27.9%)
前治療薬剤の有無 (例)	有		240(65.2%)	233(63.1%)
	無		128(34.8%)	136(36.9%)
併用薬剤の有無 (例)	有		263(71.5%)	266(72.1%)
	無		105(28.5%)	103(27.9%)
合併症の有無 (例)	有		276(75.0%)	271(73.4%)
	無		92(25.0%)	98(26.6%)

※ベースライン時の患者日誌に基づく

●2 つの尿失禁指標の違い

尿失禁の状態：問診による調査

尿失禁の有無：ベースライン時の患者日誌に基づくもの

V. 治療に関する項目

《結果》

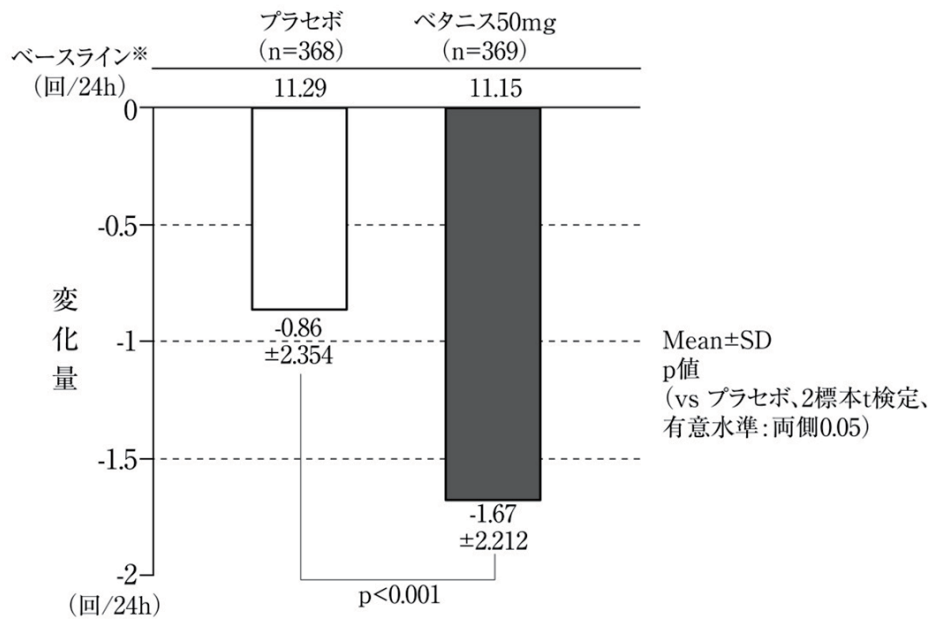
① 過活動膀胱における諸症状に対する効果  
 (最終評価時における変化量、変化量の経時的推移)

i) 主要評価項目

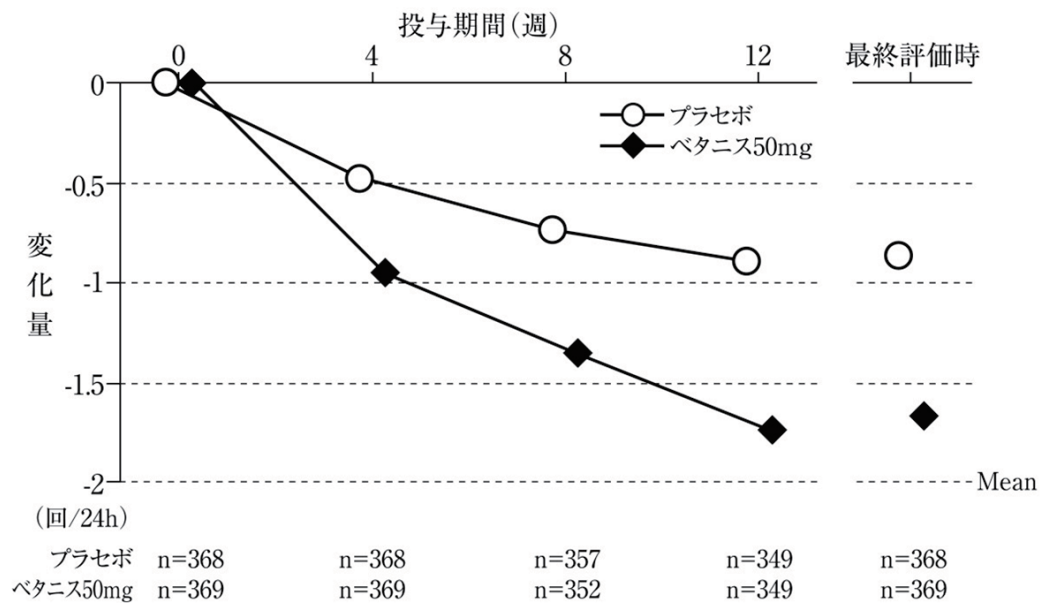
[平均排尿回数]

最終評価時におけるベースラインからの24時間あたりの平均排尿回数の変化量は、ベタニス 50mg 群では-1.67回であり、プラセボ群の-0.86回に比べて有意な減少を示した。

変化量の推移を経時的にみると、ベタニス 50mg 群は、投与開始4週時より平均排尿回数の変化量を減少させ、その後12週時まで効果は持続した。



※: ベースライン時の基準値は各群ほぼ同等であり、統計的に有意な群間の不均衡は認められなかった。

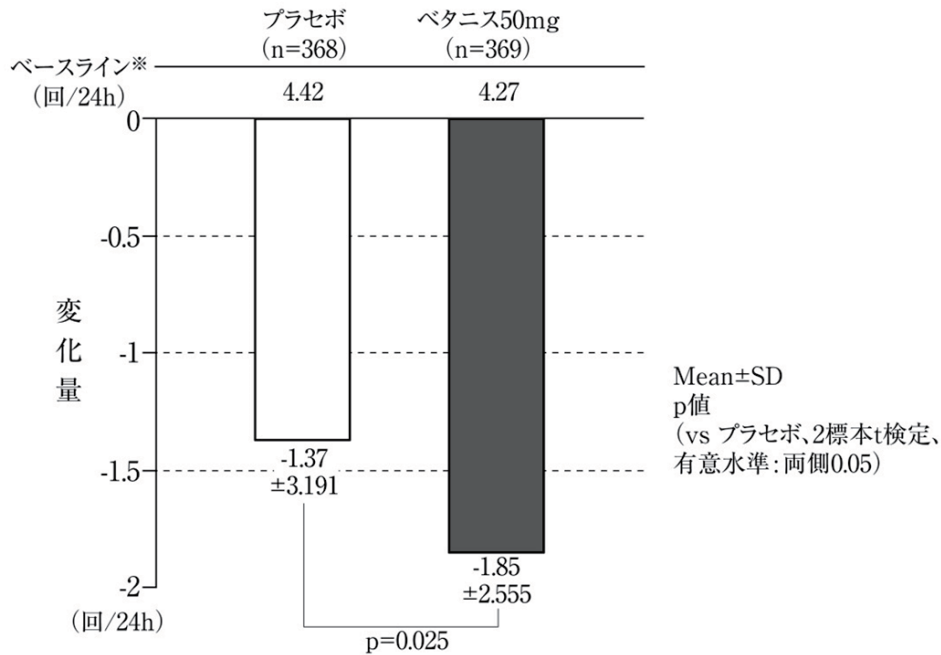


V. 治療に関する項目

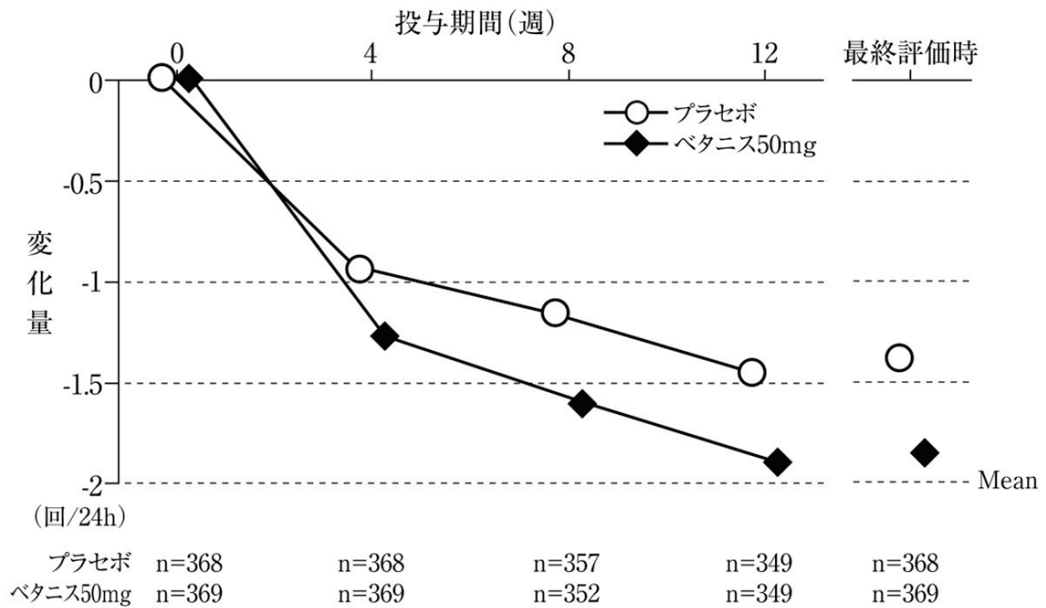
ii) 副次評価項目

a) 平均尿意切迫感回数

最終評価時におけるベースラインからの 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量は、ベタニス 50mg 群では-1.85 回であり、プラセボ群の-1.37 回に比べて有意な減少を示した。変化量の推移を経時的にみると、ベタニス 50mg 群は、投与開始 4 週時より平均尿意切迫感回数の変化量を減少させ、その後 12 週時まで効果は持続した。



※:ベースライン時の基準値は各群ほぼ同等であり、統計的に有意な群間の不均衡は認められなかった。

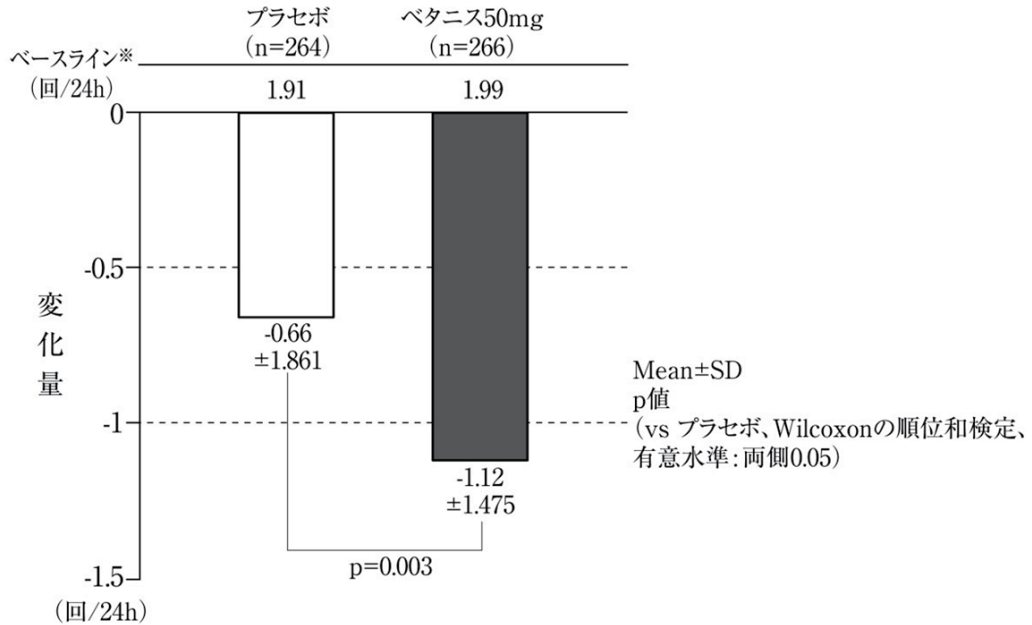


V. 治療に関する項目

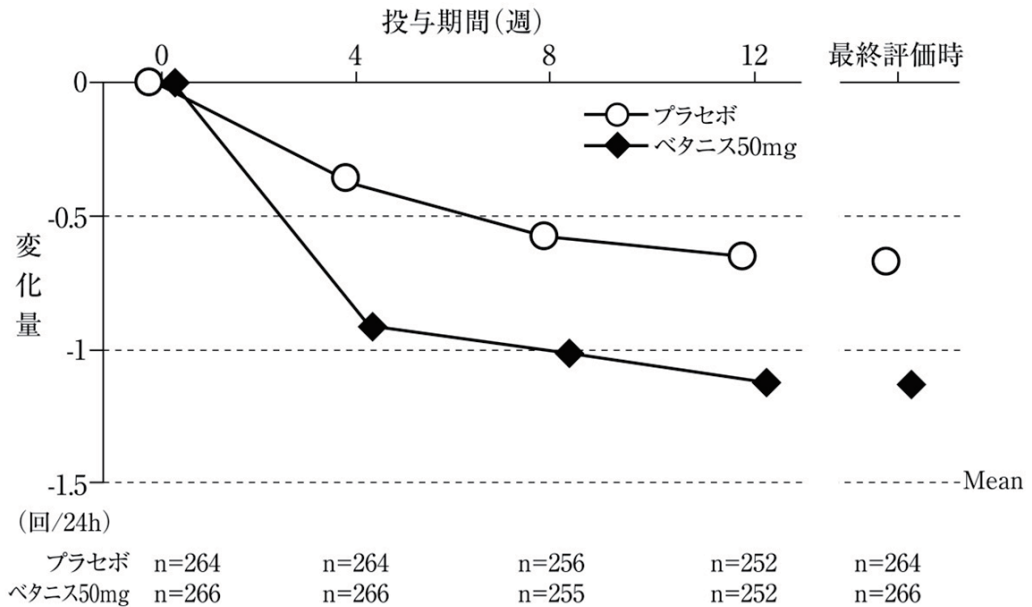
b) 平均尿失禁回数

最終評価時におけるベースラインからの24時間あたりの平均尿失禁回数の変化量は、ベタニス 50mg 群では-1.12回であり、プラセボ群の-0.66回に比べて有意な減少を示した。

変化量の推移を経時的にみると、ベタニス 50mg 群は、投与開始4週時より平均尿失禁回数の変化量を減少させ、その後12週時まで効果は持続した。



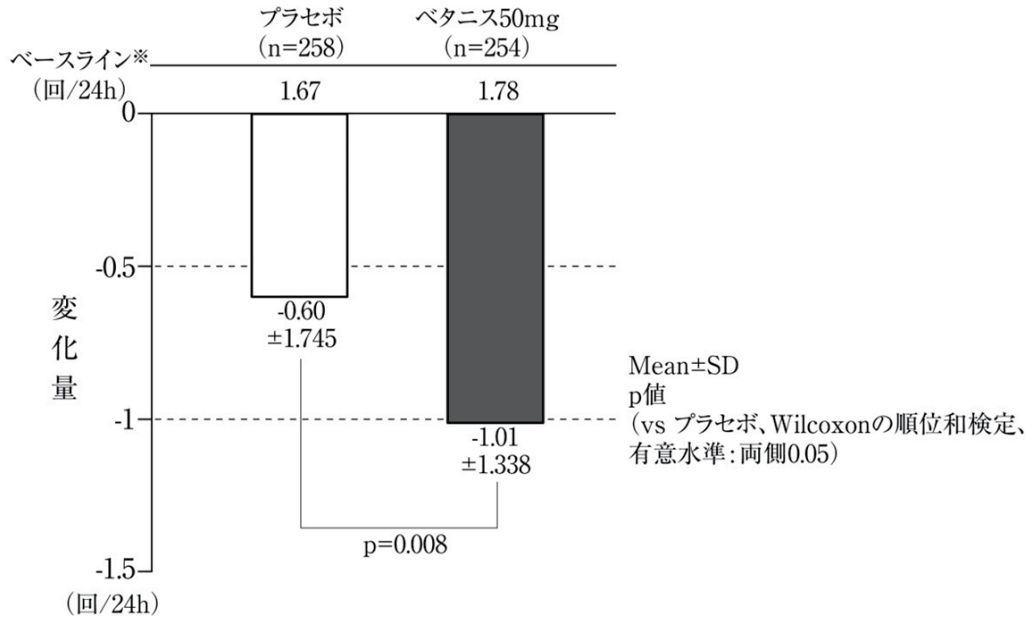
※: ベースライン時の基準値は各群ほぼ同等であり、統計的に有意な群間の不均衡は認められなかった。



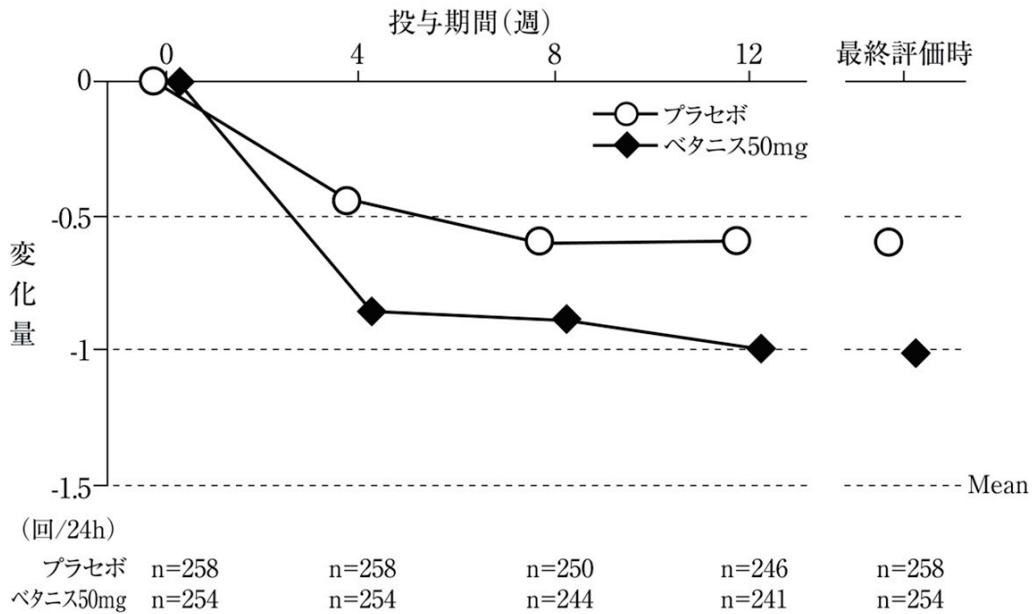
V. 治療に関する項目

c) 平均切迫性尿失禁回数

最終評価時におけるベースラインからの 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量は、ベタニス 50mg 群では-1.01 回であり、プラセボ群の-0.60 回に比べて有意な減少を示した。変化量の推移を経時的にみると、ベタニス 50mg 群は、投与開始 4 週時より平均切迫性尿失禁回数の変化量を減少させ、その後 12 週時まで効果は持続した。



※: ベースライン時の基準値は各群ほぼ同等であり、統計的に有意な群間の不均衡は認められなかった。

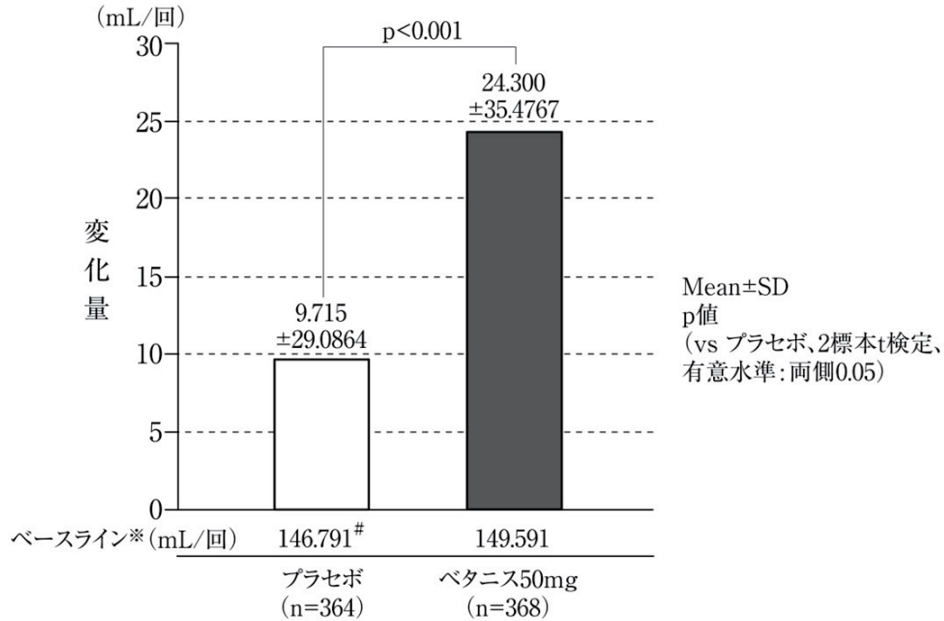


V. 治療に関する項目

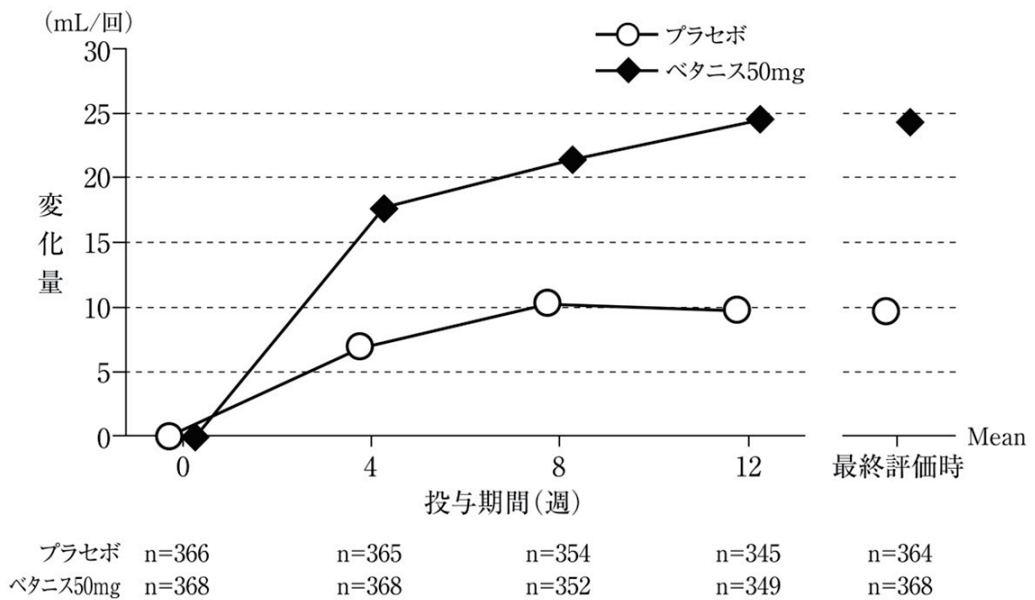
d) 平均 1 回排尿量

最終評価時におけるベースラインからの 24 時間あたりの平均 1 回排尿量の変化量は、ベタニス 50mg 群では 24.300mL であり、プラセボ群の 9.715mL に比べて有意な増加を示した。

