astellas

＊＊2026年11月改訂（第３版）
＊2021年８月改訂

日本標準商品分類番号
８７２５９

選択的β_3アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療剤
ミラベグロン錠

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

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

Betanis® Tablets 25mg・50mg

	錠25mg	錠50mg
承認番号	22300AMX00592	22300AMX00593
販売開始	2011年９月	

貯法：室温保存
有効期間：３年

1.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、精嚢、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。[9.4参照]

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

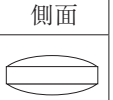
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な心疾患を有する患者［心拍数増加等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。］
2.3 妊婦及び妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.4 授乳婦［9.6参照］
2.5 重度の肝機能障害患者（Child-Pughスコア10以上）［9.3.1参照］
2.6 フレカイニド酢酸塩あるいはプロパフェノン塩酸塩投与中の患者［10.1参照］

3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1錠中）	添加剤
ベタニス錠25mg	ミラベグロン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、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
ベタニス錠50mg	ミラベグロン50mg	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、黄色三二酸化鉄

＊3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
ベタニス錠25mg	フィルムコーティング錠	褐色	表	裏	側面
					
			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	フィルムコーティング錠	黄色	表	裏	側面
					
			直径	厚さ	重量
			長径：約12.1mm 短径：約6.1mm	約5.2mm	約0.258g

4.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

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 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。
5.2 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（α_1遮断薬等）を優先させること。

6.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。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[9.3.2、9.8参照]
7.2 重度の腎機能障害患者（eGFR15～29mL/min/1.73m^2）への投与は１日１回25mgから開始する。[9.2.1、9.8参照]

8.重要な基本的注意

8.1 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。[11.1.1参照]
8.2 現時点では、ステロイド合成・代謝系への作用を有する５α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。
8.3 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。[11.1.2参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心血管系障害を有する患者

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はらうこと。QT延長を生じるおそれがある。

9.1.2 QT延長又は不整脈の既往歴を有する患者

定期的に心電図検査を行うこと。QT延長を来すリスクが高いと考えられる。

9.1.3 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
定期的に心電図検査を行うこと。QT延長を来すリスクが高いと考えられる。

**9.1.4 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（Torsade de Pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。

**9.1.5 低カリウム血症のある患者
心室頻拍（Torsade de Pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。

9.1.6 緑内障の患者
定期的な眼科的診察を行うこと。眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFR15～29mL/min/1.73m^2）
血中濃度が上昇するおそれがある。［7.2、16.6.1参照］

9.2.2 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pughスコア10以上）
投与しないこと。血中濃度が過度に上昇するおそれがある。［2.5、16.6.2参照］

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pughスコア７～９）
血中濃度が上昇するおそれがある。［7.1、16.6.2参照］

9.3.3 軽度の肝機能障害のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者
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、精嚢、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。［1.参照］

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。［2.3参照］

*9.6 授乳婦
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。［2.4参照］

9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内の臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
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。［7.1、7.2、16.6.4参照］

10. 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-糖蛋白の基質であり、P-糖蛋白阻害作用を有する。［16.2、16.4参照］

10.1 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） ［2.6参照］	QT延長、心室性不整脈（Torsade 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。

**10.2 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増大する。	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 クラリスロマイシン ［16.7.1参照］	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 ［16.7.2参照］	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	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 ［16.7.4参照］		
	メトプロロール ［16.7.3参照］	メトプロロールの作用を増強するおそれがある。	
	ジゴキシン ［16.7.5参照］	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。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 尿閉（頻度不明）

［8.1 参照］

11.1.2 高血圧（頻度不明）

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。［8.3 参照］

11.2 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		血小板数増加、白血球数増加、血小板数減少、白血球数減少	
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上昇、ALT上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇	
感染症	尿沈渣異常	膀胱炎	
代謝及び栄養障害	CK上昇	CK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	

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 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。

**15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との因果関係は明らかではないが、国内外の市販後において本剤投与後に抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎が報告されている。