変化量の推移を経時的にみると、ベタニス 50mg 群は、投与開始 4 週時より平均 1 回排尿量の変化量を増加させ、その後 12 週時まで効果は持続した。



※: ベースライン時の基準値は両群ほぼ同等であり、統計的に有意な群間の不均衡は認められなかった。  
#: n=366

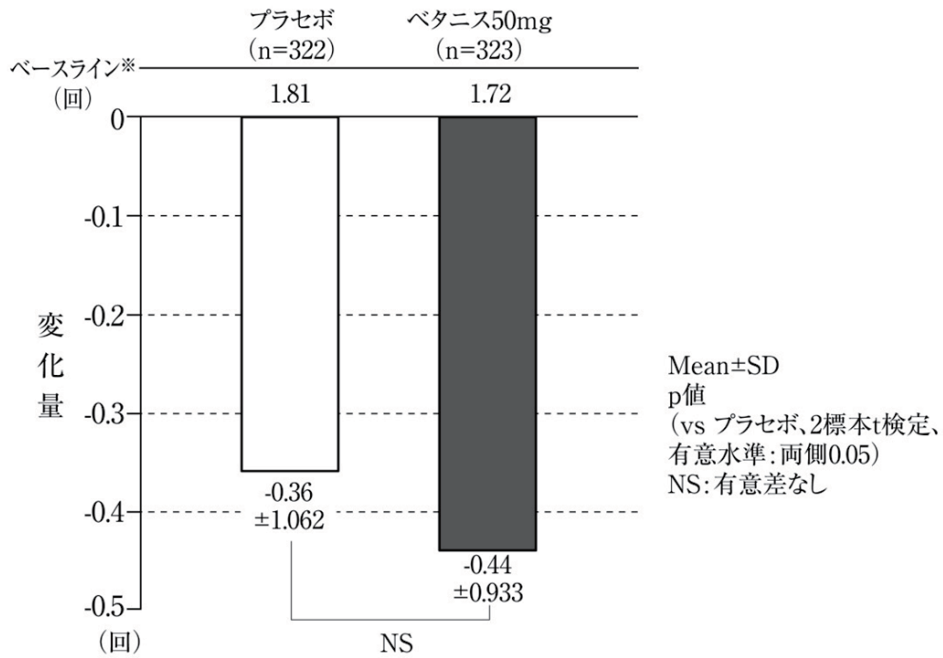




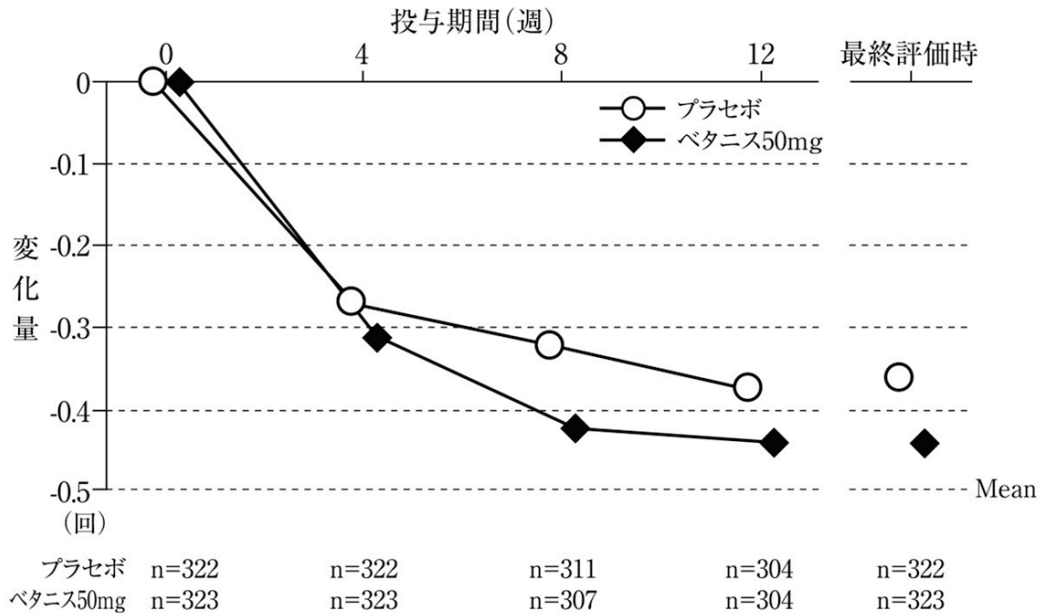
V. 治療に関する項目

e) 平均夜間排尿回数

最終評価時におけるベースラインからの平均夜間排尿回数の変化量は、ベタニス 50mg 群では-0.44回であり、プラセボ群の-0.36回に比べて有意な差は認められなかった。



※: ベースライン時の基準値は各群ほぼ同等であり、統計的に有意な群間の不均衡は認められなかった。

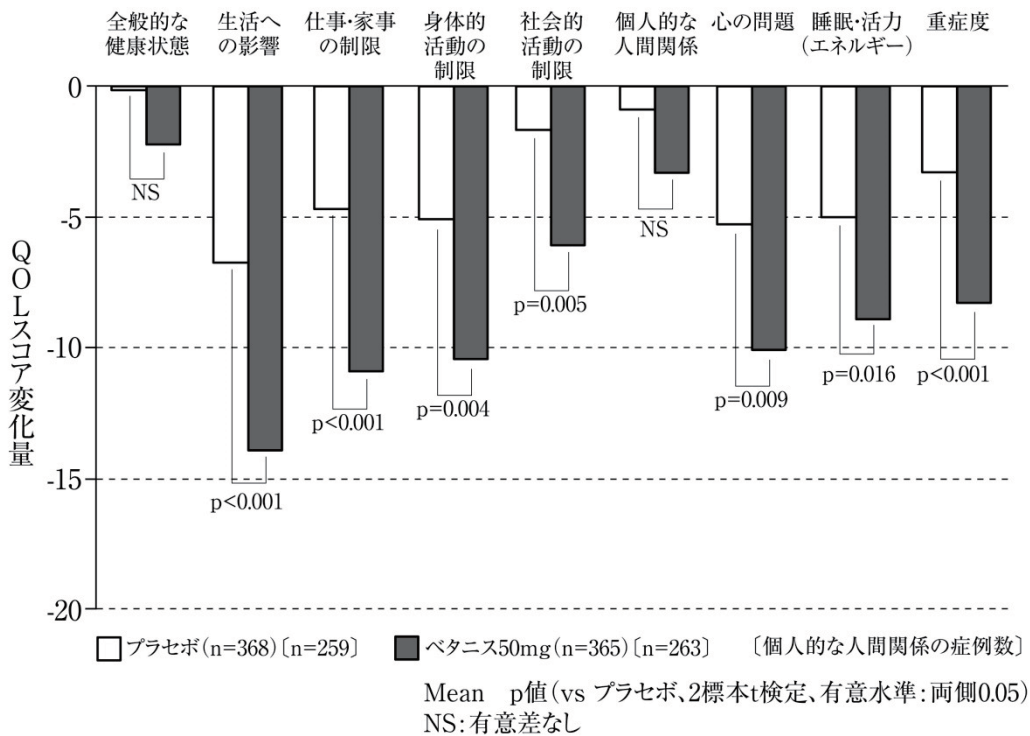


V. 治療に関する項目

f) QOL ドメインスコアの変化量（最終評価時）

QOL ドメインスコア変化量の比較を行った結果、下記 7 項目で 2 群間に有意な差が認められた。

- ・ドメイン 2(生活への影響)
- ・ドメイン 3(仕事・家事の制限)
- ・ドメイン 4(身体的活動の制限)
- ・ドメイン 5(社会的活動の制限)
- ・ドメイン 7(心の問題)
- ・ドメイン 8(睡眠・活力(エネルギー))
- ・ドメイン 9(重症度)



② 安全性

i) 副作用（発現率 2%以上）

副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、ベタニス 50mg 群で 379 例中 93 例(24.5%)、プラセボ群で 379 例中 91 例(24.0%)であった。また、ベタニス 50mg 群において発現率が 2%以上であった副作用は、便秘、口内乾燥、ALT(GPT)増加、血中 CK(CPK)増加、 $\gamma$ -GTP 増加、血中 Al-P 増加であった。

	プラセボ(n=379)	ベタニス 50mg(n=379)
便秘	10(2.6)	13(3.4)
口内乾燥	11(2.9)	10(2.6)
ALT(GPT)増加	5(1.3)	9(2.4)
血中 CK(CPK)増加	14(3.7)	10(2.6)
$\gamma$ -GTP 増加	9(2.4)	15(4.0)
血中 Al-P 増加	10(2.6)	10(2.6)

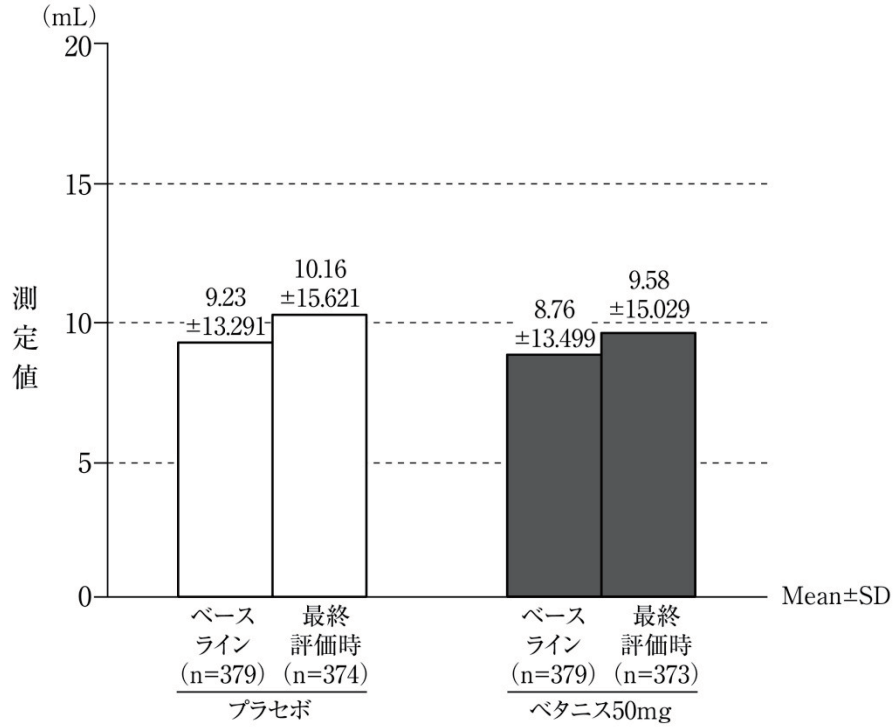
MedDRA/J Version 10.0

発現例数(%)

V. 治療に関する項目

ii) 残尿量の変化

最終評価時におけるベースラインからの残尿量の変化は、いずれの投与群でも同程度であった。

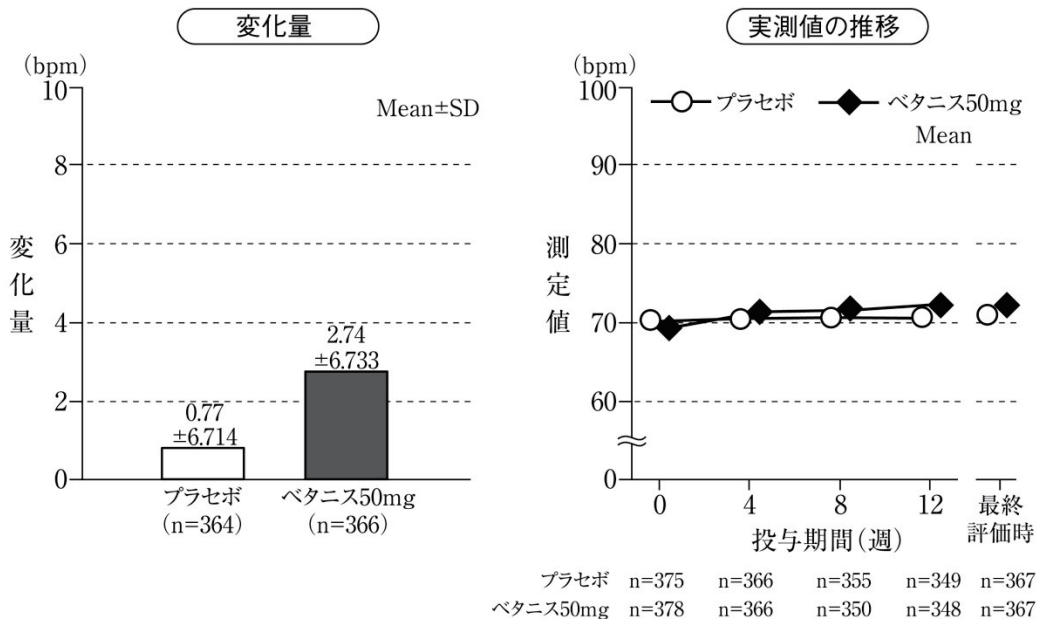


iii) バイタルサインの変化

a) 起床時脈拍数

最終評価時におけるベースラインからの起床時脈拍数の変化量は、ベタニス 50mg 群では 2.74bpm、プラセボ群では 0.77bpm であった。

起床時脈拍数 (患者による測定値) の最終評価時における  
ベースラインからの変化量と実測値の経時的推移

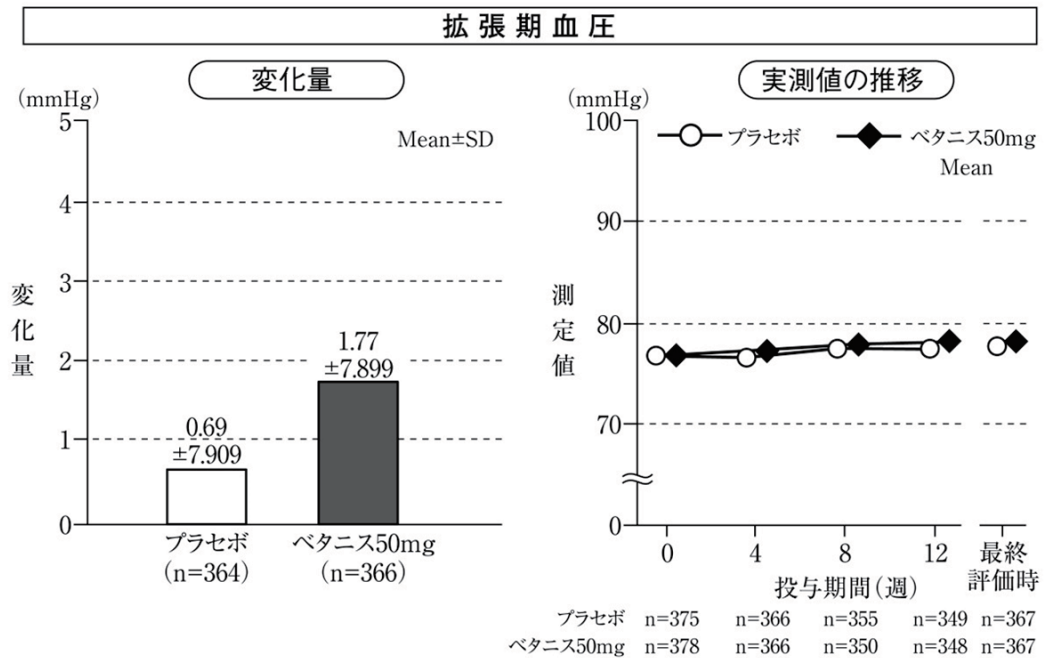
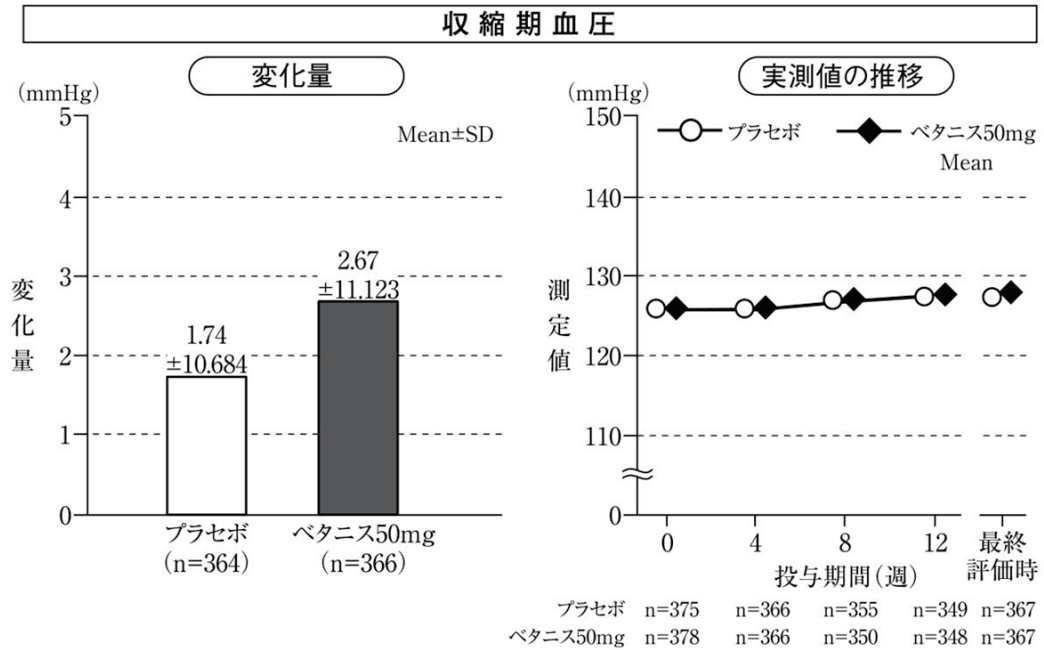


V. 治療に関する項目

b) 起床時平均坐位血圧

また、最終評価時におけるベースラインからの起床時平均坐位血圧の変化量では、収縮期血圧は、ベタニス 50mg 群では 2.67mmHg、プラセボ群では 1.74mmHg であり、拡張期血圧は、ベタニス 50mg 群では 1.77mmHg、プラセボ群では 0.69mmHg であった。

起床時平均坐位血圧 (患者による測定値) の最終評価時における  
ベースラインからの変化量と実測値の経時的推移



[社内報告書]

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

[国内長期投与試験] <sup>16)</sup>

項目	内容
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	過活動膀胱患者 204 例
主な登録基準	○同意取得時における年齢が 20 歳以上の外来患者 ○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
主な除外基準	臨床的に問題のある下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)合併、治療開始前残尿量 100mL 以上の患者
投与方法	ベタニス 50mg を 1 日 1 回朝食後に 52 週間経口投与。また 8 週来院日に、治療薬の効果が不十分と認められ、かつ被験者の安全性に問題がないと判断された場合、1 日投与量を 100mg に増量し、ベタニス 50mg 2 錠を 1 日 1 回朝食後に経口投与
評価時期	観察期：1 週間 治療期：52 週間
投与期間	52 週間
有効性評価項目	24 時間あたりの平均排尿回数の変化量、24 時間あたりの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の変化量、24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量、平均夜間排尿回数の変化量

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

患者背景(有効性解析対象例)

解析対象例数		ベタニス 50mg	ベタニス 100mg	
		維持例	増量例	
		146	50	
性別 (例)	男性	22(15.1%)	13(26.0%)	
	女性	124(84.9%)	37(74.0%)	
年齢 (歳)	平均値	56.0	54.3	
	標準偏差	14.23	14.93	
	範囲	23-84	29-86	
年齢分布 (例)	65 歳未満	103(70.5%)	33(66.0%)	
	65 歳以上	43(29.5%)	17(34.0%)	
過活動膀胱の程度※ (例)	平均排尿回数	10 回未満	50(34.2%)	15(30.0%)
		10 回以上 15 回以下	85(58.2%)	31(62.0%)
		15 回を超える	11( 7.5%)	4( 8.0%)
尿失禁の状態 (例)	尿失禁無し	10( 6.8%)	2( 4.0%)	
	切迫性尿失禁	81(55.5%)	26(52.0%)	
	混合性尿失禁	55(37.7%)	22(44.0%)	
尿失禁の有無※ (例)	有	104(71.2%)	45(90.0%)	
	無	42(28.8%)	5(10.0%)	
合併症の有無 (例)	有	117(80.1%)	40(80.0%)	
	無	29(19.9%)	10(20.0%)	

※ベースライン時の患者日誌に基づく

●2 つの尿失禁指標の違い

尿失禁の状態：問診による調査

尿失禁の有無：ベースライン時の患者日誌に基づくもの

## V. 治療に関する項目

《結果》

### ① 過活動膀胱における諸症状に対する効果（変化量の経時的推移）

ベタニス 50mg の投与により、24 時間あたりの平均排尿回数の変化量、24 時間あたりの平均尿意切迫回数の変化量、24 時間あたりの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の変化量、平均夜間排尿回数の変化量において、52 週と長期にわたる改善効果が示された。

また、50mg では効果不十分とされ 8 週時に 100mg に増量された症例においても、増量後は変化量が増大し、各変化量において 52 週時まで長期にわたる改善効果が示された。

最終評価時の 24 時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン 50mg 維持例	146	11.11±2.600	-2.16±2.673
ミラベグロン 100mg 増量例	50	11.27±2.702	-1.57±2.341

(平均値±標準偏差)

最終評価時の 24 時間あたりの平均尿意切迫回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン 50mg 維持例	146	4.79±2.993	-3.31±2.948
ミラベグロン 100mg 増量例	50	5.43±3.512	-2.72±2.884

(平均値±標準偏差)

最終評価時の 24 時間あたりの平均尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン 50mg 維持例	104	1.95±1.632	-1.30±1.400
ミラベグロン 100mg 増量例	45	2.40±2.259	-1.56±2.143

(平均値±標準偏差)

最終評価時の 24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン 50mg 維持例	103	1.79±1.581	-1.32±1.401
ミラベグロン 100mg 増量例	44	2.11±2.076	-1.33±1.909

(平均値±標準偏差)

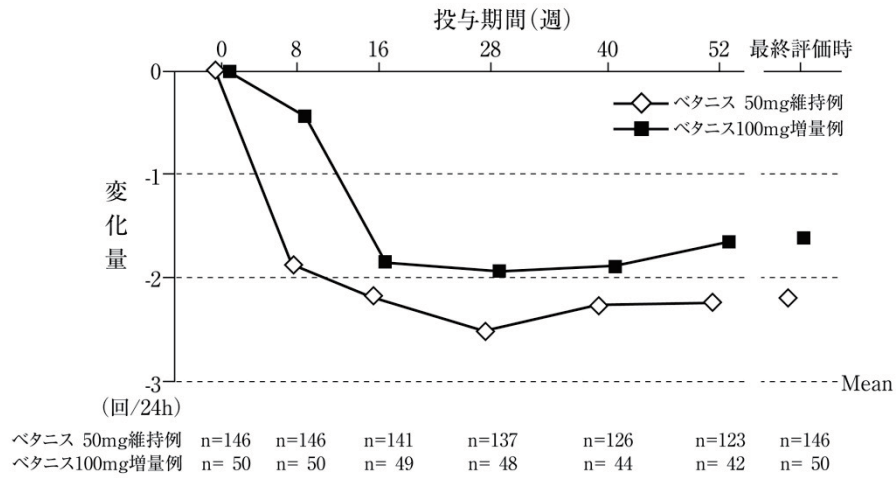
最終評価時の平均夜間排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前	変化量
ミラベグロン 50mg 維持例	122	1.52±0.881	-0.49±0.832
ミラベグロン 100mg 増量例	43	1.73±1.082	-0.47±1.077

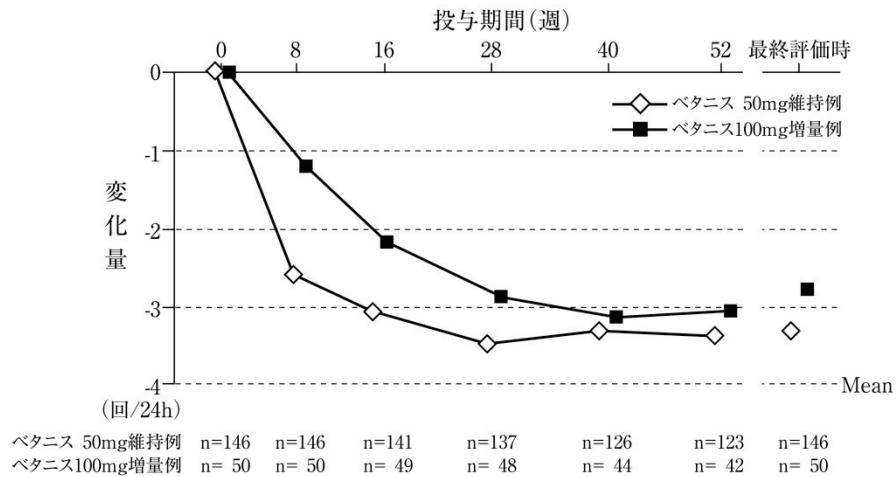
(平均値±標準偏差)