16.薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤を空腹時[注)]単回経口投与したときのCmax及びAUCinfは、用量比を超えて上昇した。Tmax及び$t_{1/2}$は各用量間でほぼ一定であった[1)]。

単回投与時のパラメータ

投与量（mg）	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	AUCinf※（ng･h/mL）	$t_{1/2}$※（h）	CL/F※（L/h）
50	31.01±18.06	3.5±1.4	292.24±76.93	36.4±11.8	183.49±58.11
100[注)]	130.67±43.79	3.3±0.8	882.40±234.53	30.8±3.4	119.34±28.11
200[注)]	164.51±82.99	2.8±1.3	1382.68±441.45	26.4±3.6	157.61±50.64
300[注)]	548.52±92.50	3.7±1.0	3285.08±333.94	25.1±4.3	92.24±10.89
400[注)]	720.14±264.40	4.0±1.3	4142.50±735.89	23.9±4.9	99.79±22.03

（平均値±標準偏差、n＝6）

※：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

16.1.2 反復投与

健康成人男性に本剤100mg[注)]及び200mg[注)]を1日1回食後7日間反復投与したときの血漿中濃度は、投与開始後第4日目以降トラフ値はほぼ一定となり、7日以内に定常状態に達した。また、AUC_{24h}は反復投与により、1.75～2.12倍上昇することが示唆された[1)]。

反復投与時のパラメータ

投与量（mg）	評価日（日）	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	AUC_{24h}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL/F（L/h）
100[注)]	1	91.23±42.00	4.8±0.5	377.16±90.67	28.8±6.8	167.16±31.36
	10	136.14±52.52	5.0±0.0	792.75±156.88	30.0±4.4	131.76±33.39
200[注)]	1	313.08±77.57	5.0±0.0	1102.22±284.28	27.4±7.7	127.95±27.23
	10	290.94±90.64	5.0±0.5	1909.36±366.20	28.0±1.8	108.03±19.75

（平均値±標準偏差、n＝8）

16.2 吸収

本剤25mg[注)]、50mg及び100mg[注)]を単回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[2)]（外国人データ）。高脂肪食食後に投与したときに比べ空腹時[注)]投与で本剤血漿中濃度が高くなり、本剤50mg及び100mg[注)]を空腹時に投与したときのCmaxは2.11倍及び1.95倍に増加した。AUClastは1.47倍及び1.40倍に増加した[3)]。また、本剤はP-糖蛋白の基質である[4)]（*in vitro*試験）。［10.参照］

16.3 分布

ミラベグロン15mg[注)]を静脈内[注)]単回投与したときの分布容積は1643Lであった[2)]（外国人データ）。血漿蛋白結合率は76.3～76.9％であり、主結合蛋白はアルブミンであった（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

本剤は主としてエステラーゼによって加水分解を受け、一部はCYP及びグルクロン酸抱合酵素によっても代謝される[5)6)]。本剤を経口投与後、未変化体の他に8種の代謝物が血漿中に認められたが、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[7)]。また、いずれの代謝物も薬理活性は弱かったことから、薬効への寄与は低いと考えられた。本剤はCYP2D6に対して中等度の阻害作用を示すことが示されたが、その他のCYP分子種に対しては阻害作用は弱かった[8)]。また、本剤は、CYP1A2及び3A4/5に対して誘導作用を示さなかった[8)]（*in vitro*試験）。［10.参照］

16.5 排泄

^{14}Cで標識したミラベグロン溶液160mg[注)]を投与したマスバランス試験の結果、投与放射能の55％が尿中に、34％が糞中に排泄され、呼気中には排泄されなかった。尿中放射能の45％が未変化体であり、糞中では放射能のほとんどが未変化体であった[9)]。

健康成人男性に本剤を絶食下[注]単回経口投与したときの尿中排泄率は用量増加に伴い上昇する傾向が認められた[1]。

ミラベグロン単回投与時の72時間までの尿中未変化体排泄率

投与量（mg）	Ae_{72h}%
50	7.20±2.32
100[注]	7.61±3.62
200[注]	9.01±2.66
300[注]	14.57±2.48
400[注]	11.81±2.55