V. 治療に関する項目

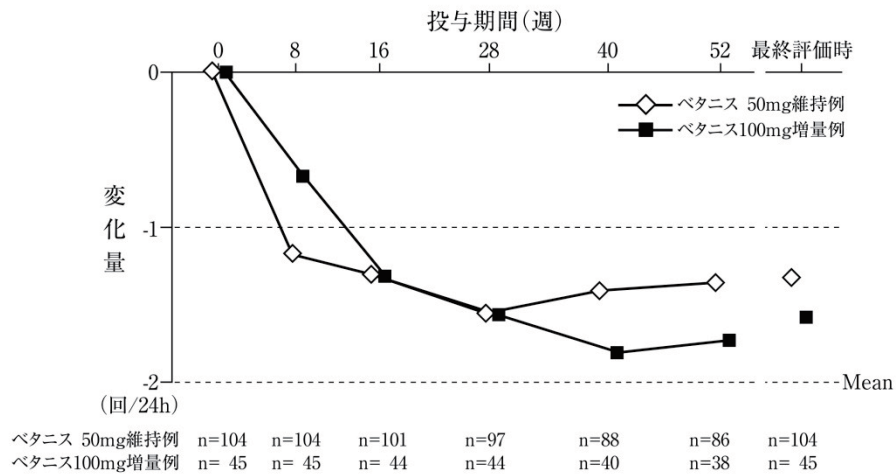
i) 平均排尿回数



ii) 平均尿意切迫感回数

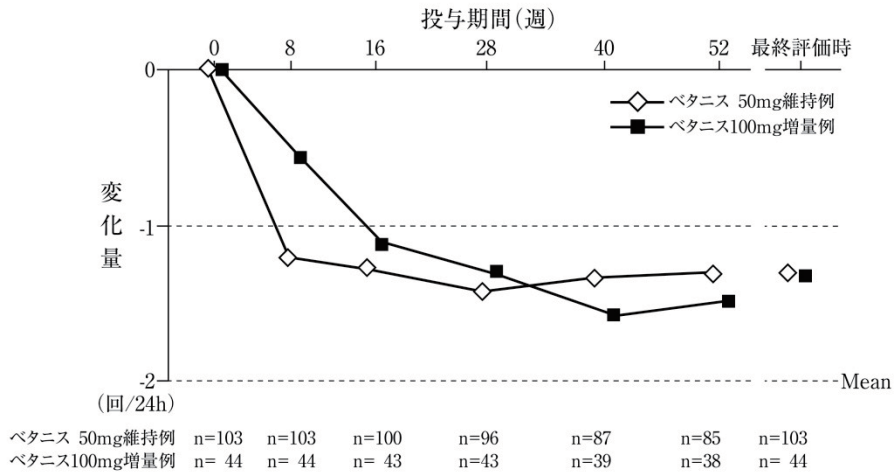


iii) 平均尿失禁回数

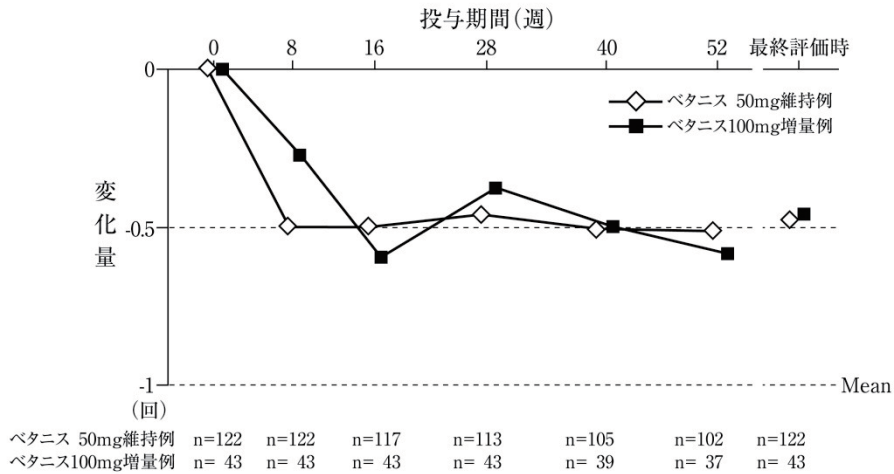


V. 治療に関する項目

iv) 平均切迫性尿失禁回数



v) 平均夜間排尿回数



② 安全性

i) 副作用 (発現率 2%以上)

副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、ベタニス 50mg 維持例で 152 例中 51 例(33.6%)、100mg 増量例で 50 例中 15 例(30.0%)であった。また、ベタニス 50mg 維持例及び 100mg 増量例において発現率が 2%以上の副作用は、便秘、血圧上昇、白血球数減少であった。

	ベタニス 50mg 維持例 (n=152)	ベタニス 100mg 増量例 (n=50)	全症例 (n=202)
便秘	9(5.9)	1(2.0)	10(5.0)
血圧上昇	5(3.3)	1(2.0)	6(3.0)
白血球数減少	4(2.6)	1(2.0)	5(2.5)

MedDRA/J Version 12.1

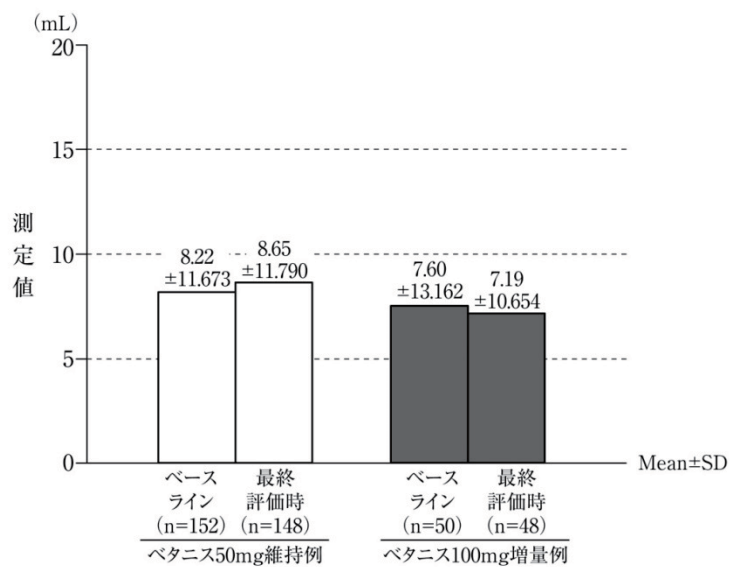
発現例数(%)



## V. 治療に関する項目

### ii) 残尿量の変化

ベタニスの長期投与における残尿量への影響はわずかであった。



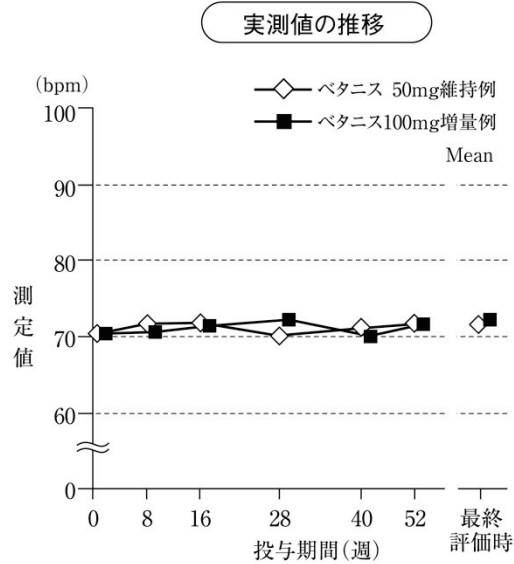
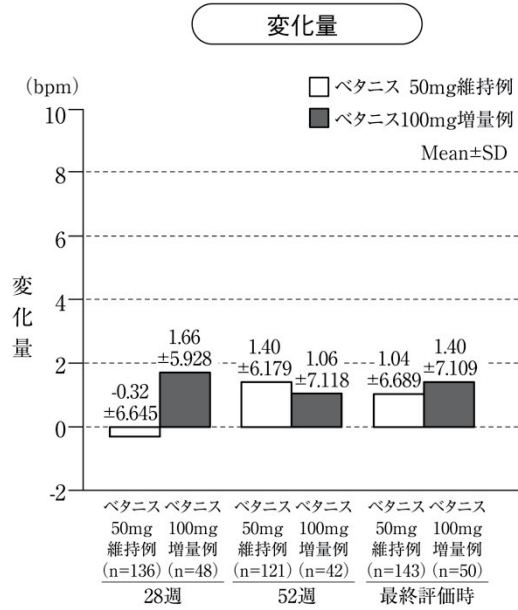
V. 治療に関する項目

iii) バイタルサインの変化

a) 起床時脈拍数

最終評価時におけるベースラインからの起床時脈拍数の変化量は、ベタニス 50mg 維持例では 1.04bpm、100mg 増量例では 1.40bpm であった。

起床時脈拍数(患者による測定値)の各評価時期における  
ベースラインからの変化量と実測値の経時的推移



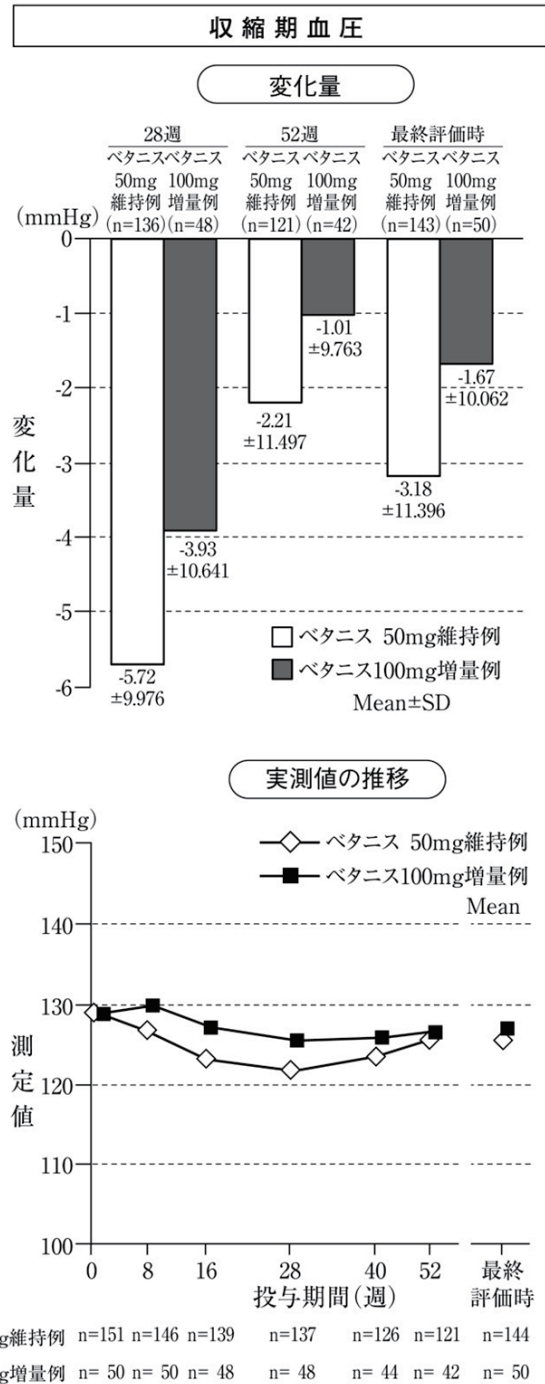
ベタニス 50mg 維持例	n=151	n=146	n=139	n=137	n=126	n=121	n=144
ベタニス 100mg 増量例	n= 50	n= 50	n= 48	n= 48	n= 44	n= 42	n= 50

V. 治療に関する項目

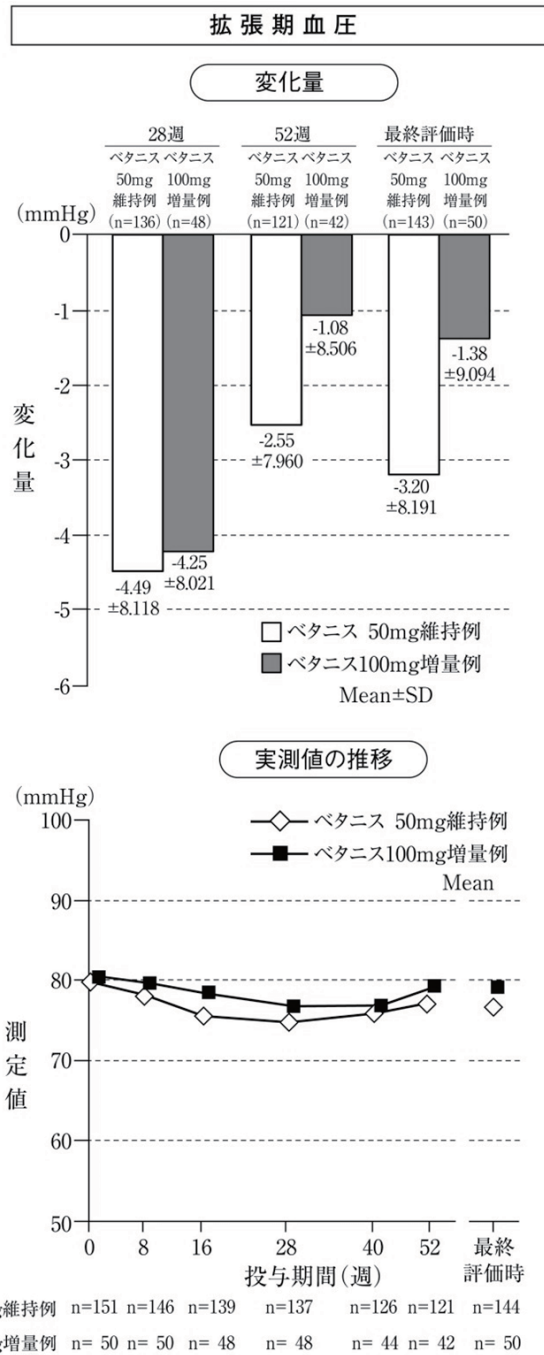
b) 起床時平均坐位血圧

また、最終評価時におけるベースラインからの起床時平均坐位血圧の変化量では、収縮期血圧は、ベタニス 50mg 維持例では-3.18mmHg、100mg 増量例では-1.67mmHg であり、拡張期血圧は、ベタニス 50mg 維持例では-3.20mmHg、100mg 増量例では-1.38mmHg であった。

起床時平均坐位血圧 (患者による測定値) の各評価時期におけるベースラインからの変化量と実測値の経時的推移



V. 治療に関する項目



[社内報告書]

4) 患者・病態別試験  
該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

① 使用成績調査<sup>17)</sup>

日常診療におけるベタニスの安全性と有効性を把握する目的で、2012年4月～2014年6月の間に本剤を投与された過活動膀胱患者を対象とした使用成績調査を中央登録方式にて実施した。有効性解析は治療前後の変化量について Wilcoxon の符号付順位検定を使用して解析した。安全性解析対象 9,795 例の過活動膀胱患者(男性 46.8%、65 歳以上 80.8%)のうち、595 例 682 件の副作用が認められた。最も頻度が高かった副作用は便秘 95 例(0.97%)、残尿増加 70 例(0.71%)、口渇 46 例(0.47%)、排尿困難 43 例(0.44%)、尿閉 30 例(0.31%)であった。重篤な副作用は 21 例(0.21%)であった。

有効性については、有効性解析対象 9,792 例のうち 9,394 例が主治医によって有効性を評価され、7,582 例(80.7%)が有効と判定され、1,812 例(19.3%)が無効と判定された。過活動膀胱症状スコア(OABSS) 解析対象 4,153 例における OABSS による評価では、治療前の合計スコア(平均値±標準偏差)が 9.0±2.53、治療終了時は 5.3±3.25 であり、合計スコアの変化量は -3.7±3.11 であった(p<0.001)。

[Nozawa Y, et al. : LUTS 10(2) : 122, 2018.]

② 特定使用成績調査

i) 心血管系疾患の合併あるいは既往を有する過活動膀胱患者に対する調査<sup>18)</sup>

心血管疾患患者で心血管エンドポイントと副作用に関して 25 又は 50mg/日のベタニスの効果を評価する事を目的に実施した。調査は 2012 年 12 月から 2014 年 7 月に実施した。軽度から中等度の心血管系疾患を合併又は既往のある過活動膀胱患者 236 例でベタニス投与前/後に心電図検査を行った。観察期間中に評価された値のベースラインからの差を明らかにするために Wilcoxon の符号付順位検定が使用された。相関分析のために、スピアマンの順位相関係数を用いた。男性 61.9%、75 歳以上 60.2%、心血管疾患合併率 93.6% [うち不整脈(67.8%)及び狭心症(19.1%)] であった。心血管系の副作用の発生率は 16 例(5.51%)であった。重篤と判定された症例はなかった。ベタニス投与 4 週間後、平均心拍数は 1.24±7.314b.p.m(平均値±標準偏差)増加した。心電図上の PR、QRS、又は Fridericia の補正 QT(QTcF)では有意な変化は観察されなかった。全患者集団又は年齢/性別に分けられたサブグループにおいて、投与前の QTcF と 4 週後の QTcF の変化との間に有意な相関は観察されなかった( $\Delta$ QTcF=-0.246)。心拍数はベースラインからの変化と相関は観察されなかった( $\Delta$ HR=-0.309)。

有効性解析対象 234 例中治療効果が判定された 227 例において、治療が「有効」と判断された患者は 189 例(83.3%)、「無効」と判断された患者は 38 例(16.7%)であった。

[Kato T, et al. : Int J Urol. 23(12) : 1009, 2016.]

ii) 長期特定使用成績調査<sup>19)</sup>

ベタニスの 3 年間の長期間観察研究における安全性・有効性・服薬継続率を評価することを目的とした。2012 年 10 月～2016 年 9 月まで実施、過活動膀胱未治療の患者を対象とした。服薬継続率は Kaplan-Meier 法により評価、また、ベタニスを継続又は中止した患者の理由を調査した。

安全性解析対象 1,138 例中 97 例(8.52%)が 109 件の副作用を経験した。報告された最も一般的な副作用は、便秘 19 例(1.67%)、残尿量増加 14 例(1.23%)、排尿困難 10 例(0.88%)であった。副作用の発生率は治療開始後 1 ヶ月未満で 27 例(2.37%)、3 ヶ月～6 ヶ月未満で 16 例(1.99%)、1 ヶ月～3 ヶ月未満で 18 例(1.79%)であった。1 年ごとに分類したところ、副作用の発生率は経時的に減少した(1 年未満 : 1.34% -2.37%、1 年～2 年 : 0.45%-1.60%、2 年～3 年 : 0.29%-1.10%)。残尿量の有意な増加は観察されなかった。重篤な副作用は、直腸癌、前立腺炎、骨粗鬆症、乳癌(女性)、尿閉、胆嚢癌、及び抗好中球細胞質抗体陽性の血管炎の 7 例であった。尿閉のみがベタニスに関連する可能性があると考えられた。他のものについては関連性不明として報告された。

ベタニスの有効性解析対象 1,082 例中 842 例(77.8%)で有効な治療薬であると判定された。OABSS は有意に減少し(p<0.001)、OABSS における臨床的に意義のある変化(MCIC)を達成したのは 321 例(65.1%)であった。1 年以内に MCIC を達成したほとんどの患者は、試験期間を通して MCIC を維持し続けた。ベタニス投与開始からの 1 年後、2 年後及び 3 年後の服薬継続率は、それぞれ 65.8%、52.9% 及び 46.7%であった。ベタニスを中止した最も多かった理由は、単独投与で 141 例(17.3%)が効果が認められなかったか、症状の悪化であった。また少数例であるが併用療法されている患者で、研究を中断した患者の中で最も多かった理由が、副作用の発症 6 例(14.3%)であった。

[Kato D, et al. : LUTS 2018 Aug 5. doi : 10.1111/luts.12237. [Epub ahead of print]]

## V. 治療に関する項目

### ③ 製造販売後臨床試験

#### i) ソリフェナシンで治療中の過活動膀胱患者に対するベタニスの併用試験<sup>20)</sup>

ソリフェナシンで治療中の過活動膀胱患者に対するベタニスの追加併用療法の安全性・有効性を検討した。

ソリフェナシン 2.5mg/日又は 5mg/日にて治療中で効果が不十分な過活動膀胱患者に対しベタニス 25mg/日を追加併用投与し、ベタニス投与後 8 週時に効果不十分な患者には 50mg/日まで増量投与し、ベタニス追加併用投与開始から 16 週時に評価した。

安全性評価解析では有害事象の全発生率は 155 例(69.5%)であり、副作用の発生率は 52 例(23.3%)で、有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。最も多かった副作用は便秘だった。投与中止に至ったすべての副作用の重症度は軽度又は中等度で、便秘型過敏性腸症候群の悪化、胸部不快感及び排尿困難が各 1 例であった。尿閉もなく、残尿量はいずれの群でも顕著な変化は認められなかった。QTcF 間隔、脈拍数及び血圧の変化は、いずれの群にもみられたが、臨床的に明らかな変化はなかった。QTcF 間隔の絶対値 > 450 ms の症例が 5 例(2.4%)認められたが、QTcF 間隔の絶対値 > 480 ms の症例はなかった。QTcF 間隔の増加では > 30ms ~ ≤ 60ms が 3 例(1.4%)に見られたが、60ms を超える症例はなかった。すべての群でベタニス投与前から終了時において OABSS 合計、過活動膀胱質問票短縮版(OAB-q SF) の困窮度、健康関連 QOL において有意な改善が見られた(全ての群、 $p < 0.001$ )。

[Yamaguchi O, et al. : BJU Int. 116(4) : 612, 2015.]

#### ii) ベタニスとトルテロジンとの間の薬物動態に及ぼす薬物相互作用の研究<sup>21)</sup>

健康な閉経後女性において、CYP2D6 の基質であるベタニス 50mg とトルテロジン徐放性製剤(ER) 4mg との薬物動態学的相互作用を検討した。トルテロジン ER4mg/日を 1 日目から 7 日目まで経口投与し、ベタニス 50mg/日を第 8 日目から 14 日目まで併用投与した。

トルテロジンの最高血中濃度( $C_{max}$ )は 2.06 倍(90%信頼区間[CI] : 1.81-2.34)、 $AUC_{24h}$  は 1.86 倍(90%CI : 1.60-2.16)、トルテロジンの代謝物である 5-ヒドロキシメチルトルテロジン(5-HMT)の  $C_{max}$  は 1.36 倍(90%CI : 1.26-1.47)、 $AUC_{24h}$  は 1.25 倍(90%CI : 1.15-1.37)であった。Fridericia の補正 QT の変化( $\Delta QTcF$ )は、7 日目より 14 日目、わずかに大きかった。 $QTcF > 480ms$  又は  $\Delta QTcF > 60ms$  の症例はいなかった。有害事象は、被験者の 5/24 例(20.8%)に発生した。トルテロジン単回投与期間中に被験者の 2/24 例(8.3%)が有害事象を経験し、併用投与期間中に被験者の 4/24 例(16.7%)が有害事象を経験した。すべて軽度であり、また心血管系の有害事象は認められなかった。臨床的に有意な心電図異常や死亡、重篤な有害事象又は投与中止につながる有害事象は報告されなかった。

[Nomura Y, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 31(6) : 411, 2016.]

#### iii) ベタニスで治療中の過活動膀胱患者に対する抗コリン薬の併用長期投与試験<sup>22)</sup>

ベタニスで治療中の過活動膀胱患者における抗コリン薬の併用投与の長期安全性と有効性を評価した。本試験は非盲検下で、ベタニス 50mg/日を 6 週間中以上服用中で効果不十分な過活動膀胱患者に抗コリン薬であるソリフェナシン 5mg、プロピペリン 20mg、イミダフェナシン 0.2mg、トルテロジン 4mg に無作為に 1 : 1 : 1 : 1 に割付け、抗コリン薬追加投与後 8 週時点で、効果不十分と判断した場合は同薬を倍量まで増量することとした。(各抗コリン薬は 1 日 1 回投与、但し、イミダフェナシンは 0.1mg 1 日 2 回服用とし増量は 0.2mg 1 日 2 回服用とした。トルテロジンは増量不可)

有効性解析対象症例はソリフェナシン併用 159 例、プロピペリン併用 155 例、イミダフェナシン併用 157 例、トルテロジン併用 156 例で、最終評価時の 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量(-2.18、-1.89、-1.75、-1.91)24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量(-2.03、-2.24、-2.04、-2.07)と、抗コリン薬併用によりいずれの群でも有意な改善が認められ、最終評価時まで維持された(t 検定、いずれも対ベースライン、 $p < 0.001$ )。

副作用発現率はソリフェナシン併用 76/166 例(45.8%)、プロピペリン併用 81/161 例(50.3%)、イミダフェナシン併用 72/161 例(44.7%)、トルテロジン併用 74/159 例(46.5%)で、各群とも同様であった。副作用発現率がいずれかの群で 2%以上であった副作用は、口内乾燥 162/647 例(25.0%)、便秘 100/647 例(15.5%)、排尿困難 22/647 例(3.4%)、残尿量増加 16/647 例(2.5%)であった(各併用群の発症例数は下段の安全性参照)。

V. 治療に関する項目

最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	ソリフェナシン 併用	プロピペリン 併用	イミダフェナシン 併用	トルテロジン 併用
症例数	159	155	157	156
投与前	10.06±2.59	10.37±2.65	10.13±2.92	10.20±2.62
変化量	-2.18±1.96	-1.89±2.08	-1.75±2.09	-1.91±2.22

(平均値±標準偏差)

最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	ソリフェナシン 併用	プロピペリン 併用	イミダフェナシン 併用	トルテロジン 併用
症例数	147	143	149	146
投与前	3.26±2.46	3.12±2.67	3.27±2.20	3.15±2.54
変化量	-2.03±2.55	-2.24±2.41	-2.04±2.19	-2.07±2.23

(平均値±標準偏差)

安全性

投与群	ソリフェナシン 併用	プロピペリン 併用	イミダフェナシン 併用	トルテロジン 併用
症例数	166	161	161	159
副作用発現例数 (%)	76(45.8)	81(50.3)	72(44.7)	74(46.5)
重篤な副作用 発現例数(%)	0(0)	1*(0.6)	0(0)	1**(0.6)
いずれかが2%以上の副作用発現例数(%)				
口内乾燥(%)	31 (18.7)	51 (31.7)	40 (24.8)	40 (25.2)
便秘(%)	33 (19.9)	26 (16.1)	23 (14.3)	18 (11.3)
排尿困難(%)	8 (4.8)	4 (2.5)	3 (1.9)	7 (4.4)
残尿量増加(%)	6 (3.6)	8 (5.0)	1 (0.6)	2 (1.3)

※：心房細動、※※：虚血性大腸炎  
[社内報告書]

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

# VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連する化合物又は化合物群

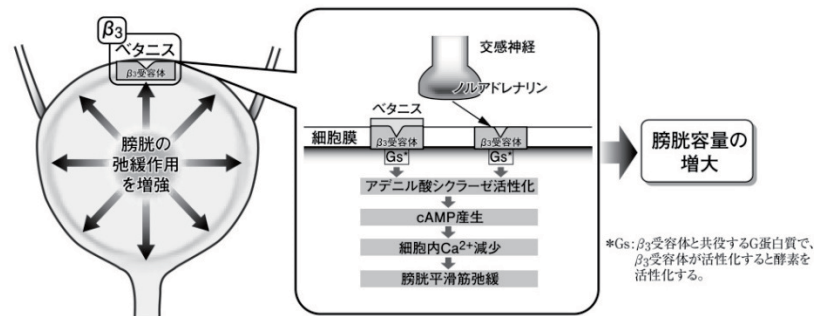
該当資料なし

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

#### 1) 作用機序<sup>23)</sup>

ベタニスは膀胱の $\beta_3$ 受容体に結合して、蓄尿期のノルアドレナリンによる膀胱の弛緩作用を増強し、膀胱容量を増大させる。これにより、膀胱は正常な蓄尿期の状態に近づき、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

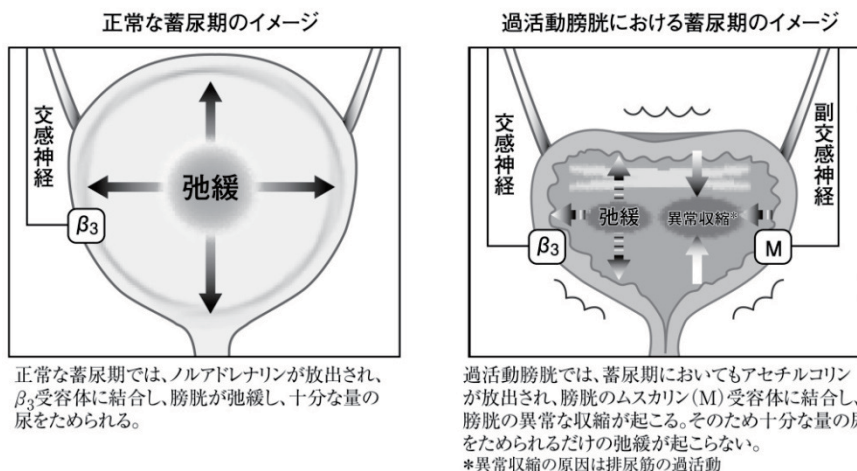


ベタニスが膀胱の $\beta_3$ 受容体に結合すると、 $\beta_3$ 受容体の活性化を介して平滑筋の細胞内でアデニル酸シクラーゼが活性化し、cAMPの産生が促進される。これにより、細胞質内のカルシウム( $\text{Ca}^{2+}$ )濃度が低下し、膀胱平滑筋の弛緩(伸展)をもたらす。

<参考>正常な蓄尿期と過活動膀胱の蓄尿期の違い<sup>23)</sup>

蓄尿期には、交感神経終末よりノルアドレナリンが放出され、膀胱の $\beta_3$ 受容体を介して膀胱が弛緩するとともに、 $\alpha_1$ 受容体を介して尿道が収縮する。排尿期にはノルアドレナリンの放出が抑制され、尿道が弛緩するとともに副交感神経終末からアセチルコリンが放出され、ムスカリン(M)受容体を介して膀胱が収縮する。

一方、過活動膀胱では蓄尿期においてもアセチルコリンが放出され、膀胱のM受容体に結合し、膀胱の異常な収縮が起こる。そのため、過活動膀胱では、十分な量の尿をためられるだけの弛緩が起こらない。



正常な蓄尿期では、ノルアドレナリンが放出され、 $\beta_3$ 受容体に結合し、膀胱が弛緩し、十分な量の尿をためられる。

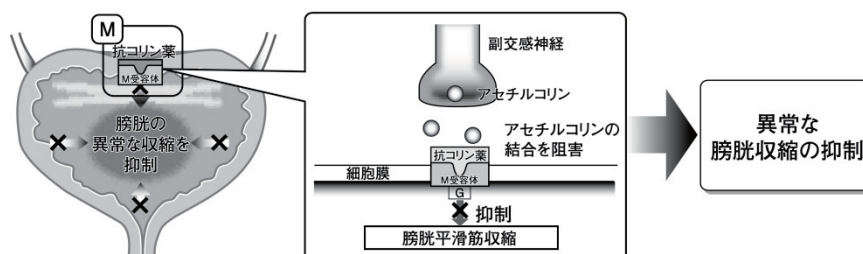
過活動膀胱では、蓄尿期においてもアセチルコリンが放出され、膀胱のムスカリン(M)受容体に結合し、膀胱の異常な収縮が起こる。そのため十分な量の尿をためられるだけの弛緩が起こらない。  
\*異常収縮の原因は排尿筋の過活動



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) 抗コリン薬の作用機序<sup>23)</sup>

抗コリン薬は膀胱の M 受容体に結合し、アセチルコリンが M 受容体に結合するのを阻害する。これにより、アセチルコリンによって引き起こされる膀胱平滑筋の異常な収縮が抑制される。



### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) $\beta_3$ アドレナリン受容体に対する刺激作用 (*in vitro*)<sup>24, 25)</sup>

[方法]

ヒト  $\beta$  アドレナリン受容体の各サブタイプを発現させたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用い、細胞内 cAMP 濃度を指標としてミラベグロン及び非選択的  $\beta$  アドレナリン受容体作動薬であるイソプロテレンールの各  $\beta$  アドレナリン受容体サブタイプに対する刺激作用を検討した。

[結果]

ヒト  $\beta_3$  アドレナリン受容体を発現させた細胞において、ミラベグロンは濃度依存的な細胞内 cAMP 濃度上昇作用を示した。

一方、ヒト  $\beta_1$  及び  $\beta_2$  アドレナリン受容体を発現させた細胞においては、細胞内 cAMP 濃度上昇作用をほとんど示さなかった。

ヒト  $\beta$  アドレナリン受容体に対する刺激作用 (*in vitro*)

被験薬	$\beta_1$		$\beta_2$		$\beta_3$	
	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	IA	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	IA	EC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	IA
ミラベグロン	—	0.1	—	0.2	1.5 [0.89-3.2]	0.8
イソプロテレンール	34 [23-50]	1.0	21 [10-42]	1.0	49 [39-61]	1.0

n=4 EC<sub>50</sub> 値 : 4 施行の平均値 [95%CI]

イソプロテレンール : 非選択的  $\beta$  アドレナリン受容体完全活性薬。

EC<sub>50</sub> : イソプロテレンールによる最大反応の 50% を惹起させる濃度。値が小さいほど作用が強いことを示す。

IA : Intrinsic activity(固有活性)。完全活性薬であるイソプロテレンールの最大反応を 1 としたときの相対値。値が大きいほど最大反応が大きいことを示す。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) 膀胱組織内の cAMP 濃度に対する作用 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

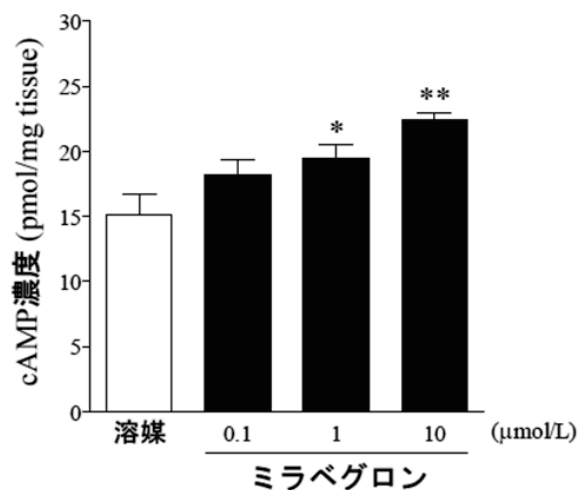
[方法]

ラット摘出膀胱平滑筋において、細胞内 cAMP 濃度に対するミラベグロンの作用を検討した。溶媒又はミラベグロンは、摘出膀胱を含む 2.5mmol/L 3-isobutyl-1-methylxanthine 含有 Krebs 溶液中に添加し、10 分間処理後に摘出膀胱組織内の cAMP 濃度を測定した。

[結果]

ラット摘出膀胱において、ミラベグロンは膀胱組織内 cAMP 濃度を溶媒に比べて有意に上昇させた。

ラット摘出膀胱組織内の cAMP 濃度に対する作用 (*in vitro*)



平均値±標準誤差(\* : p<0.05、\*\* : p<0.01、vs溶媒添加群の値、Dunnettの検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 膀胱弛緩作用 (*in vitro*)<sup>6)</sup>

[方法]

カルバコールによる持続性収縮を惹起させたヒト摘出膀胱平滑筋において、収縮に対するミラベグロン及びイソプロテレノールの作用を検討した。0.1 $\mu$ mol/Lカルバコールにより誘発したヒト摘出膀胱の持続性収縮が安定した後、被験薬を10分間隔で累積添加した。被験薬添加終了後、100 $\mu$ mol/Lパパベリンを添加し、その作用を100%としてEC<sub>50</sub>値及び最大弛緩率を算出した。

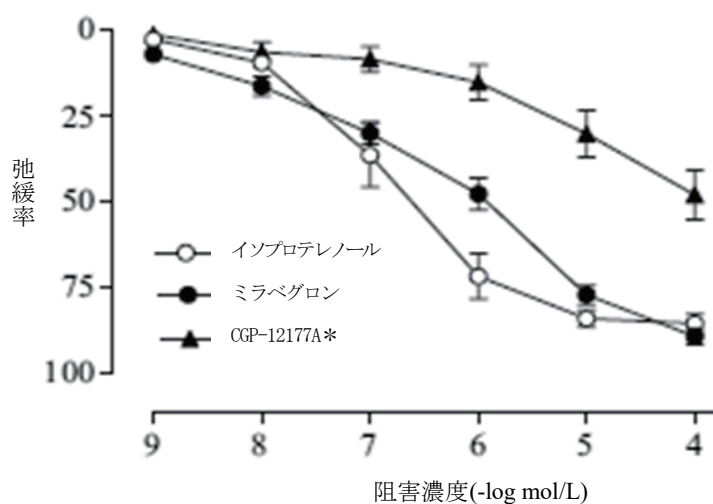
パパベリン：非特異的平滑筋弛緩薬。組織が弛緩しうる最大の反応(100%)を得るために添加した試薬。

[結果]

カルバコールにより持続性収縮を惹起させたヒト摘出膀胱において、ミラベグロンは濃度依存的な弛緩作用を示した。その効力及び最大反応は、非選択的 $\beta$ アドレナリン受容体完全活性薬であるイソプロテレノールに匹敵した。

持続性収縮：カルバコールにより、ムスカリン受容体が持続的に刺激され、平滑筋の収縮が続いている状態。

ヒト摘出膀胱における弛緩作用 (*in vitro*)



\*(CGP-12177A) ( $\beta_3$ -AR agonist)

	EC <sub>50</sub> 値( $\mu$ mol/L)	95%CI	最大弛緩率(%) (平均±標準誤差)
ミラベグロン(n=6)	0.78 [1]	0.32-1.9	89.4±2.3
イソプロテレノール(n=4)	0.28 [3]	0.051-1.5	85.6±2.7
CGP-12177A (n=5)	>100 [ $<1/130$ ]	N.D.	48.2±7.2

[ ] : ミラベグロンを1としたときの効力比、N.D. : 検出されず

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 膀胱内圧上昇に対する作用<sup>7)</sup>

ラット静止時膀胱内圧

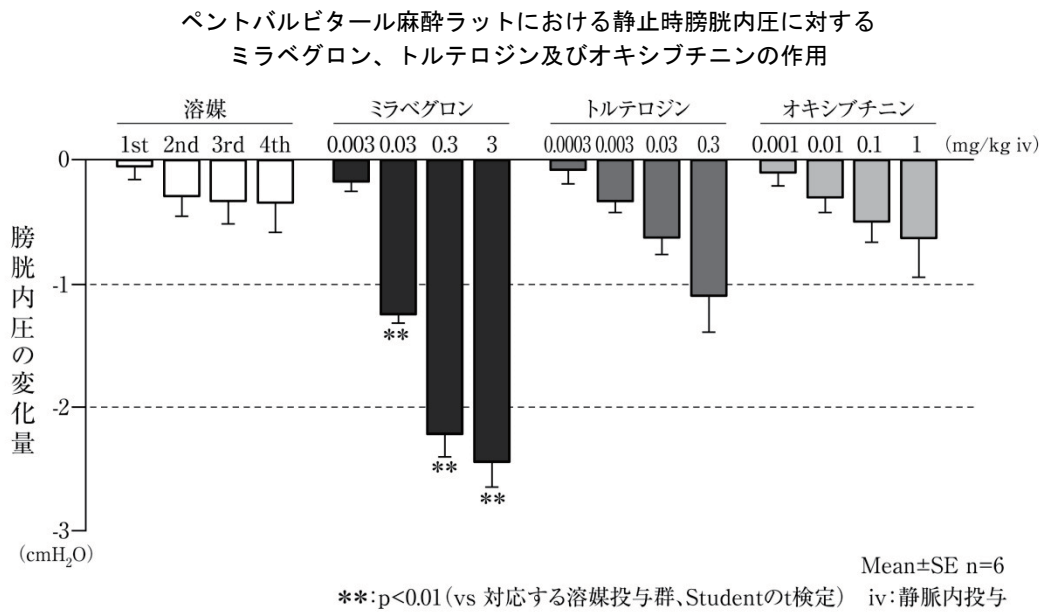
[方法]

ペントバルビタール麻酔ラットの膀胱内に生理食塩水を注入し、膀胱内圧が約 6cmH<sub>2</sub>O で安定した後、ミラベグロン、トルテロジン及びオキシブチニンの静止時膀胱内圧に対する作用を検討した。

[結果]

ミラベグロン(0.003~3mg/kg iv)は 0.03mg/kg iv 以上で静止時膀胱内圧を低下させた。

一方、オキシブチニン(0.001~1mg/kg iv)及びトルテロジン(0.0003~0.3mg/kg iv)は明らかな静止時膀胱内圧低下作用を示さなかった。



VI. 薬効薬理に関する項目

5) 律動性膀胱収縮に対する作用<sup>27)</sup>

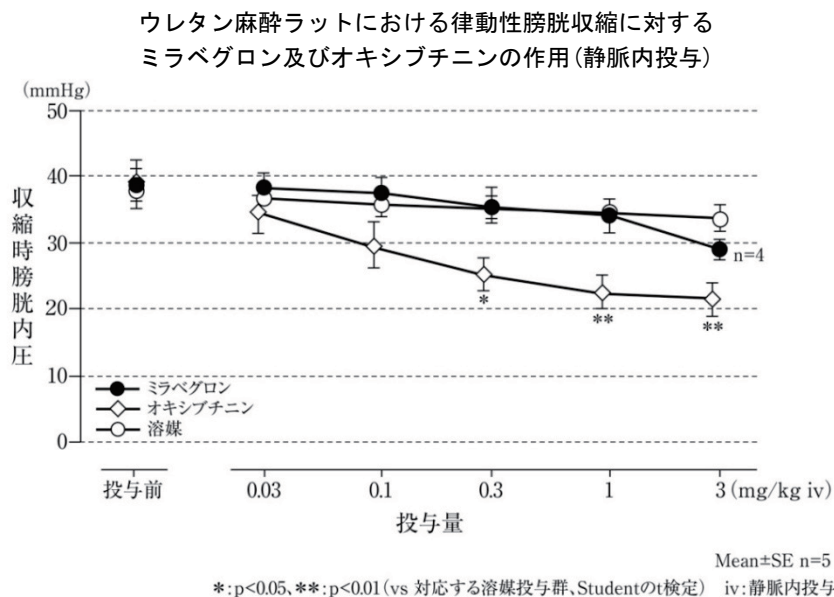
正常ラット

[方法]

ウレタン麻酔ラットの膀胱内に生理食塩水を注入することで惹起した律動性膀胱収縮の最大収縮時膀胱内圧に対するミラベグロン及びオキシブチニンの静脈内投与時の作用を検討した。

[結果]

オキシブチニン(0.027~2.7mg/kg iv)は0.27mg/kg iv以上で最大収縮時膀胱内圧を低下させた。一方、ミラベグロン(0.03~3mg/kg iv)は3mg/kg ivでも最大収縮時膀胱内圧に影響を及ぼさなかった。



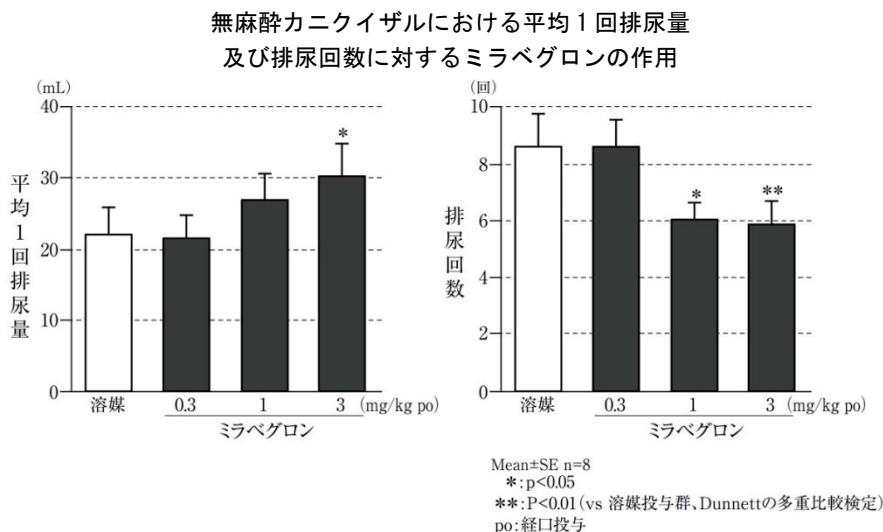
6) 平均1回排尿量及び排尿回数に対する作用<sup>28)</sup>

[方法]

無麻酔カニクイザルを用い、蒸留水(50mL/kg)を強制経口負荷した後の平均1回排尿量及び排尿回数に対するミラベグロンの作用を無麻酔・無拘束下において検討した。

[結果]

ミラベグロン(0.3~3mg/kg po)は3mg/kg poで平均1回排尿量を増加させ、1mg/kg po以上で排尿回数を減少させた。



VI. 薬効薬理に関する項目

7) 排尿機能に対する作用<sup>29)</sup>

[方法]

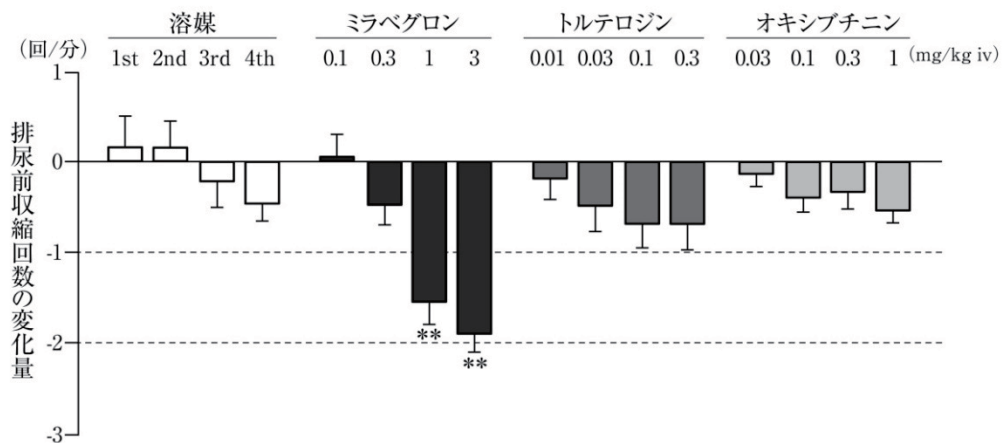
尿道部分閉塞ラットを用いて、無麻酔下でシストメトリー試験を実施し、ミラベグロン、トルテロジン及びオキシブチニンの排尿前収縮回数及び残尿量に対する作用を検討した。

[結果]