（平均値±標準偏差、n=6）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害（eGFR60～89mL/min/1.73m^2）を持つ患者では、健康成人と比べて本剤100mg[注]投与時のCmax及びAUCinfがそれぞれ1.06倍及び1.31倍高かった。中等度の腎機能障害（eGFR30～59mL/min/1.73m^2）を持つ患者では、健康成人と比べてCmax及びAUCinfが1.23倍及び1.66倍高かった。重度の腎機能障害（eGFR15～29mL/min/1.73m^2）を持つ患者では、健康成人と比べてCmax及びAUCinfが1.92倍及び2.18倍高かった[10]（外国人データ）。[9.2.1、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度の肝機能障害（Child-Pughスコア5～6）を持つ患者では、本剤100mg[注]投与時のCmax及びAUCinfは健康成人に比べてそれぞれ1.09倍及び1.19倍高かった。中等度の肝機能障害（Child-Pughスコア7～9）を持つ患者では、本剤100mg[注]投与時のCmax及びAUCinfは健康成人に比べてそれぞれ2.75倍及び1.65倍高かった[10]（外国人データ）。[9.3.1-9.3.3参照]

16.6.3 性差

非高齢及び高齢外国健康成人男女に本剤25mg[注]、50mg及び100mg[注]を反復投与したときのCmax及びAUCtau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[7]（外国人データ）。

16.6.4 高齢者

55～77歳の外国健康成人に本剤25mg[注]、50mg及び100mg[注]を反復投与したときのCmax及びAUCtauは、18～45歳の外国健康成人と比べて差は認められなかった[7]（外国人データ）。

日本人過活動膀胱患者に本剤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[11]。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

本剤100mg[注]とケトコナゾール400mgと併用したとき、本剤のAUCinfは1.81倍に上昇した[12]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

本剤100mg[注]とリファンピシン600mgと併用したとき、本剤のAUCinfは0.56倍に減少した[12]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 メトプロロール

ミラベグロン160mg（IRカプセル）[注]とメトプロロール100mgと併用したとき、メトプロロールのAUCinfは3.29倍に上昇した[13]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 デシプラミン

本剤100mg[注]とデシプラミン50mgと併用したとき、デシプラミンのAUCinfは併用により3.41倍に上昇した[13]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.5 ジゴキシン

本剤100mg[注]とジゴキシン0.25mgと併用したとき、ジゴキシンのAUClastは併用により1.27倍に上昇した[14]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 トルテロジン

本剤50mgとトルテロジン4mgと併用したとき、トルテロジン及びその活性代謝物5-HMTのAUC_{24h}はそれぞれ1.86倍及び1.25倍に、Cmaxはそれぞれ2.06倍及び1.36倍に上昇した[15]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、通常50mgを1日1回食後経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 二重盲検比較試験（国内第Ⅱ相試験）

過活動膀胱患者を対象に本剤25mg[注]、50mg、100mg[注]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及び副次的評価項目である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の成績を次に示した。二重盲検比較試験の結果、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に比べ有意な改善が認められた[16]。

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※
プラセボ	211	11.17±2.526	−1.18±2.155	−
ミラベグロン25mg[注]	209	11.47±2.835	−1.94±2.158	P<0.001
ミラベグロン50mg	208	11.77±2.606	−2.12±2.383	P<0.001
ミラベグロン100mg[注]	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※
プラセボ	211	4.57±3.160	−1.83±2.965	−
ミラベグロン25mg[注]	208	4.68±3.209	−2.15±2.731	−※※
ミラベグロン50mg	208	4.84±3.255	−2.24±3.120	P=0.084
ミラベグロン100mg[注]	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※
プラセボ	140	1.68±1.471	−0.64±1.360	−
ミラベグロン25mg[注]	134	2.20±2.499	−1.29±1.938	P<0.001
ミラベグロン50mg	144	2.00±2.228	−1.20±1.455	P<0.001
ミラベグロン100mg[注]	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