ミラベグロン(0.1~3mg/kg iv)は残尿量には影響を及ぼすことなく、1mg/kg iv 以上で排尿前収縮回数を減少させた。

尿道部分閉塞ラットにおける排尿前収縮回数及び残尿量に対する  
ミラベグロン、トルテロジン及びオキシブチニンの作用

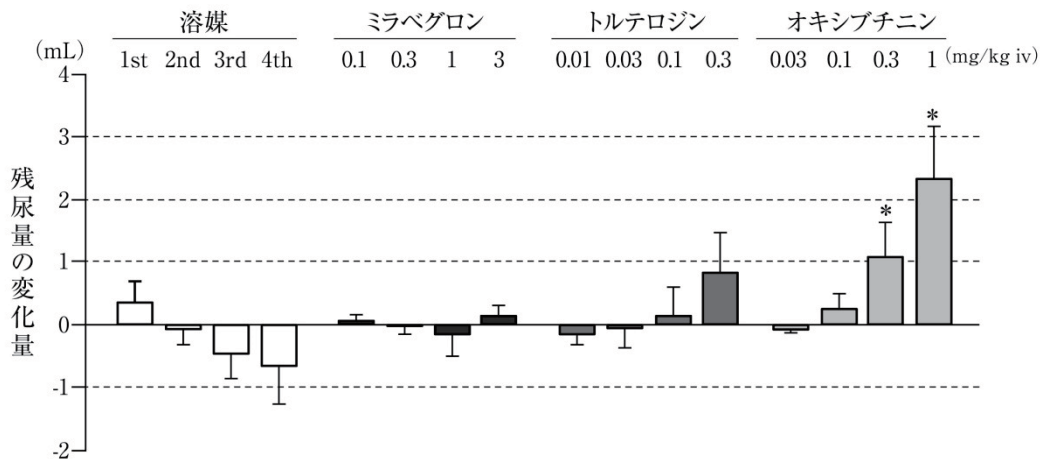
排尿前収縮回数



Mean±SE n=6

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (vs 対応する溶媒投与群、Studentのt検定) iv: 静脈内投与

残尿量



Mean±SE n=6

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (vs 対応する溶媒投与群、Studentのt検定) iv: 静脈内投与

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

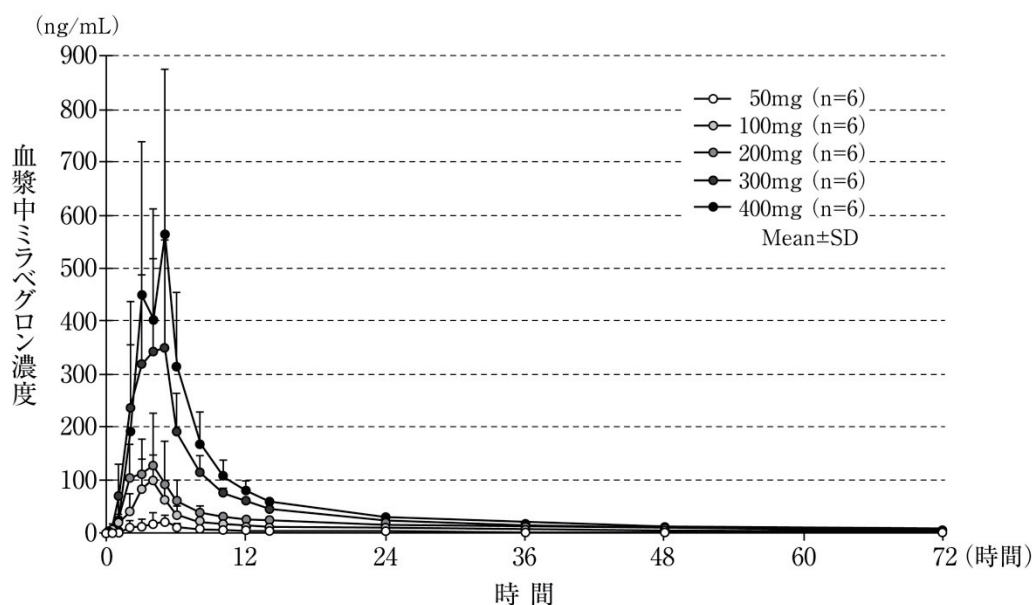
健康成人男性各6例に本剤を50～400mgの範囲で空腹時に単回経口投与したときの $t_{max}$ の平均値は2.8～4.0時間であり、用量に依らず一定であった<sup>13)</sup>。また、健康成人女性各17例に本剤を空腹時に50又は100mg単回経口投与したときの $t_{max}$ の平均値はともに3.7時間であった<sup>30)</sup>。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における薬物動態

###### ① 単回投与試験<sup>13)</sup>

健康成人男性各6例に本剤50～400mgを空腹時単回経口投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は用量に依って増加したが、 $t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ は一定であった。CL/Fは、用量増加に伴い減少した。



投与量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$AUC_{inf}^*$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^*$ (h)	CL/F <sup>*</sup> (L/h)
50	31.01 ±18.06	3.5±1.4	292.24 ±76.93	36.4±11.8	183.49 ±58.11
100	130.67 ±43.79	3.3±0.8	882.40 ±234.53	30.8±3.4	119.34 ±28.11
200	164.51 ±82.99	2.8±1.3	1,382.68 ±441.45	26.4±3.6	157.61 ±50.64
300	548.52 ±92.50	3.7±1.0	3,285.08 ±333.94	25.1±4.3	92.24 ±10.89
400	720.14 ±264.40	4.0±1.3	4,142.50 ±735.89	23.9±4.9	99.79 ±22.03

※：投与後72時間までの測定可能な時点までの実測値に基づいた値

(各群 n=6 平均値±標準偏差)

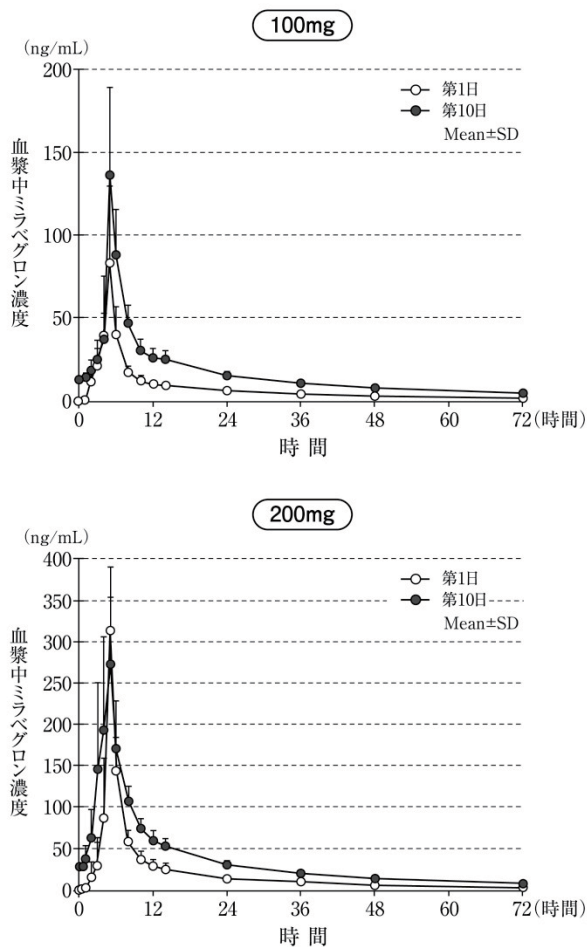
注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして50mgを1日1回食後に経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

② 反復投与試験<sup>13)</sup>

健康成人男性各 8 例に本剤 100mg 及び 200mg を朝食後に単回経口投与し、2 日間の休薬後、更に朝食後 7 日間反復経口投与した。

100mg 及び 200mg とともに、初回投与後第 7 日目(反復投与開始後第 4 日目)以降トラフ値はほぼ一定となった。第 10 日目(反復投与開始後第 7 日目)の  $C_{max}$  は、第 1 日目(初回投与時)と比較して上昇し、第 10 日目の  $AUC_{24h}$  は第 1 日目と比較して上昇した。また、第 10 日目の  $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$  はいずれの用量とも第 1 日目とほぼ同じであった。



投与量	評価日	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$AUC_{24h}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
100mg	第 1 日	91.23 ±42.00	4.8±0.5	377.16 ±90.67	28.8±6.8	167.16 ±31.36
	第 10 日	136.14 ±52.52	5.0±0.0	792.75 ±156.88	30.0±4.4	131.76 ±33.39
200mg	第 1 日	313.08 ±77.57	5.0±0.0	1,102.22 ±284.28	27.4±7.7	127.95 ±27.23
	第 10 日	290.94 ±90.64	5.0±0.5	1,909.36 ±366.20	28.0±1.8	108.03 ±19.75

(各群 n=8 平均値±標準偏差)

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。



## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 薬物動態に及ぼす性差の影響

(外国人データ)

非高齢及び高齢外国健康成人男女に本剤 25mg、50mg 及び 100mg を反復投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  は、男女間で差が認められ、男性被験者に比べ女性被験者で 1.44 倍及び 1.38 倍の高い値を示した<sup>31)</sup>。

			$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$AUC_{tau}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
25mg	男性	非高齢者 (n=11)	21.6 ± 10.5	4.14 ± 0.84	165 ± 65	54.3 ± 8.0	176 ± 79
		高齢者 (n=13)	11.7 ± 4.6	4.70 ± 0.85	113 ± 35	64.7 ± 13.5	240 ± 65
	女性	非高齢者 (n=11)	20.1 ± 5.6	3.86 ± 0.78	163 ± 46	64.8 ± 7.9	167 ± 57
		高齢者 (n=12)	19.7 ± 5.6	3.88 ± 1.13	182 ± 56	70.7 ± 12.5	147 ± 35
50mg	男性	非高齢者 (n=12)	54.4 ± 24.5	3.92 ± 0.87	413 ± 148	58.3 ± 14.6	136 ± 46
		高齢者 (n=11)	43.5 ± 18.9	3.86 ± 1.31	341 ± 71	59.7 ± 12.7	153 ± 36
	女性	非高齢者 (n=12)	58.1 ± 15.8	4.58 ± 1.00	471 ± 88	58.0 ± 8.0	110 ± 24
		高齢者 (n=11)	66.3 ± 27.3	4.45 ± 0.82	512 ± 178	66.4 ± 14.4	115 ± 55
100mg	男性	非高齢者 (n=12)	134 ± 58	3.63 ± 1.11	947 ± 228	54.1 ± 9.7	112 ± 28
		高齢者 (n=14)	130 ± 35	4.04 ± 1.10	992 ± 235	58.2 ± 6.9	106 ± 22
	女性	非高齢者 (n=11)	215 ± 60	4.00 ± 0.77	1,366 ± 257	56.2 ± 8.0	76.1 ± 17.0
		高齢者 (n=11)	259 ± 81.8	4.05 ± 0.91	1,682 ± 352	61.7 ± 7.0	61.6 ± 11.3

(平均値 ± 標準偏差)

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

### 3) 高齢者における薬物動態

日本人過活動膀胱患者を対象として実施された国内第Ⅲ相試験において、本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中濃度は、65 歳未満より 65 歳以上の患者集団で 1.32 倍に増加した<sup>12)</sup>。

(外国人データ)

健康高齢(55 歳～77 歳)、非高齢(18～45 歳)男女 75 例を対象に、本剤 25、50、100mg を、第 1 日は 1 日 2 回、第 2 日～第 7 日は 1 日 1 回反復経口投与し、薬物動態を評価した。試験は 2 期 6 群非盲検クロスオーバー試験として実施した。その結果、高齢者と非高齢者間の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  の差は認められなかった(「2)薬物動態に及ぼす性差の影響」の項参照)<sup>31)</sup>。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

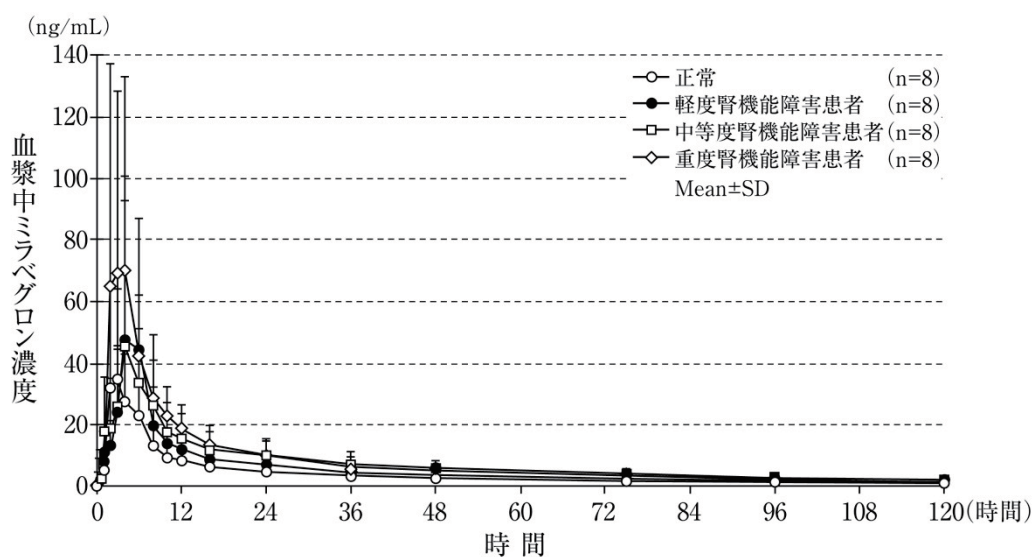
4) 腎機能障害患者における薬物動態

(外国人データ)<sup>32)</sup>

軽度(eGFR60～89mL/min/1.73m<sup>2</sup>、8例)、中等度(eGFR30～59mL/min/1.73m<sup>2</sup>、8例)、重度(eGFR15～29mL/min/1.73m<sup>2</sup>、中止例1例を含む9例)の腎機能障害患者及び正常腎機能被験者8例に、本剤100mgを単回経口投与した。

正常腎機能被験者群と比べ、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値は、軽度の腎機能障害患者群では1.06倍及び1.31倍に増加し、血漿中曝露量の差はわずかであったが、中等度群では1.23倍及び1.66倍、重度群では1.92倍及び2.18倍に増加した。

腎機能障害の重症度に伴い本剤のCL/Fは減少したが、t<sub>1/2</sub>には影響がなかった。



		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (ng · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
正常群		45.2 ±26.94	3.1 ±1.89	558 ±249.3	43.0 ±6.47	228 ±132.4
腎機能 障害患者	軽度	57.0 ±49.99	4.0 ±1.60	771 ±479.6	55.1 ±13.58	181 ±119.2
	中等度	60.8 ±41.95	4.5 ±2.00	992 ±512.0	47.3 ±10.88	160 ±162.3
	重度	93.8 ±70.12	4.3 ±1.58	1,239 ±654.2	52.1 ±11.70	105 ±65.4

(各群 n=8 平均値±標準偏差)

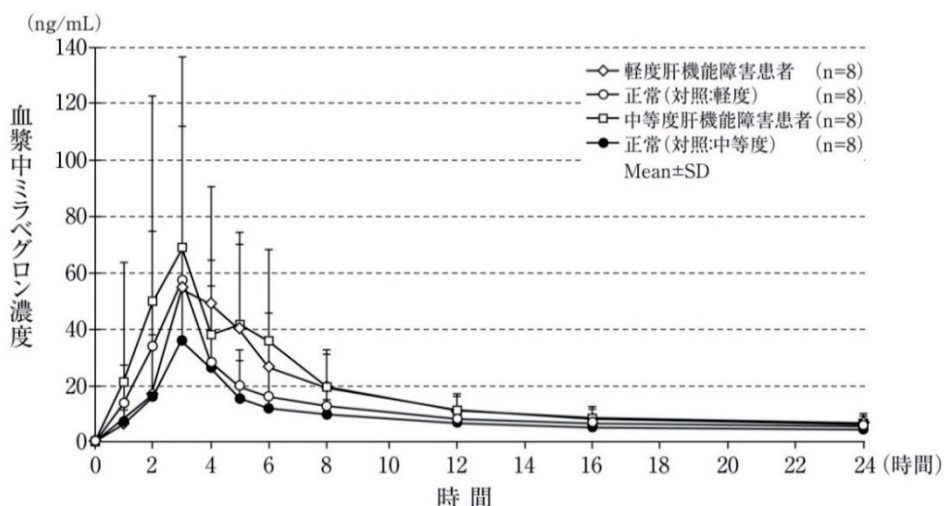
注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして50mgを1日1回食後に経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5) 肝機能障害患者における薬物動態

(外国人データ)<sup>32)</sup>

軽度及び中等度(Child-Pugh スコア 5~6 で軽度、7~9 で中等度)の肝機能障害患者各 8 例及び、軽度又は中等度肝機能障害患者を対照とした正常肝機能被験者群各 8 例に、本剤 100mg を単回経口投与した。軽度の肝機能障害患者において、本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  は正常肝機能被験者と比べてそれぞれ 1.09 倍、1.19 倍高く、中等度の肝機能障害患者においてはそれぞれ 2.75 倍、1.65 倍高かった。



		$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$AUC_{inf}$ (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
軽度	正常群	66.9 ± 74.4	2.13 ± 0.83	615 ± 370	56.7 ± 11.9	197 ± 71
	軽度肝機能障害患者	71.9 ± 50.5	3.50 ± 2.07	770 ± 391	67.7 ± 14.9	197 ± 189
中等度	正常群	41.5 ± 31.8	2.50 ± 0.93	486 ± 248	55.4 ± 10.6	279 ± 195
	中等度肝機能障害患者	113 ± 68	3.63 ± 1.51	784 ± 363	51.2 ± 11.4	166 ± 110

(各群 n=8 平均値 ± 標準偏差)

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

6) 過活動膀胱患者における薬物動態<sup>11, 13)</sup>

第 I 相単回及び反復投与試験の健康成人男性及び第 II 相試験の過活動膀胱患者より得られた血漿中未変化体濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

健康成人男性 100mg、200mg 投与群各 8 例、過活動膀胱患者で 25mg 群 198 例、50mg 群 195 例、100mg 群 195 例を解析対象とした。

母集団薬物動態解析により推定した男性の過活動膀胱患者 100mg 群における CL/F(経口クリアランス)の母集団平均値は 191L/h であった。

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

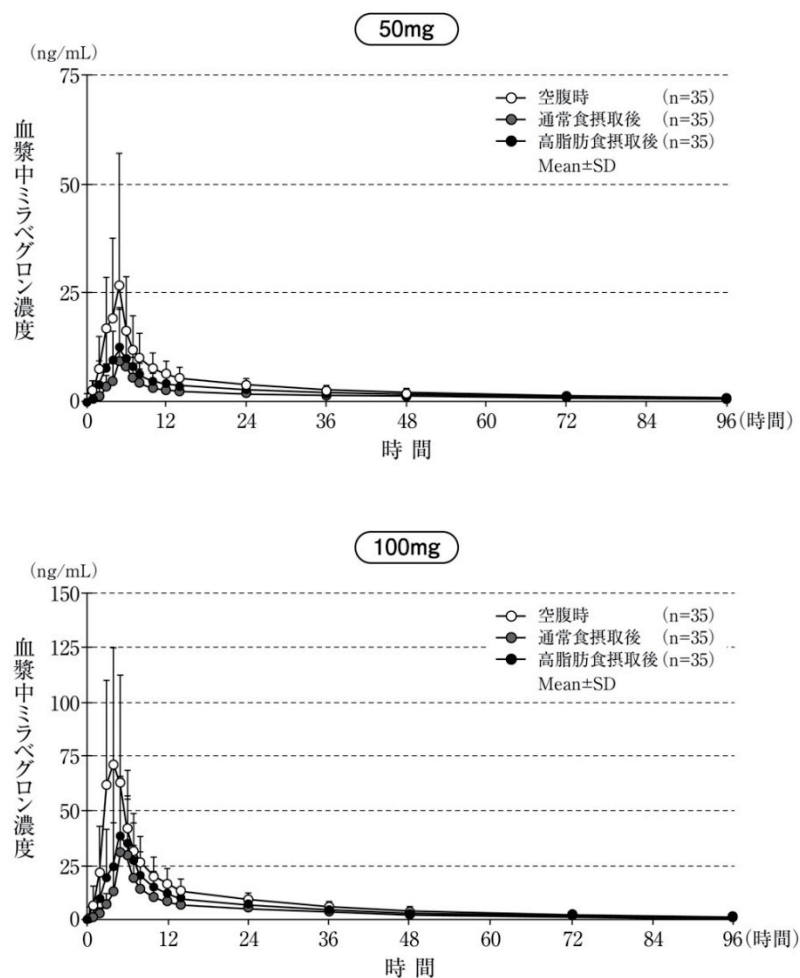
## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響<sup>30)</sup>

健康成人男女 72 例を対象に、本剤 50mg 及び 100mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した(完了例: 70 例)。

空腹時投与したときの  $C_{max}$  は高脂肪食食後投与時の 2.11 倍及び 1.95 倍に、 $AUC_{last}$  は 1.47 倍及び 1.40 倍に増加した。



注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

#### 2) 併用薬の影響

トルテロジン

「V. 3. (6) 1) ③ ii) ベタニスとトルテロジンとの間の薬物動態に及ぼす薬物相互作用の研究」の項参照。  
その他の薬剤の影響については、「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

#### (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

過活動膀胱患者における本剤の経口クリアランスは、身長、総ビリルビン値、血清クレアチニン値及び性別の影響を受け、また、バイオアベイラビリティは、血清アルブミン値及び年齢の影響を受けることが示唆された<sup>11,13)</sup>。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) バイオアベイラビリティ

(外国人データ)<sup>33)</sup>

健康成人男女に本剤 25、50、100mg を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、それぞれ 28.9、35.4 及び 45.0% であった。

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス

CL/F(経口クリアランス)<sup>11)</sup> :

過活動膀胱患者を対象に、本剤 25mg を 198 例、50mg を 195 例、100mg を 195 例に投与したときに得られたデータを用いたところ、男性の CL/F の母集団平均推定値は 191L/h であった。

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

#### (6) 分布容積

(外国人データ)<sup>33)</sup>

健康成人男性にミラベグロン 15mg を単回静脈内投与したときの分布容積は 1,643L であった。

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

#### (7) 血漿蛋白結合率

*In vitro* 蛋白結合試験において本剤の血漿蛋白結合率を検討した結果、200~5,000ng/mL の濃度範囲でほぼ一定であり、日本人で 76.3~76.9% であった。また、ヒト血漿中における主結合蛋白はアルブミンで、次いで  $\alpha_1$ -酸性糖蛋白であることが推定された<sup>34)</sup>。

### 3. 吸収

該当資料なし

<参考>

#### (1) 吸収部位(ラット)<sup>35)</sup>

一晚絶食させた雄ラットの 5 つの消化管部位(胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸)のループ内に <sup>14</sup>C-ミラベグロンを投与し、各消化管部位における <sup>14</sup>C-ミラベグロンの吸収率を算出した。

放射能の吸収率は回腸において最も高く(65.9%)、次いで空腸(61.7%)、十二指腸(55.5%)及び結腸(15.1%)の順であり、胃からの吸収率は最も低かった(7.1%)。したがって、ミラベグロンの主な吸収部位は小腸全般であると考えられた。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 腸肝循環(ラット)<sup>36)</sup>

胆管にカニューレションを挿入した雄ラットに <sup>14</sup>C-ミラベグロンを 10mg/kg 単回経口投与したときに得られた胆汁(投与後 0~6 時間に採取した胆汁：この採取時間の胆汁中排泄率は投与放射能の 21.6%)0.5mL を、胆管にカニューレションを挿入した別のラットの十二指腸内に投与したときの尿及び胆汁中への放射能累積排泄率を測定した。投与後 72 時間までの尿及び胆汁中にそれぞれ 18.4%及び 8.1%が回収され、少なくとも投与した放射能の 26.5%が再吸収されたことから、ラットにおいては <sup>14</sup>C-ミラベグロン由来成分が腸肝循環を受けることが示唆された。

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>単回経口投与後の組織内放射能濃度(ラット)<sup>37)</sup>

雄の白色ラットに <sup>14</sup>C-ミラベグロンを 10mg/kg 単回経口投与したとき、放射能濃度は大脳及び小脳において最も低かった。大脳及び小脳内の放射能濃度は速やかに減少した。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>胎盤通過性(ラット)<sup>38)</sup>

妊娠 14 日目(器官形成期)のラットに <sup>14</sup>C-ミラベグロンを 10mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 4 時間において胎盤及び胎児において母体血漿中放射能のそれぞれ 1.5 倍及び 0.2 倍の放射能が認められ、ミラベグロン由来成分が胎盤関門を通過して胎児に移行することが確認された。母体の大部分の組織において放射能濃度は血漿よりも高く、脳、羊水及び胎児のみ血漿より低値であった。

組織	組織内放射能濃度(ng eq./mL 又は ng eq./g)		
	1 時間	4 時間	24 時間
血液	1299.59±419.46	795.16±50.40	54.07±3.91
血漿	1437.35±450.28	980.86±70.52	36.67±4.16
脳	90.77±31.89	120.38±7.37	ND
心臓	2476.34±628.23	2433.15±20.36	352.13±18.41
肺	3200.17±902.63	4412.52±350.54	843.84±93.97
肝臓	23396.33±6871.33	15690.52±1073.09	2505.75±187.22
腎臓	8840.69±2989.61	7800.19±909.46	1533.47±52.67
脾臓	2994.95±1100.00	3512.20±263.53	602.80±72.91
膵臓	3894.21±1360.53	5454.59±269.87	528.90±26.75
卵巣	1278.94±351.62	1978.53±238.48	524.77±19.41
子宮	1173.70±355.26	1998.59±162.24	366.62±50.24
羊水	15.72 <sup>a</sup>	37.98±6.32	ND
胎盤	889.39±355.53	1477.42±105.95	412.41±69.58
乳腺	1040.16±183.90	2458.06±426.31	636.69±104.06
胎児	108.89±27.92	221.04±8.70	44.07±5.16

(n=3 平均値±標準偏差)

a : n=2(ND1 例を除く)

ND : 検出限界未満

放射能濃度はミラベグロン当量として表示した。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>乳汁移行性(ラット)<sup>39)</sup>

授乳中(分娩後 14 日目)のラットに <sup>14</sup>C-ミラベグロンを 10mg/kg 単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後 1 時間では母体血漿中放射能濃度の 0.44 倍であったが、投与後 4 時間では母体血漿中放射能濃度の 1.7 倍を示した。また、投与後 4 時間及び 24 時間の哺乳児の肝臓、腎臓及び肺において放射能が検出されたことから、ミラベグロン由来成分が乳汁を介して哺乳児の組織に分布したものと考えられた。

組 織		組織内放射能濃度(ng eq./mL 又は ng eq./g)		
		1 時間	4 時間	24 時間
母体	血液	62.08±20.85	62.86±23.67	ND
	血漿	70.95±30.38	67.96±27.30	ND
	乳汁	31.42±10.60	115.27±51.99	ND
哺乳児	血液	ND	ND	ND
	血漿	ND	ND	ND
	脳	ND	ND	ND
	心臓	ND	ND	ND
	肺	ND	ND	6.82 <sup>a</sup>
	肝臓	ND	4.69±1.33	24.71±0.71
	腎臓	ND	ND	7.54 <sup>a</sup>
	胃内の乳塊	14.55±6.59	92.24±39.46	19.14±5.64

(n=3 平均値±標準偏差)

a : n=2(ND1 例を除く)

ND : 検出限界未満

放射能濃度はミラベグロン当量として表示した。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>単回経口投与後の組織内放射能濃度<sup>37)</sup>

#### (1) 白色ラット(雄)

雄の白色ラットに <sup>14</sup>C-ミラベグロンを 10mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度は、消化管を除いてほとんどの組織において投与後 4 時間に最高値を示したが、肺では投与後 1 時間に最高値を示した。投与後 4 時間では消化管を除いて肝臓で最も高く、血漿に比べて 17.48 倍高い濃度を示し、大脳及び小脳において最も低かった。投与後 168 時間では、ほとんどの組織において放射能濃度は最高値の 10%未満であったが、精巣は最高値の 41%であった。

#### (2) 有色ラット(雄)

雄の有色ラットに <sup>14</sup>C-ミラベグロンを 10mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度は、眼球を除いて白色ラットと類似していた。消化管を除くほとんどの組織内放射能濃度は投与後 4 時間に最高値を示したが、眼球では 24 時間後に最高値を示し、その値は白色ラットの最高値の 18 倍であった。投与後 4 時間の放射能濃度は消化管以外では肝臓及び下垂体で最も高く、それぞれ血漿に比べて 11.56 倍及び 9.03 倍高い濃度を示し、大脳及び小脳で最も低かった。投与後 360 時間の放射能濃度はほとんどの組織で最高値の 10%未満であったが、精巣及び眼球ではそれぞれ最高値の 23%及び 68%であった。この結果より、有色ラットの眼球においては薬物由来成分が眼内メラニンに結合している可能性が示唆された。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

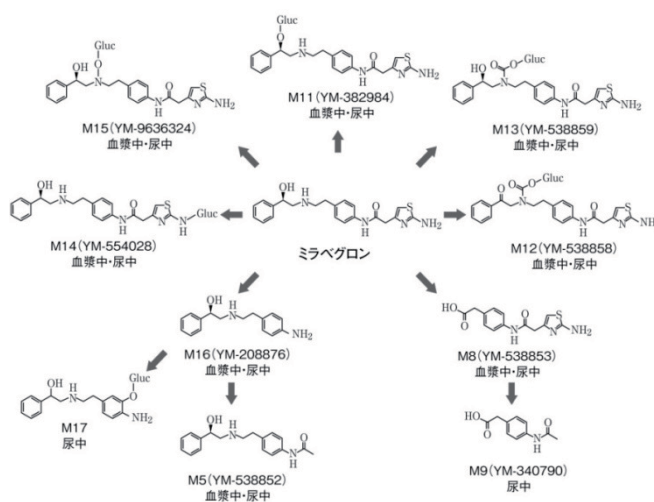
### (3) カニクイザル(雄)

雄のカニクイザルに  $^{14}\text{C}$ -ミラベグロンを  $10\text{mg/kg}$  単回経口投与したときの投与後 168 時間における組織内放射能濃度は肝臓で最も高かった。血液、血漿、脂肪、大脳、小脳、下垂体及び胃内容物では検出限界未満であった。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトの *in vivo* 試料を用い、ミラベグロンの代謝物検索及び構造推定を実施した結果、M5、M8、M9、M11、M12、M13、M14、M15、M16 及び M17 の 10 種の代謝物が尿中に認められた。また、そのうちの 8 種(M5、M8、M11、M12、M13、M14、M15 及び M16)が血漿中に認められた<sup>40)</sup>。ヒトにおいて予想されるミラベグロンの推定代謝経路は次のとおりである。



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ミラベグロンは主にブチリルコリンエステラーゼ、グルクロン酸抱合酵素及びチトクロム P450(CYP)によって代謝される<sup>40)</sup>。CYP代謝においては、CYP3A4がミラベグロン代謝に最も寄与するCYP酵素であることが示されたが<sup>41)</sup>、CYP2D6も一部関与する可能性が示唆された。また、ミラベグロンはCYP1A2及び3A4/5に対して誘導作用を示さなかった<sup>42)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

(外国人データ)<sup>33)</sup>

健康成人男女に本剤25、50、100mgを経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは、それぞれ28.9、35.4及び45.0%であった。

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして50mgを1日1回食後に経口投与する。」である。

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

ミラベグロンを経口投与後、未変化体の他に8種の代謝物が血漿中に認められ、M11(ミラベグロン-O-グルクロニド)及びM12(ミラベグロンケトン酸化体のN-COO-グルクロニド)がヒト血漿中における主代謝物と考えられた。ヒト血漿中に認められた代謝物の濃度はいずれも未変化体に比べ顕著に低かった<sup>40)</sup>。また、いずれの代謝物も $\beta_3$ アドレナリン受容体に対するアゴニスト活性はミラベグロンに比べ弱かったことから、これら代謝物の薬効への寄与は低いと考えられた。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

尿中、糞中

#### (2) 排泄率

(外国人データ)<sup>43)</sup>

健康成人男性 4 例に、<sup>14</sup>C-ミラベグロン 160mg を単回経口投与した。総放射能の排泄率は、尿中において投与量の 55.0%、糞中において 34.2%であり、呼気には排泄されなかった。

投与後 48 時間までのミラベグロンの尿中排泄率は 18.4%であった。また、M5、M8、M9、M11、M12 と M13 の混成、M15、M16 及び M17 の代謝物由来ピークが認められ、投与後 48 時間までの尿中排泄率は、それぞれ投与量の 2.9%、1.3%、0.6%、3.2%、1.4%、0.6%、1.7%及び 2.0%であった。糞中にはミラベグロンが最も多く存在し、代謝物の存在は確認されなかった。

健康成人男性における <sup>14</sup>C-ミラベグロン単回経口投与時の尿中 <sup>14</sup>C 放射能の半減期、並びに尿、糞、及び呼気中の <sup>14</sup>C 放射能平均排泄率(用量に対する割合)

t <sub>1/2</sub> 尿 (h)	A <sub>e,last</sub> (%)			
	尿	糞	呼気	合計
84.5±11.6	55.0±2.66	34.2±2.28	0.0	89.2±2.7
69.8-97.4	51.9-57.5	32.2-37.5	0.0-0.0	85.2-91.2

上から、平均値±標準偏差、最小値-最大値 n=4

#### <sup>14</sup>C-ミラベグロン経口投与時の尿中排泄率

ピーク No.	代謝物 <sup>a</sup>	0~48 時間の尿中排泄率(投与量に対する%)
1	未同定	1.1±0.2
2	M9	0.6±0.1
3	M8	1.3±0.3
4	M17	2.0±0.6
5	M12+M13 <sup>b</sup>	1.4±0.3
6	M11 <sup>b</sup>	3.2±0.6
7	M15	0.6±0.1
8	M16	1.7±0.5
9	M5	2.9±0.8
10	ミラベグロン	18.4±1.6
その他	未同定	9.7±0.9
総放射能		43.0±3.3

(n=4 平均値±標準偏差)

a: 代謝物の構造は、代謝物の同定及び構造推定試験において、同定あるいは推定された。

b: ピーク No.6 の代謝物(M11)を検索した際、ピーク No.5 及び 6 の間付近に M14 が存在することが確認された。

注)本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

### 7. トランスポーターに関する情報

ミラベグロンは、P-糖蛋白の基質である。また、本剤の P-糖蛋白阻害作用が認められている(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)。

*In vitro* 試験において、ミラベグロンはトランスポーターの OATP1A2 の基質である<sup>44)</sup>。

### 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること。[動物実験(ラット)で、精囊、前立腺及び子宮の重量低値あるいは萎縮等の生殖器系への影響が認められ、高用量では発情休止期の延長、黄体数の減少に伴う着床数及び生存胎児数の減少が認められている。]

#### (解説)

動物実験(ラット)において、生殖器系への影響が認められた<sup>45~49)</sup>。本剤の性ホルモンに対する作用について検討したデータはなく、ラット生殖器系への影響の発現機序は不明であることから、ヒトでの安全性に最大限の注意をはらうため、【警告】の項に生殖可能な年齢の患者への投与はできる限り避けるよう注意喚起するため設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)重篤な心疾患を有する患者 [心拍数増加等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。]
- (3)妊婦及び妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (4)授乳婦 [動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)]
- (5)重度の肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 10 以上) [血中濃度が過度に上昇するおそれがある。(「薬物動態」の項参照)]
- (6)フレカイニド酢酸塩あるいはプロパフェノン塩酸塩投与中の患者(「相互作用」の項参照)

#### (解説)

- (1)一般的留意事項として記載した。  
一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがあることから設定した。
- (2)国内の臨床試験において、脈拍数の増加が認められている<sup>11,12,16)</sup>ことから、重篤な心疾患を有する患者では本剤の投与により症状悪化の可能性が否定できないため設定した。
- (3)動物実験(ラット、ウサギ)において、胎児の着床後死亡率の増加、体重低値、肩甲骨等の屈曲及び波状肋骨の増加、骨化遅延、大動脈の拡張及び巨心の増加、肺副葉欠損が認められている<sup>50,51)</sup>ことから設定した。
- (4)動物実験(ラット)において、ミラベグロンの乳汁移行や出生時の組織への分布が認められている<sup>39)</sup>。また、授乳中のラットに投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている<sup>52)</sup>ため、乳児に対するリスクを否定できないことから設定した。
- (5)重度の肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 10 以上)に投与した経験はない。海外の臨床試験において中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 7~9)に投与した場合、健康成人に比べて  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  がそれぞれ 2.75 倍及び 1.65 倍に上昇した<sup>32)</sup>ことから、重度の肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 10 以上)に投与した場合は、血中濃度がさらに上昇する可能性が考えられるため、安全性を考慮して設定した。
- (6)本剤及びこれらの薬剤にはともに催不整脈作用があり、また本剤の CYP2D6 阻害作用により、CYP2D6 で代謝されるプロパフェノン塩酸塩及びフレカイニド酢酸塩の血中濃度が上昇する可能性があり、QT 延長、心室性不整脈(Torsades de Pointes を含む)等を起こす可能性があることから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」参照

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)クラスⅠA(キニジン、プロカインアミド等)又はクラスⅢ(アミオダロン、ソタロール等)の抗不整脈薬を投与中の患者を含むQT延長症候群患者(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2)重度の徐脈等の不整脈、急性心筋虚血等の不整脈を起こしやすい患者〔心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、QT延長を起こすことがある。〕
- (3)低カリウム血症のある患者〔心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、QT延長を起こすことがある。〕
- (4)肝機能障害患者(重度を除く)及び腎機能障害患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (6)緑内障の患者〔眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。〕

#### (解説)

- (1)海外のQT/QTc評価試験において、本剤100mg及び200mgを投与された女性被験者でQTcが延長する傾向が認められた<sup>14,15)</sup>。そのため、クラスⅠA(キニジン、プロカインアミド等)又はクラスⅢ(アミオダロン、ソタロール等)の抗不整脈薬を投与中の患者を含むQT延長症候群患者においては、QT延長に基づく副作用発現の可能性が否定できないことから、心電図の変化に注意し慎重に投与すること(「Ⅴ.3.(3)臨床薬理試験」の項参照)。
- (2)重度の徐脈等の不整脈、急性心筋虚血等の不整脈を起こしやすい患者においては、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)やQT延長の発現の可能性が否定できないことから、慎重に投与すること。
- (3)低カリウム血症のある患者においては、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)やQT延長の発現の可能性が否定できないことから、慎重に投与すること。
- (4)海外の臨床試験において、肝機能障害患者及び腎機能障害患者での血漿中濃度が上昇するとのデータが得られていることから<sup>32)</sup>、肝機能障害患者(重度を除く)及び腎機能障害患者には慎重に投与すること。なお、重度の肝機能障害患者は禁忌としている。(「2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照)
- (5)国内の臨床試験において、高齢者では非高齢者に比べて血中濃度が高いとのデータが得られている<sup>12)</sup>。また、高齢者では一般に肝機能、腎機能などの各種生理機能が低下していることが多く、本剤を肝機能障害患者及び腎機能障害患者に投与した場合に血中濃度の上昇が認められたことから(<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)<sup>32)</sup>、高齢者には慎重に投与すること。
- (6)海外の臨床試験において緑内障の悪化が1例報告されており、また緑内障患者への投与経験が限られていることから、緑内障患者には慎重に投与すること。(「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)なお、国内の臨床試験において、本剤が投与された緑内障合併の過活動膀胱患者10例では、緑内障の悪化は報告されていない。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- (1)本剤投与によりQT延長を生じるおそれのあることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心電図検査を実施するなどし、心血管系の状態に注意を払うこと。
- (2)QT延長又は不整脈の既往歴を有する患者、及びクラスⅠA(キニジン、プロカインアミド等)又はクラスⅢ(アミオダロン、ソタロール等)の抗不整脈薬等QT延長を来すことが知られている薬剤を本剤と併用投与する患者等、QT延長を来すリスクが高いと考えられる患者に対しては、定期的に心電図検査を行うこと。
- (3)過活動膀胱の適応を有する抗コリン剤と併用する際は尿閉などの副作用の発現に十分注意すること。
- (4)下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療( $\alpha_1$ 遮断薬等)を優先させること。
- (5)緑内障患者に本剤を投与する場合には、定期的な眼科的診察を行うこと。
- (6)現時点では、ステロイド合成・代謝系への作用を有する5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬と併用した際の安全性及び臨床効果が確認されていないため併用は避けることが望ましい。
- (7)血圧の上昇があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

- (1)本剤は QT 延長を起こすおそれがあることから、本剤を不整脈を有する、あるいは不整脈を起こしやすい状態の患者に投与する場合には、投与開始前に心電図検査等を行い患者の心血管系の状態に注意すること。(「5. 慎重投与内容とその理由」の項参照)
- (2)本剤は QT 延長を起こすおそれがあることから、本剤を QT 延長又は不整脈の既往歴を有する患者に投与する場合や、本剤をクラス I A(キニジン、プロカインアミド等)又はクラス III(アミオダロン、ソタロール等)の抗不整脈薬等 QT 延長を来すことが知られている薬剤と併用する場合は、定期的に心電図検査を実施し、心血管系の状態に注意すること。(「5. 慎重投与内容とその理由」の項参照)
- (3)製造販売後臨床試験(ソリフェナシンで治療中の過活動膀胱患者に対するミラベグロンの併用試験、ミラベグロンとトルテロジン併用投与時の薬物相互作用の検討、ミラベグロンで治療中の過活動膀胱患者に対する抗コリン薬の併用長期投与試験)が終了し、抗コリン剤との併用時における安全性及び有効性が確認されたため、「併用は避けることが望ましい」旨の記載を削除した。ただし、併用する際には尿閉などの副作用の発現に十分注意が必要であるため、その旨を追記した。
- (4)過活動膀胱患者の中には下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併する患者も含まれている。本剤を下部尿路閉塞疾患患者に投与した経験は限られていることから、そのような患者では、 $\alpha_1$ 遮断薬などによる治療を優先すること。
- (5)海外の臨床試験において緑内障の悪化が 1 例報告されており、また緑内障患者への投与経験が限られていることから、本剤を緑内障患者に投与する際には、慎重に投与するとともに定期的な眼科的診察を行うこと。(「5. 慎重投与内容とその理由」の項参照)
- (6)5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬と本剤を併用した試験は実施されていないため、両薬剤併用時の安全性、有効性及び薬物相互作用は明確ではない。5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬は、その主作用(ジヒドロテストステロン濃度低下作用)とともに生殖器官への影響として動物実験の結果より男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆されており、副作用として勃起不全、乳房障害などが報告されている。また、本剤の動物実験(ラット)において精囊及び前立腺の萎縮が認められていることから、本剤がヒトの生殖器系に影響を及ぼす可能性は否定できない。したがって、両剤を併用した際には、生殖器系への作用が増大する可能性が考えられることから、本剤と 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬との併用は避けることが望ましいとした。
- (7)欧州において、本剤投与後に高血圧クレーゼが発現した症例及び高血圧と脳心血管系イベントが併発した症例が報告されたことから欧州規制当局より DHPC<sup>\*</sup>配布の指示を受け、注意喚起を行った。国内においても国内外市販後における高血圧症例の集積状況を検討した結果、「重大な副作用」の項に「高血圧」を追記するとともに「重要な基本的注意」の項にも血圧測定に関する注意喚起を追記することとした。

※DHPC：Direct Healthcare Professional Communication

安全性に関わる重要な変更が生じた場合、製造販売承認を有する企業あるいは規制当局が医療関係者に対して当該情報を迅速に伝達するための文書

## 7. 相互作用

本剤は、一部が薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝され、CYP2D6 を阻害する。また、P-糖蛋白阻害作用を有する。(「薬物動態」の項参照)

(解説)

*In vitro* 代謝試験において、CYP3A4 がミラベグロンの CYP 代謝に最も寄与する分子種であり<sup>41)</sup>また、ミラベグロンが CYP2D6 を阻害することが示されている<sup>42)</sup>。また、薬物相互作用試験において、ミラベグロンが P-糖蛋白の基質であり、P-糖蛋白を阻害することが示唆されている<sup>53)</sup>。

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン)	QT 延長、心室性不整脈(Torsades de Pointes を含む)等を起こすおそれがある。	ともに催不整脈作用があり、また本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

本剤及びこれらの薬剤がともに催不整脈作用を有し、また本剤の CYP2D6 阻害作用により、CYP2D6 で代謝されるフレカイニド酢酸塩(タンボコール)、プロパフェノン塩酸塩(プロノン)の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

(2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン 等	頻脈、心室細動発現の危険性が增大する。	カテコールアミンの併用によりアドレナリン作動性神経刺激の増大が起こる。
イトラコナゾール リトナビル アタザナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル クラリスロマイシン	心拍数増加等があらわれるおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A4 を強く阻害し、また一部の薬剤は P-糖蛋白の阻害作用も有することから、併用により本剤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 カルバマゼピン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	これらの薬剤は CYP3A4 及び P-糖蛋白を誘導し、併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2D6 の基質 デキストロメトर्फアン フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン ドネペジル 等	これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあり、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 等	類薬であるデシプラミンとの併用によりデシプラミンの AUC が 3.41 倍に上昇したとの報告があり、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	
メトプロロール	本剤とメトプロロールとの併用によりメトプロロールの AUC が 3.29 倍上昇したとの報告があり、メトプロロールの作用を増強するおそれがある。	
ピモジド	QT 延長、心室性不整脈(Torsades de Pointes を含む)等を起こすおそれがある。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、ピモジドの血中濃度が上昇する可能性があり、かつ本剤及びピモジドがともに催不整脈作用を有する。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、ジゴキシンの血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	本剤の P-糖蛋白阻害作用により、ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

【カテコールアミン(アドレナリン、イソプレナリン 等)】

本剤の国内臨床試験において、心拍数増加が認められている。(「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照)

カテコールアミンと本剤を併用する際は、アドレナリン作動性神経刺激の増大の可能性が否定できないので、頻脈、心室細動等の発現に注意しながら投与すること。

【イトラコナゾール、リトナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、クラリスロマイシン】

薬物相互作用試験において、強いCYP3A4阻害作用及びP-糖蛋白阻害作用を有するケトコナゾール400mgと本剤100mgを併用することにより、本剤のAUC<sub>inf</sub>が1.81倍に上昇した<sup>54)</sup>(外国人データ)。

強いCYP3A4阻害作用を有するこれらの薬剤と本剤を併用する際は、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、心拍数増加等の症状の発現に注意しながら投与すること。

また、これらの一部の薬剤には本剤の薬物動態に係わるP-糖蛋白の阻害作用を有する薬剤(イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン)があり、この作用によっても本剤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、カルバマゼピン】

薬物相互作用試験において、強いCYP3A4誘導作用及びP-糖蛋白誘導作用を有するリファンピシン600mgと本剤100mgを併用することにより、本剤のAUC<sub>inf</sub>が0.56倍に低下した<sup>54)</sup>(外国人データ)。

CYP3A4及びP-糖蛋白誘導作用を有するこれらの薬剤と本剤を併用する際は、本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、本剤の作用の減弱に注意しながら投与すること。

【CYP2D6の基質(デキストロメトルファン、フェノチアジン系抗精神病剤(ペルフェナジン)、ドネペジル 等)】

薬物相互作用試験において、CYP2D6の基質であるメトプロロールあるいはデシプラミン(国内未承認)と本剤を併用することにより、メトプロロール及びデシプラミンの血中濃度が上昇した<sup>55)</sup>(外国人データ)。

CYP2D6の基質となる薬剤と本剤を併用する際は、CYP2D6の基質となる薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性があるため、これらの薬剤の効果や副作用の発現に注意しながら投与すること。

【三環系抗うつ剤(アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩等)】

薬物相互作用試験において、CYP2D6で代謝される三環系抗うつ剤のデシプラミン(国内未承認)と本剤を併用することにより、デシプラミンの血中濃度が上昇した<sup>55)</sup>(外国人データ)。

CYP2D6で代謝されるデシプラミンの類薬である三環系抗うつ剤と本剤を併用する際は、三環系抗うつ剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性があるため、これらの薬剤の効果や副作用の発現に注意しながら投与すること。

【メトプロロール】

薬物相互作用試験において、CYP2D6で代謝されるメトプロロールと本剤を併用することにより、メトプロロールの血中濃度が上昇した<sup>55)</sup>(外国人データ)。

メトプロロールと本剤を併用する際は、メトプロロールの効果や副作用の発現に注意しながら投与すること。

【ピモジド】

本剤のCYP2D6阻害作用により、ピモジドの血中濃度が上昇する可能性がある。

また、本剤及びピモジドがともに催不整脈作用を有することから、ピモジドと本剤を併用する際は、QT延長、心室性不整脈(Torsades de Pointesを含む)等の発現に注意しながら投与すること。

【ジゴキシン】

薬物相互作用試験において、P-糖蛋白の基質であるジゴキシン0.25mgと本剤100mgを併用することにより、ジゴキシンのAUC<sub>last</sub>が1.27倍に上昇した<sup>53)</sup>(外国人データ)。

ジゴキシンと本剤を併用する際は、ジゴキシンの効果や副作用の発現に注意しながら投与すること。また、ジゴキシンの血中濃度の推移に注意すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1,207 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 313 例(25.9%)で、主なものは  $\gamma$ -GTP 上昇 45 例(3.7%)、便秘 35 例(2.9%)、CK(CPK)上昇 31 例(2.6%)、Al-P 上昇 30 例(2.5%)、口内乾燥 21 例(1.7%)、ALT(GPT)上昇 21 例(1.7%)、AST(GOT)上昇 19 例(1.6%)、尿中蛋白陽性 17 例(1.4%)、白血球数減少 15 例(1.2%)であった。(承認時：2011 年 7 月)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1)尿閉(頻度不明)：尿閉があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2)高血圧(頻度不明)：血圧の上昇があらわれることがあり、収縮期血圧 180mmHg 以上又は拡張期血圧 110mmHg 以上に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

- 1)市販後において「尿閉」の発現症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「尿閉」を記載して注意喚起した。
- 2)欧州において、本剤投与後に高血圧クリーゼが発現した症例及び高血圧と脳心血管系イベントが併発した症例が報告されたことを受け、国内においても国内外市販後における高血圧症例の集積状況を検討し、「重大な副作用」の項に「高血圧」を追記して注意喚起した。(「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

(3) その他の副作用

その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	白血球数減少	血小板数増加、白血球数増加、血小板数減少	
心臓障害		右脚ブロック、動悸、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮、血圧上昇、心拍数増加	心房細動
耳及び迷路障害		回転性めまい	
眼障害			霧視
胃腸障害	便秘、口内乾燥	腹部不快感、腹部膨満、下痢、十二指腸潰瘍、胃炎、口内炎	悪心、嘔吐、腹痛、上腹部痛、下腹部痛
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫、口渇	胸部不快感、胸痛
肝胆道系障害	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇	
感染症		膀胱炎、尿沈渣異常	
代謝及び栄養障害	CK(CPK)上昇	CK(CPK)減少、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、コレステロール上昇、尿酸上昇	食欲減退
神経系障害		浮動性めまい、頭痛	振戦、感覚鈍麻、傾眠
腎及び尿路障害	尿中蛋白陽性	尿中ブドウ糖陽性、クレアチニン上昇、BUN 上昇、BUN 減少、残尿	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	そう痒症
血管障害		高血圧	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

過活動膀胱患者を対象とした国内全臨床試験併合における副作用発現状況を次に示した。

副作用発現状況

ミラベグロン全用量	25～100mg
安全性解析対象例数	1,207
副作用発現症例数(%)	313(25.9)

※安全性解析対象例の中には、承認された用法・用量外(100mg)を投与された症例も含まれる。

副作用等の種類	発現症例数 及び件数(%)	副作用等の種類	発現症例数 及び件数(%)
心臓障害	28(2.3)	肝胆道系障害	1(0.1)
上室性不整脈	1(0.1)	胆嚢炎	1(0.1)
第一度房室ブロック	1(0.1)	胆管拡張	1(0.1)
右脚ブロック	4(0.3)	感染症および寄生虫症	7(0.6)
伝導障害	1(0.1)	膀胱炎	6(0.5)
動悸	8(0.7)	口腔ヘルペス	1(0.1)
洞房ブロック	1(0.1)	代謝および栄養障害	1(0.1)
洞性不整脈	1(0.1)	糖尿病	1(0.1)
洞性徐脈	1(0.1)	神経系障害	13(1.1)
上室性期外収縮	8(0.7)	脳出血	1(0.1)
頻脈	2(0.2)	浮動性めまい	3(0.2)
心室性期外収縮	4(0.3)	体位性めまい	1(0.1)
耳および迷路障害	3(0.2)	頭痛	7(0.6)
回転性めまい	3(0.2)	感覚鈍麻	1(0.1)
眼障害	1(0.1)	緊張性頭痛	1(0.1)
眼充血	1(0.1)	精神障害	2(0.2)
胃腸障害	76(6.3)	うつ病	1(0.1)
腹部不快感	3(0.2)	不眠症	1(0.1)
腹部膨満	5(0.4)	腎および尿路障害	12(1.0)
腹痛	1(0.1)	排尿困難	1(0.1)
上腹部痛	1(0.1)	排尿躊躇	1(0.1)
便秘	35(2.9)	残尿	10(0.8)
下痢	5(0.4)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.1)
口内乾燥	21(1.7)	咽喉乾燥	1(0.1)
十二指腸潰瘍	2(0.2)	皮膚および皮下組織障害	10(0.8)
消化不良	1(0.1)	水疱性皮膚炎	1(0.1)
胃炎	7(0.6)	湿疹	1(0.1)
胃腸障害	1(0.1)	発疹	3(0.2)
血便排泄	1(0.1)	ステイブンス・ジョンソン症候群	1(0.1)
過敏性腸症候群	1(0.1)	蕁麻疹	4(0.3)
悪心	1(0.1)	血管障害	5(0.4)
口内炎	2(0.2)	高血圧	5(0.4)
全身障害および投与局所様態	10(0.8)		
悪寒	1(0.1)		
倦怠感	3(0.2)		
浮腫	2(0.2)		
口渇	4(0.3)		

MedDRA/J Version 12.1 承認時評価資料



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現症例数 及び件数(%)	副作用等の種類	発現症例数 及び件数(%)
臨床検査	188(15.6)	血中尿酸増加	4(0.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	21(1.7)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	45(3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19(1.6)	尿中ブドウ糖陽性	5(0.4)
血中ビリルビン増加	5(0.4)	グリコヘモグロビン増加	1(0.1)
血中コレステロール増加	5(0.4)	心拍数増加	2(0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	31(2.6)	血小板数減少	4(0.3)
血中クレアチニン減少	1(0.1)	体重減少	1(0.1)
血中クレアチニン増加	6(0.5)	白血球数減少	15(1.2)
血中ブドウ糖減少	3(0.2)	白血球数増加	5(0.4)
血中ブドウ糖増加	12(1.0)	血小板数増加	11(0.9)
血中カリウム増加	1(0.1)	尿中蛋白陽性	17(1.4)
血圧上昇	7(0.6)	血中アルカリホスファターゼ増加	30(2.5)
血中尿素減少	2(0.2)	尿沈渣異常	11(0.9)
血中尿素増加	3(0.2)	血中クレアチンホスホキナーゼ減少	8(0.7)
血中尿酸減少	1(0.1)		

MedDRA/J Version 12.1 承認時評価資料

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法  
「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)(1)」の項参照

## 9. 高齢者への投与

副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多い。(「慎重投与」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)]

(解説)

国内の臨床試験において、本剤 50mg を 1 日 1 回投与したときの最終投与後 18～30 時間の血漿中ミラベロン濃度を年齢別(65 歳未満と 65 歳以上)に比較したところ、65 歳以上の患者集団の血漿中濃度は 65 歳未満の患者集団の 1.32 倍だった<sup>12)</sup>。

また、高齢者では一般に肝機能、腎機能などの各種生理機能が低下していることが多く、本剤を肝機能障害患者及び腎機能障害患者に投与した場合に血中濃度の上昇が認められている<sup>32)</sup>。(「慎重投与」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

したがって、本剤を高齢者に投与する際には、副作用の発現に注意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット、ウサギ)で、胎児において着床後死亡率の増加、体重低値、肩甲骨等の屈曲及び波状肋骨の増加、骨化遅延(胸骨分節、中手骨、中節骨等の骨化数低値)、大動脈の拡張及び巨心の増加、肺副葉欠損が認められている。]
- (2)授乳婦：授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている。]

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

- (1)動物実験(ラット、ウサギ)において、胎児への影響が認められた<sup>50,51)</sup>。本剤が過活動膀胱症状を抑え、QOLの改善を目的とする薬剤であることを考慮すると、本剤を妊婦に投与した場合、母親にもたらすベネフィットに比較して、胎児に対するリスクは許容できないことから設定した。
- (2)動物実験(ラット)において、ミラベグロンの乳汁への移行や出生児の組織への分布<sup>39)</sup>、及び出生児への影響が認められた<sup>52)</sup>。  
本剤が過活動膀胱の症状緩和を目的とした薬剤で、QOL改善のために長期間投与される可能性を考慮すると、母乳を介した乳児への曝露が避けられない状況では、母親にもたらすベネフィットに比較して、乳児に対するリスクは許容できないことから「授乳婦」を禁忌とした。

### 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験は実施されておらず、小児等に対する安全性は確立されていないことから設定した。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

### 13. 過量投与

特になし

### 14. 適用上の注意

- (1)薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2)服用時：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある。]

(解説)

- (1)一般的留意事項として記載した。

本剤にはPTP(Press Through Package)包装の仕様があるので、日薬連第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTP誤飲対策について」に従い設定した。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているので、薬剤交付時には、PTPシートから取り出して服用するよう患者へ指導すること。

- (2)本剤を割ったり、砕いたりすると本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがあることから、本剤をそのままかまずに服用するよう患者へ指導すること。

### 15. その他の注意

特になし

### 16. その他

特になし

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

評価項目	試験系	投与量(経路)	結果
中枢神経系 <sup>56)</sup>			
一般症状および行動	SD ラット	30、100、300 mg/kg(経口)	30mg/kg 以上：自発運動の低下 100mg/kg 以上：握力の低下、横臥、眼瞼閉鎖、呼吸深大 300mg/kg：筋緊張の低下(全身及び腹部)、腹臥、正向反射の消失
一般症状及び行動・睡眠及び痙攣作用・自発運動量・体温 (補足的安全性薬理試験)	ICR マウス	1、3、10、30、100mg/kg (経口)	10mg/kg 以上：腹臥、直腸温の上昇 30mg/kg：自発運動量の増加 100mg/kg：警戒性の低下、肢筋緊張度の低下、腹筋緊張度の低下、懸垂力の低下、体温の軽度低下、皮膚蒼白、立毛、自発運動量の減少
心血管系・呼吸系 <sup>56)</sup>			
hERG 電流	hERG チャンネル発現 HEK293 <sup>※1</sup> 細胞	0.03、0.3、3、30 $\mu$ mol/L (in vitro)	30 $\mu$ mol/L：14.7%の hERG 電流抑制作用(追加試験)
静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間	Hartley モルモット 摘出乳頭筋	0.3、3、30 $\mu$ mol/L (in vitro)	影響なし
心血管系パラメータ、心電図及び呼吸系パラメータ	カンクイザル (無麻酔)	3、10、30、100 mg/kg (経口)	10mg/kg 以上：心拍数の増加 100mg/kg：嘔吐、横臥、PR 及び QRS 間隔の延長
心血管系パラメータ、心電図及び呼吸系パラメータ (補足的安全性薬理試験)	カンクイザル (無麻酔)	3、10、30、60、100mg/kg (経口)	30mg/kg 以上：心拍数増加 100mg/kg：QRS 間隔の延長、嘔吐(2/3 例)
	ビーグル犬 (無麻酔)	0.01、0.03、0.3、3、10mg/kg (経口)	0.03mg/kg 以上：心拍数の増加及び PR 間隔の短縮 0.3mg/kg 以上：呼吸数の増加、収縮期血圧及び平均血圧の低下 10mg/kg：血液中二酸化炭素分圧の低下、QT 間隔短縮が認められたが、QTc 間隔には影響せず
	ビーグル犬 (無麻酔)	10mg/kg (静脈内)	心拍数の増加、平均血圧の低下、P 波の消失、QRS 間隔の延長及び RR 間隔短縮、心室頻拍、心室細動による死亡(2/4 例)
	ビーグル犬 (麻酔)	0.03、0.3、3、10、30mg/kg (静脈内)	3mg/kg：心拍数の増加、MAPD <sub>90</sub> <sup>※2</sup> の短縮、QT 間隔の短縮、T 波の増高 10、30mg/kg：T 波の増高、心室頻拍による死亡(各 1 例)
	日本白色種ウサギ (麻酔)	0.1、0.3、1 mg/kg (静脈内)	1mg/kg：心拍数及び心筋酸素消費量の指標である二重積(心拍数×収縮期血圧)の増加

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

評価項目	試験系	投与量(経路)	結果
心血管系(フォローアップ試験) <sup>56)</sup>			
心筋イオンチャネルにおけるイオン電流	hNav1.5 (HEK293) hCav1.2 (CHO <sup>※3</sup> ) hKvLQT1/ hminK (CHO) hKv4.3/ KChIP2.2 (CHO)	10 $\mu$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 $\mu$ mol/L : 48.5%のナトリウム電流(I <sub>Na</sub> )抑制、15.3%のカルシウム電流(I <sub>Ca</sub> )抑制
貫壁性双極心電図のQT 間隔、Tp-e 間隔、APD <sub>90</sub> <sup>※4</sup> に対する作用並びに催不整脈作用	イヌ動脈灌流左室切片	3、30、100、300ng/mL ( <i>in vitro</i> )	300ng/mL : QT 間隔及び APD <sub>90</sub> の軽度短縮
尿排泄(補足的安全性薬理試験) <sup>56)</sup>			
尿量、尿中電解質(Na、K、Cl)排泄量	SD ラット	1、3、10、30、100mg/kg (経口)	10mg/kg 以上:投与後 0~3 時間の尿量及び電解質(Na、K、Cl)排泄量の減少 30mg/kg 以上:投与後 3~6 時間の K 排泄量の増加、Cl 排泄量の減少、投与 0~3 時間及び 3~6 時間の Na/K 比低下
自律神経系(補足的安全性薬理試験) <sup>56)</sup>			
アセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン、塩化バリウム誘発収縮に対する作用	Hartley モルモット 摘出回腸	0.01~10,000 nmol/L ( <i>in vitro</i> )	10nmol/L 以上:ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニン誘発収縮抑制 100nmol/L 以上:アセチルコリン誘発収縮抑制
消化器系(補足的安全性薬理試験) <sup>56)</sup>			
胃腸管内輸送能	ICR マウス	10、30、100 mg/kg (経口)	影響なし

※1: ヒト胎児腎臓由来細胞

※2: 90%単相性活動電位持続時間

※3: チャイニーズハムスター卵巣由来細胞

※4: 90%再分極時の活動電位持続時間

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (n)	投与量 (経路)	観察 期間	結果	概略の 致死量
F344 ラット (雌雄各 5 例) <sup>57)</sup>	300、500、 800mg/kg (経口)	14 日	全投与群：(雌雄)自発運動の低下、流涎、流涙 300mg/kg：(雌雄)色素涙 500mg/kg 以上：(雌雄)腹臥、一過性の体重減少 800mg/kg：(雌雄)散瞳、色素涙、(雄)間代性痙攣、投与 後 24 時間以内に 2 例が死亡、肝臓の淡色化及び小葉明 瞭化、小葉周辺性の肝細胞の肥大及び空胞変性、(雌) 横臥、被毛の汚れ、投与後 24 時間以内に 3 例が死亡	800mg/kg
ビーグル犬 (雌雄各 1 例) <sup>57)</sup>	0.3、3、30 mg/kg (経口)	14 日	全投与群：(雌雄)皮膚の発赤、心拍数の増加 0.3mg/kg：(雄)頬骨腺腺房の巣状性拡張、頬骨腺の組織 破壊 3mg/kg：(雌雄)頬骨腺腺房の巣状性拡張、頬骨腺の組 織破壊 30mg/kg：(雌雄)嘔吐、(雄)横臥、浅呼吸及び喘ぎ呼吸 を呈して投与後約 50 分に死亡、(雌)頬骨腺の壊死	雄： 30mg/kg 雌： 30mg/kg 以上

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (n)	投与量 (経路)	観察 期間	結果	無毒性量	
F344 ラット (雌雄各 16 例) <sup>45)</sup>	10、30、100、 300mg/kg /日 (経口)	2 週間	30mg /kg/日 以上  100mg /kg/日	(雌雄)ALT 増加、腸間膜リンパ節周囲の 白色脂肪細胞の脂肪滴の減少 (雄)中性脂肪の減少、肝臓及び腎臓の体重 比重量の増加 (雌)ALP の増加  (雌雄)摂餌量及び摂水量の増加 (雄)体重増加量の低値	10mg/ kg/日

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種 (n)	投与量 (経路)	観察 期間	結果	無毒性量	
F344 ラット (雌雄各 16 例) <sup>45)</sup>	10、30、100、 300mg/kg /日 (経口)	2 週間	100mg/ kg/日 以上	(雌雄)血小板数の減少、血漿中 K の増加、尿中 Na 及び Cl の総排泄量の増加、腸間膜リンパ周囲の白色脂肪の減少 (雄)ALP、総コレステロール、リン脂質及び尿中 K の総排泄量の増加、心臓の体重比重量の増加、精巣及び精囊の実重量あるいは体重比重量の減少 (雌)肝臓及び腎臓の体重比重量の増加、心臓の大動脈周囲の褐色脂肪細胞の脂肪滴の減少	10mg/ kg/日
			300mg/ kg/日	(雌雄)自発運動の低下、体重増加抑制、摂餌量の減少、網赤血球率の減少、尿蛋白の増加、胸腺の実重量及び体重比重量の減少 (雄)摂水量の増加、尿量の増加、前立腺の実重量及び体重比重量の減少、前立腺及び精囊の小型化、心臓の大動脈周囲の褐色脂肪細胞の脂肪滴の減少、精囊分泌液減少 (雌)流涙、眼分泌物、白血球数、リンパ球数、Ht 値及び MCV の減少、総コレステロール、リン脂質及び尿中 K の総排泄量の増加、心臓の実重量、脾臓、卵巣及び子宮の実重量及び体重比重量の減少、子宮の小型化、子宮の萎縮、胸腺の萎縮及び骨髓の造血低下	
			投与期間中に認められたすべての所見は休薬により回復性を示した。		

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種 (n)	投与量 (経路)	観察 期間	結果		無毒性量
F344 ラット (雌雄各 10~16 例) <sup>47)</sup>	10、30、 100、300mg /kg/日 (経口)	13 週間	10mg /kg/日 以上	(雄)中性脂肪の減少 (雌)白色脂肪組織の減少、白色脂肪細胞の 脂肪滴の減少	10mg/ kg/日
			30mg /kg/日	肝細胞に残渣小体の増加	
			30mg /kg/日 以上	(雌雄)血小板数の減少、血漿中 K の増加、 クレアチニンの減少及び耳下腺のチモー ゲン顆粒の減少 (雄)流涎、体重増加抑制、摂餌量及び摂 水量の増加、リン脂質の減少及び ALT の増加、肝臓、腎臓及び精巢の体重比 重量の増加、褐色脂肪細胞の脂肪滴の減少 (雌)流涎、尿中 Cl の総排泄量の増加	
			100mg /kg/日	肝細胞に残渣小体の増加	
			100mg /kg/日 以上	(雌雄)ALP の増加、尿 pH の低下、尿蛋白 及びビリルビン陽性反応、肝臓のマク ロファージ及びクッパー細胞にリポフスチ ン沈着 (雄)流涎、AST、尿中 Na 及び Cl 排泄量の 増加、 $\alpha_1$ -グロブリン分画比率の減少、白 色脂肪組織の減少、白色脂肪細胞の脂肪 滴の減少、骨髄のマクロファージにリポ フスチン沈着 (雌)流涎、腹部膨満、摂餌量の増加、アル ブミン濃度の増加、尿浸透圧の増加、肝 臓及び腎臓の実重量あるいは体重比重量 の増加、子宮の実重量及び体重比重量の 減少	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種 (n)	投与量 (経路)	観察 期間	結果	無毒性量
F344 ラット (雌雄各 10～ 16 例) <sup>47)</sup>	10、30、100、 300mg/kg /日(経口)	13 週間	<p>肝細胞に残渣小体の増加、クッパー細胞に残渣小体 (雌雄)下顎部の脱毛、アルブミン分画比率、アルブミン・グロブリン比及び総コレステロールの増加、胸腺の実重量及び体重比重量の減少、胸腺の萎縮、顎下腺の顆粒管好酸性顆粒減少、肝細胞腫脹、腎臓の尿細管上皮にリポフスチン沈着、盲腸の粘膜固有層マクロファージにリポフスチン及びヘモジデリン沈着 (雄)下顎部の被毛の汚れ、耳介等の蒼白、散瞳、軟便、間代性痙攣、呼吸促迫、アルブミン濃度及び総ビリルビンの増加、白血球数、単球比率及び血糖の減少、前立腺、精囊及び顎下腺の実重量あるいは体重比重量の減少、膀胱の結石、肝臓の小葉中心性肝細胞壊死及び線維化 (雌)泌尿・生殖器付近の被毛の汚れ、体重増加抑制、摂水量の増加、リンパ球比率、ALT 及びリン脂質の増加、好中球比率及び <math>\alpha_1</math>-グロブリン分画比率の減少、下垂体の実重量及び体重比重量の減少、褐色脂肪細胞の脂肪滴の減少、骨髄のマクロファージにリポフスチン沈着、子宮の萎縮 2 例が死亡、心臓及び肺の水腫</p>	10mg/ kg/日
			<p>投与期間中に認められたほとんどの所見は 4 週間の休薬により回復性を示した。</p>	



Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種 (n)	投与量 (経路)	観察 期間	結果		無毒性量
F344 ラット (雌雄各 12～ 18 例) <sup>58)</sup>	3、10、30、 100mg/kg /日 (経口)	26 週間	3mg/ kg/日 以上	(雌)流涙	3mg/ kg/日
			10mg/ kg/日 以上	(雌雄)クレアチニンの減少 (雄)腹臥、流涙、摂餌量の増加、血小板数の減少、血漿中 K の増加、尿中 K 及び Cl の総排泄量の増加 (雌)白色脂肪の減少、白色脂肪細胞の脂肪滴の減少、肝臓の微小肉芽腫の減少	
			30mg/ kg/日 以上	(雌雄)流涎、肝細胞の好酸性化、褐色脂肪細胞の脂肪滴の減少 (雄)体重増加抑制、摂水量の増加、Ht 値、ヘモグロビン量、MCV 及び MCH の増加、中性脂肪の減少、ALT の増加、尿浸透圧上昇、尿 pH 低下及びビリルビンの増加、胸腺の実重量の減少、白色脂肪の減少、褐色脂肪の暗色化、白色脂肪細胞の脂肪滴の減少、脾臓にヘモジデリン沈着の増加 (雌)腹臥、摂餌量の増加、血漿中 K の増加、尿中 Cl の総排泄量の増加、肝臓の実重量あるいは体重比重量の増加、耳下腺のチモーゲン顆粒の減少	
			100mg/ kg/日	(雌雄)尿蛋白の増加、肝細胞及びクッパー細胞の微細顆粒状物質を含む大型のライソゾーム (雄)総コレステロール、ALP、無機リン、総蛋白、アルブミン濃度、β 及び γ-グロブリン濃度の増加、α <sub>1</sub> -グロブリン(濃度及び分画比率)の減少、尿中 Na の総排泄量の増加、尿量の減少、尿の黄褐色化、脳及び脾臓の実重量の減少、耳下腺のチモーゲン顆粒の減少、肝細胞のグリコーゲン顆粒の減少 (雌)摂水量の増加、MCV の増加、血小板数、中性脂肪及び血漿中 Cl の減少、尿 pH の低下及びビリルビンの増加、胸腺の実重量及び体重比重量の減少、褐色脂肪細胞の暗色化	
			投与期間中に認められたほとんどの所見は休薬により回復性を示した。		

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種 (n)	投与量 (経路)	観察 期間	結果		無毒性量
F344 ラット (雌雄各 12 例) <sup>58)</sup>	1、3、10 mg/kg/日 (静脈内)	2 週間	3mg/ kg/日 以上	(雌雄)白色脂肪細胞の脂肪滴の減少	3mg/ kg/日
			10mg/ kg/日	(雌雄)一過性の散瞳、自発運動の低下、 腹臥 (雌)摂餌量の増加	
ビーグル犬 (雌雄各 3～ 5 例) <sup>58)</sup>	1、3、10、 20mg/kg /日 (経口)	2 週間	1mg/ kg/日	(雌)眼周囲の腫脹	1mg/ kg/日 未満
			1mg/ kg/日 以上	(雌雄)皮膚の発赤、頬骨腺の変性及び炎症	
			3mg/ kg/日	(雌雄)強膜の充血 ※雌 1 例では眼、眼瞼及び鼻口部の腫脹、 眼球突出のため投与継続が困難となり、 投与 6 日に剖検	
			3mg/ kg/日 以上	(雌雄)流涎 (雌)嘔吐、眼分泌物	
			10mg/ kg/日 以上	(雌雄)心拍数の増加、P 波及び QRS 間隔 の延長、T 波の増高 (雄)嘔吐、眼分泌物	
			20mg/ kg/日	(雌雄)眼周囲の腫脹、心室頻拍、硬く褪色 した頬骨腺 (雄)肝臓の門脈周囲の空胞形成 (雌)眼の炎症、心臓の褪色、淡色点・領域 及び過剰の心嚢液、肝臓の小葉像明瞭、 肺の褪色領域、脾臓の淡色点・領域、胸 腺の点状出血、左心室心筋変性、左心室 心内膜の出血、肝臓の門脈周囲の空胞形 成、脾臓赤脾髄中の限局性虚血領域、胸 腺の出血・うっ血 ※雌 1 例が死亡し、投与 7 日までに全例 が剖検	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種 (n)	投与量 (経路)	観察 期間	結果		無毒性量
カニクイザル (雌雄各3～ 4例) <sup>58)</sup>	10、30、60 mg/kg/日 (経口)	2週間	30mg/ kg/日	(雌)眼瞼下垂及び口粘膜の蒼白化	10mg/ kg/日
			60mg/ kg/日	(雌雄)眼瞼下垂、横臥、自発運動の低下、 心室頻拍 (雄)口粘膜の蒼白化、腹臥、QRS 間隔の 延長 (雌)PR 間隔の延長	
カニクイザル (雌雄各3～ 5例) <sup>58)</sup>	3、10、30mg /kg/日 (経口)	13週間	10mg/ kg/日 以上	(雌雄)PR 間隔の延長傾向あるいは延長、 腸間膜リンパ節周囲白色脂肪組織で細胞 質内に多数の小脂肪滴を有する小型脂肪 細胞	3mg/ kg/日
			30mg/ kg/日	(雄)QRS 間隔の延長傾向及び心室頻拍	
			投与期間中に認められた所見は休薬により回復性を 示した。		
カニクイザル (雌雄各4例) <sup>58)</sup>	3、10、30mg /kg/日 (経口)	52週間	3mg/ kg/日	(雌雄)心臓周囲あるいは腸間膜リンパ節 周囲の白色脂肪組織に多房性細胞質を有 する小型脂肪細胞	10mg/ kg/日
			30mg/ kg/日	(雌雄)眼瞼下垂、PR、QRS 及び QTc 間隔 の延長あるいは延長傾向 (雄)自発運動の低下、よろめき歩行及び口 粘膜の蒼白化、心臓周囲あるいは腸間膜 リンパ節周囲の白色脂肪組織に多房性細 胞質を有する小型脂肪細胞	
カニクイザル (雌雄各3例) <sup>58)</sup>	0.3、1、3mg /kg/日 (静脈内)	2週間	1mg/ kg/日	(雄)PR 間隔の軽度な延長及び心室頻拍	0.3mg/ kg/日
			3mg/ kg/日	(雌雄)PR 及び QRS 間隔の軽度な延長、心 室頻拍 (雄)昏睡 (雌)尿素窒素の軽度な増加	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種 (n)	投与期間/ 投与量 (経路)	結果		無毒性量
			全投与 群		
授胎能及び 着床までの 初期胚発生 <sup>59)</sup>	SD ラット (雄 20 例)	交配前 2 週間 及び 交配期間  30、100、300 mg/kg/日(経口)	全投与 群	体重増加抑制、摂餌量の減少	一般毒性： 30mg/kg/日 未滿 授胎能及び初 期胚発生： 100mg/kg/日
			30mg/ kg/日	摂餌量の増加 交尾率、交尾までに要した日数及び授 胎率、妊娠動物の黄体数、着床数、着 床前死亡率、着床後死亡率、生存胚数 に影響は認められなかった	
			100mg/ kg/日	摂餌量の増加 交尾率、交尾までに要した日数及び授 胎率、妊娠動物の黄体数、着床数、着 床前死亡率、着床後死亡率、生存胚数 に影響は認められなかった	
			300mg/ kg/日	振戦、自発運動の低下 14 例が死亡したため評価できず	
受胎能及び 着床までの 初期胚発生 <sup>49)</sup>	SD ラット (雌 20 例)	交配前 14 日 ～交配期間 及び 妊娠 7 日まで  30、100、300 mg/kg/日(経口)	全投与 群	交尾までに要した日数、交尾率、受胎 率、着床前死亡率及び着床後死亡率に 影響は認められなかった	一般毒性： 100mg/kg/日 生殖機能： 100mg/kg/日 初期胚発生： 300mg/kg/日
			100mg/ kg/日	摂餌量の増加	
			300mg/ kg/日	自発運動の低下、被毛の汚れ、流涙、 振戦、体重及び摂餌量の減少、発情休 止期の延長、黄体数、着床数及び生存 胎児数の減少 2 例が死亡、1 例が瀕死屠殺	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種 (n)	投与期間/ 投与量 (経路)	結果		無毒性量
胚・胎児 発生 <sup>50,51)</sup>	SD ラット (雌 17～ 20 例)	妊娠 7～17 日  10、30、100、 300mg/kg/ 日(経口)	30mg/ kg/日	(母動物)摂餌量の高値、胎盤重量の増加	母動物及び 胚・胎児発 生： 30mg/kg/日
			100mg/ kg/日	(母動物)摂餌量の低下その後高値、胎盤重量の増加	
			100mg/ kg/日 以上	(胎児)波状肋骨の増加、左右中足骨骨化数の低値	
			300mg/ kg/日	(母動物)振戦、膣からの出血及び尿道口周囲の被毛の汚れ、体重増加抑制、摂餌量の低下 3 例が振戦、自発運動の低下及び呼吸数の減少、尿道口周囲の被毛の汚れあるいは膣からの出血を呈して死亡、肺の暗赤色化 (胎児)胎児体重の低値、肩甲骨及び前腕骨、上腕骨、下腿骨の屈曲、胸骨分節及び仙尾椎骨の骨化数の低値 着床後死亡率、生存胎児数、死亡胎児数、胎児の性比、外表及び内臓の形態に影響は認められなかった	
	NZW ウサギ (雌 17～ 22 例)	妊娠 6～20 日  3、10、30 mg/kg/日 (経口)	10mg/ kg/日 以上	(母動物)摂餌量の減少 (胎児)体重の低値	母動物及び 胚・胎児発 生： 3mg/kg/日
			30mg/ kg/日	(母動物)体重減少あるいは増加抑制 1 例が横臥及び呼吸困難を呈して死亡、肺の左右後葉に赤色斑、トキシコキネティクス群で 1 例が死亡、1 例が流産 (胎児)着床後死亡胚数の増加、大動脈拡張、巨心及び肺副葉欠損の増加、胸骨分節癒合の増加、中手骨及び前後肢の中節骨の数の低値	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種 (n)	投与期間/ 投与量 (経路)	結果		無毒性量
出生前及び 出生後の発生 並びに母体の 機能 <sup>52)</sup>	SD ラット (雌 19～ 20 例)	妊娠 7 日～ 授乳 20 日  10、30、100 mg/kg/日 (経口)	全投与 群	(母動物)一般状態、周産期の分娩、妊娠日数、産児数及び授乳期の哺育状況に変化は認められなかった (出生児)身体的発達、感覚機能及び反射、行動、生殖能に変化は認められなかった	母動物における一般毒性： 10mg/kg/日 母動物の生殖能： 100mg/kg/日 出生児： 30mg/kg/日
			30mg /kg/日 以上	(母動物)摂餌量の減少	
			100mg/ kg/日	(母動物)体重増加抑制 2 例が死亡 (出生児)4 日生存率の低下、体重増加抑制	

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験<sup>60)</sup>

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において、遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系の存在下及び非存在下に 3 時間処理した場合に染色体異常を持つ細胞数の軽度な増加が認められたが、いずれも強い細胞毒性を示す濃度(細胞生存率 40%未満)における変化であった。

ラットを用いた小核試験において、小核誘発性は認められなかった。

2) がん原性試験<sup>60)</sup>

マウス(25、50、100mg/kg/日、経口投与、104 週)及びラット(雄：12.5、25、50mg/kg/日、雌：25、50、100mg/kg/日、経口投与、104 週)を用いた試験において、がん原性は認められなかった。

3) 局所刺激性試験<sup>61)</sup>

ウサギを用いた皮膚刺激性試験(0.5g、貼布)において、皮膚刺激性は認められなかった。

ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験(100mg、眼結膜嚢内曝露)において、軽微な眼粘膜刺激性が認められたが、直ちに洗浄することにより眼粘膜刺激性は軽減された。

ウサギを用いた血管局所刺激性試験(0.05mL、静脈内及び 0.2mL、静脈周囲)において、静脈内投与により回復性のある軽度な刺激性を示し、静脈周囲投与により皮下組織の炎症性反応を伴う刺激性を誘発することが示された。

4) 皮膚感作性試験<sup>62)</sup>

モルモットを用いた皮膚感作性試験(Adjuvant and Patch 法及び Buehler 法：感作 1、10%、惹起 2、10%、貼布)において、中等度の皮膚感作性が認められた。

5) 溶血性試験<sup>63)</sup>

ヒト血液に対して溶血性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	ベタニス錠 25mg ベタニス錠 50mg	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	ミラベグロン	毒 薬

### 2. 有効期間又は使用期限

ケース等に表示(製造後3年)

〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

### 3. 貯法・保存条件

室温保存〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

〔ベタニス錠 25mg〕 100錠(10錠×10)

〔ベタニス錠 50mg〕 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、500錠(バラ)

### 7. 容器の材質

〔PTP包装〕

PTPシート：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム

ピロー：アルミラミネートピローフィルム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：プロピペリン塩酸塩、トルテロジン酒石酸塩、コハク酸ソリフェナシン、イミダフェナシン

### 9. 国際誕生年月日

2011年7月1日(国内開発)

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ベタニス錠 25mg	2011年7月1日	22300AMX00592
ベタニス錠 50mg	2011年7月1日	22300AMX00593

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ベタニス錠 25mg	2011年9月12日
ベタニス錠 50mg	2011年9月12日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年間：2011年7月1日～2019年6月30日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)と其の一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ベタニス錠 25mg	120932701	2590014F1021	622093201
ベタニス錠 50mg	120933401	2590014F2028	622093301

17. 保険給付上の注意

該当しない



# X I . 文 献

---

## 1. 引用文献

- 1) 本間 之夫 他 : 日本排尿機能学会誌. 14(2) : 266, 2003. [R-04271]
- 2) 西沢 理 他 : Pharma Medica. 24(2) : 9, 2006. [R-04531]
- 3) Milsom I, et al. : BJU Int. 87(9) : 760, 2001. [R-04276]
- 4) 過活動膀胱診療ガイドライン : 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, p30-51, ブラックウェルパブリッシング, 2005. [VC-00077]
- 5) 山口 脩 : 泌尿器外科. 22(12) : 1487, 2009. [R-05842]
- 6) Takasu T, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 321(2) : 642, 2007. [BE-00010]
- 7) Hatanaka T, et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 386(1) : 71, 2013. [BE-00100]
- 8) 過活動膀胱診療ガイドライン : 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, p2-5, ブラックウェルパブリッシング, 2005. [R-04252]
- 9) 過活動膀胱診療ガイドライン : 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, p24-29, ブラックウェルパブリッシング, 2005. [R-04253]
- 10) 過活動膀胱診療ガイドライン : 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, p52-54, ブラックウェルパブリッシング, 2005. [R-04254]
- 11) 社内報告書(DIR110075)
- 12) 社内報告書(DIR110065)
- 13) 社内報告書(DIR110060)
- 14) 社内報告書(DIR110073)
- 15) 社内報告書(DIR110074)
- 16) 社内報告書(DIR110076)
- 17) Nozawa Y, et al. : LUTS 10(2) : 122, 2018. [BE-00605]
- 18) Katoh T, et al. : Int J Urol. 23(12) : 1009, 2016. [BE-00469]
- 19) Kato D, et al. : LUTS 2018 Aug 5. doi : 10.1111/luts.12237. [Epub ahead of print] [BE-00680]
- 20) Yamaguchi O, et al. : BJU Int. 116(4) : 612, 2015. [BE-00370]
- 21) Nomura Y, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 31(6) : 411, 2016. [BE-00501]
- 22) 社内報告書(DIR180233)
- 23) 社内報告書
- 24) 社内報告書(DIR110077)
- 25) Hatanaka T, et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 386(3) : 247, 2013. [BE-00144]
- 26) 社内報告書(DIR110078)
- 27) 社内報告書(DIR110104)
- 28) Hatanaka T, et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 386(11) : 1001, 2013. [BE-00212]
- 29) 社内報告書(DIR110105)
- 30) 社内報告書(DIR110062)
- 31) Krauwinkel W, et al. : Clin Ther. 34(10) : 2144, 2012. [BE-00091]
- 32) Dickinson J, et al. : Clin Drug Investig. 33(1) : 11, 2013. [BE-00098]
- 33) 社内報告書(DIR110061)
- 34) 社内報告書(DIR110110)
- 35) 社内報告書(DIR110107)
- 36) 社内報告書(DIR110111)
- 37) 社内報告書(DIR110108)
- 38) 社内報告書(DIR110109)
- 39) 社内報告書(DIR110049)
- 40) 社内報告書(DIR110119)
- 41) 社内報告書(DIR110058)
- 42) Takusagawa S, et al. : Xenobiotica. 42(12) : 1187, 2012. [BE-00094]
- 43) Takusagawa S, : Drug Metab Dispos. 40(4) : 815, 2012. [BE-00307]

## X I . 文献

---

- 44) Takusagawa S, et al. : Mol Pharmaceutics. 10(5) : 1783, 2013. [BE-00146]
- 45) 社内報告書(DIR110050)
- 46) 社内報告書(DIR110056)
- 47) 社内報告書(DIR110051)
- 48) 社内報告書(DIR110057)
- 49) 社内報告書(DIR110052)
- 50) 社内報告書(DIR110053)
- 51) 社内報告書(DIR110054)
- 52) 社内報告書(DIR110055)
- 53) 社内報告書(DIR110072)
- 54) Lee J, et al. : Clin Drug Investig. 33(6) : 429, 2013. [BE-00147]
- 55) Krauwinkel W, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 39(1) : 43, 2014. [BE-00242]
- 56) 社内報告書(DIR110106)
- 57) 社内報告書(DIR110112)
- 58) 社内報告書(DIR110113)
- 59) 社内報告書(DIR110114)
- 60) 社内報告書(DIR110118)
- 61) 社内報告書(DIR110115)
- 62) 社内報告書(DIR110116)
- 63) 社内報告書(DIR110117)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【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、成人にはミラベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 7~9)への投与は 1 日 1 回 25mg から開始する。[肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)]
- (2) 重度の腎機能障害患者(eGFR15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)への投与は 1 日 1 回 25mg から開始する。[腎機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)]

国名	販売名	販売年
米国	MYRBETRIQ	2012 年 10 月
英国	BETMIGA	2013 年 2 月
カナダ	MYRBETRIQ	2013 年 4 月

世界 74 の国と地域で承認 (2018 年 7 月現在)

#### 米国における承認状況

会社名	Astellas Pharma US Inc.
販売名	MYRBETRIQ
剤形・規格	<i>Extended-release tablets: 25 mg and 50 mg</i>
発売年月	2012 年 10 月
効能・効果	The treatment of overactive bladder (OAB) with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and urinary frequency.
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recommended starting dose is 25 mg once daily, alone or in combination with solifenacin succinate 5 mg, once daily.</li> <li>• Based on individual efficacy and tolerability, may increase dose to 50 mg once daily, alone or in combination with solifenacin succinate 5 mg, once daily .</li> <li>• Swallow whole with water, with or without food, do not chew, divide or crush .</li> <li>• <i>Patients with Severe Renal Impairment or Patients with Moderate Hepatic Impairment: Maximum dose is 25 mg MYRBETRIQ once daily.</i></li> <li>• <i>Patients with End Stage Renal Disease (ESRD) or Patients with Severe Hepatic Impairment: Not recommended.</i></li> </ul>

(2018 年 4 月改訂)

X II. 参考資料

EUにおける承認状況

会社名	Astellas Pharma Europe B.V.																									
販売名	BETMIGA																									
剤形・規格	prolonged-release tablets: 25 mg and 50 mg																									
発売年月	2013年2月																									
効能・効果	Symptomatic treatment of urgency, increased micturition frequency and/or urgency incontinence as may occur in adult patients with overactive bladder (OAB) syndrome.																									
用法・用量	<p><u>Posology</u></p> <p><i>Adults (including elderly patients)</i></p> <p>The recommended dose is 50 mg once daily.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Renal and hepatic impairment</i></p> <p>Betmiga has not been studied in patients with end stage renal disease (GFR &lt; 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or patients requiring haemodialysis) or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) and it is therefore not recommended for use in these patient populations.</p> <p>The following table provides the daily dosing recommendations for subjects with renal or hepatic impairment in the absence and presence of strong CYP3A inhibitors.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Strong CYP3A inhibitors<sup>(3)</sup></th> </tr> <tr> <th>Without inhibitor</th> <th>With inhibitor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Renal impairment<sup>(1)</sup></td> <td>Mild</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Severe</td> <td>25 mg</td> <td>Not recommended</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Hepatic impairment<sup>(2)</sup></td> <td>Mild</td> <td>50 mg</td> <td>25 mg</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> <td>25 mg</td> <td>Not recommended</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Mild: GFR 60 to 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; moderate: GFR 30 to 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; severe: GFR 15 to 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.</p> <p>2. Mild: Child-Pugh Class A; Moderate: Child-Pugh Class B.</p> <p>3. Strong CYP3A inhibitors see section 4.5*</p> <p><i>Gender</i></p> <p>No dose adjustment is necessary according to gender.</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of mirabegron in children below 18 years of age have not yet been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>The tablet is to be taken with liquids, swallowed whole and is not to be chewed, divided, or crushed. It may be taken with or without food.</p> <p>* Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p>					Strong CYP3A inhibitors <sup>(3)</sup>		Without inhibitor	With inhibitor	Renal impairment <sup>(1)</sup>	Mild	50 mg	25 mg	Moderate	50 mg	25 mg	Severe	25 mg	Not recommended	Hepatic impairment <sup>(2)</sup>	Mild	50 mg	25 mg	Moderate	25 mg	Not recommended
		Strong CYP3A inhibitors <sup>(3)</sup>																								
		Without inhibitor	With inhibitor																							
Renal impairment <sup>(1)</sup>	Mild	50 mg	25 mg																							
	Moderate	50 mg	25 mg																							
	Severe	25 mg	Not recommended																							
Hepatic impairment <sup>(2)</sup>	Mild	50 mg	25 mg																							
	Moderate	25 mg	Not recommended																							

(2017年9月改訂)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット、ウサギ)で、胎児において着床後死亡率の増加、体重低値、肩甲骨等の屈曲及び波状肋骨の増加、骨化遅延(胸骨分節、中手骨、中節骨等の骨化数低値)、大動脈の拡張及び巨心の増加、肺副葉欠損が認められている。〕

(2)授乳婦：授乳中の婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている。〕

米国における添付文書の記載は以下のとおりである。

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

There are no studies with the use of MYRBETRIQ in pregnant women to inform drug-associated risk for birth defects or miscarriage. Mirabegron administration to pregnant animals during organogenesis resulted in reversible skeletal variations (in rats) at 22-fold (via AUC) the maximum recommended human dose (MRHD) of 50 mg/day and decreased fetal body weights (in rabbits) at 14-fold the MRHD. At maternally toxic exposures in rats (96-fold), decreased fetal weight and increased fetal mortality were observed and, in rabbits (36-fold), cardiac findings (fetal cardiomegaly and fetal dilated aortae) were observed.

The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively.

#### Data

##### *Animal Data*

No embryo-fetal lethality or morphological fetal developmental abnormalities were produced in pregnant rats following daily oral administration of mirabegron during the period of organogenesis (Days 7 to 17 of gestation) at 0, 10, 30, 100, or 300 mg/kg, doses which were associated with systemic exposures (AUC) 0, 1, 6, 22 and 96-fold the MRHD. Skeletal variations (wavy ribs, delayed ossification) were observed in fetuses at doses 22-fold the systemic exposure at the MRHD and were reversible during development. Exposures 96-fold the MRHD were maternally toxic (mortality, decreased body weight gain) and associated with fetal growth reduction.

Pregnant rabbits were treated with daily oral doses of mirabegron at 0, 3, 10, or 30 mg/kg/day during the period of organogenesis (Days 6 to 20 of gestation), which resulted in plasma exposures that were 0, 1, 14, or 36-fold the MRHD based on AUC. At 10 mg/kg/day (14-fold the MRHD) and higher, fetal body weights were reduced. At 30 mg/kg/day, maternal toxicity (increased heart rate, mortality, reduced body weight gain, reduced food consumption) occurred, and fetal deaths, fetal cardiomegaly and fetal dilated aortae were observed at systemic exposure levels (AUC) 36-fold the MRHD.

In a pre-and postnatal developmental study, rats were treated with daily oral doses of mirabegron at 0, 10, 30, or 100 mg/kg/day (0, 1, 6, or 22-fold the MRHD) from day 7 of gestation until day 20 after birth. Decreased maternal body weight was observed along with decreased pup survival in the first few days after birth (92.7% survival) compared to the control group (98.8% survival), at 100 mg/kg/day (22-fold the MRHD). Pup body weight gain was reduced until postnatal day 7 but not further affected throughout the remainder of the lactation period. *In utero* and lactational exposure did not affect developmental milestones, behavior or fertility of offspring. No effects were observed at 30 mg/kg/day.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There is no information on the presence of mirabegron in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Mirabegron-related material was present in rat milk and in the stomach of nursing pups following administrations of a single 10 mg/kg oral dose of <sup>14</sup>C-labeled mirabegron to lactating rats.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MYRBETRIQ and any potential adverse effects on the breastfed child from MYRBETRIQ or from the underlying maternal condition.

(2018年4月改訂)

出典	分類
オーストラリア分類	B3(2018年6月)

<参考：分類の概要>

オーストラリア分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

Australian public assessment for mirabegron

(<https://www.tga.gov.au/file/1307/download>) (2018/07/25 アクセス)

### (2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書のSPCでも小児等への安全性は確立されていない。

#### 【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

出典	記載内容
米国 (2018年4月)	The safety and effectiveness of MYRBETRIQ in pediatric patients have not been established.
英国 (2017年9月)	Paediatric population The safety and efficacy of mirabegron in children below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

SPC : Betmiga 25mg & 50mg prolonged-release tablets

(<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27429>) (2018/07/25 アクセス)

### XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売

**アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号