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※
プラセボ	132	1.55±1.376	−0.68±1.358	−
ミラベグロン25mg[注]	128	1.97±2.378	−1.14±1.809	P=0.006
ミラベグロン50mg	137	1.82±2.098	−1.09±1.345	P=0.008
ミラベグロン100mg[注]	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

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群、本剤25mg[注]群、50mg群、100mg[注]群でそれぞれ212例中40例（18.9%）、210例中49例（23.3%）、208例中51例（24.5%）、208例中54例（26.0%）であった。本剤50mg群において発現率が2%以上であった副作用は、便秘5例（2.4%）、血中CK増加7例（3.4%）、γ-GTP増加11例（5.3%）、血中Al-P増加6例（2.9%）であった[17]。

17.1.2 二重盲検比較試験（国内第Ⅲ相試験）

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及び副次的評価項目である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の成績を次に示した。

二重盲検比較試験の結果、いずれの評価項目でもプラセボに比べ有意な改善が認められた[18]。

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※
プラセボ	368	11.29±2.748	−0.86±2.354	−
ミラベグロン50mg	369	11.15±2.650	−1.67±2.212	P<0.001

（平均値±標準偏差）

※：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※
プラセボ	368	4.42±2.989	−1.37±3.191	−
ミラベグロン50mg	369	4.27±2.848	−1.85±2.555	P=0.025

（平均値±標準偏差）

※：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※
プラセボ	264	1.91±1.760	−0.66±1.861	−
ミラベグロン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※
プラセボ	258	1.67±1.366	−0.60±1.745	−
ミラベグロン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

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、本剤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、本剤50mg群において発現率が２％以上であった副作用は、379例中、便秘13例（3.4％）、口内乾燥10例（2.6％）、ALT増加９例（2.4％）、血中CK増加10例（2.6％）、γ-GTP 増加15例（4.0％）、血中Al-P増加10例（2.6％）であった[18]。

17.1.3 国内長期投与試験

過活動膀胱患者を対象に本剤50mgを１日１回食後に52週間経口投与した。また、本剤50mgを８週間投与した後、治験担当医師が効果不十分で安全性に問題なしと判断し、被験者も増量を希望した場合、100mg[注)]へ増量することを可能とした。最終評価時の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の成績を次に示した。いずれの評価項目でも本剤50mg維持例及び100mg[注)]増量例ともに改善が認められ、最終評価時まで減弱することなく維持された[19]。

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[注)]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感回数変化量

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[注)]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[注)]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[注)]増量例	44	2.11±2.076	−1.33±1.909

（平均値±標準偏差）

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は、本剤50mg維持例で152例中51例（33.6％）、100mg[注)]増量例で50例中15例（30.0％）であった。また、本剤50mg維持例において発現率が２％以上の副作用は、152例中、便秘９例（5.9％）、血圧上昇５例（3.3％）、白血球数減少４例（2.6％）であった[20]。

17.3 その他

17.3.1 QT/QTc評価試験

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[注)]及び200mg[注)]投与時に延長する傾向が認められた。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[注)]投与において女性被験者で延長する傾向が認められた[21)22)]（外国人データ）。

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※（h）	QTc※※（ms）	90％信頼区間	
				下限	上限
ミラベグロン100mg[注)]	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[注)]	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※（h）	QTc※※（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[注)]	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[注)]	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

注）本剤の承認された用法及び用量は、通常50mgを１日１回食後経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

膀胱平滑筋のβ_3アドレナリン受容体を刺激し、膀胱を弛緩させることで蓄尿機能を亢進し、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。

18.2 β_3アドレナリン受容体に対する刺激作用

ヒトβ_3アドレナリン受容体を発現させた細胞において、濃度依存的な細胞内cAMP濃度上昇作用を示した。ヒトβ_1及びβ_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[23]（*in vitro*試験）。

18.3 膀胱弛緩作用

ラット摘出膀胱において、組織内cAMP濃度上昇作用を示した[24]。カルバコールにより持続性収縮を惹起させたラット及びヒト摘出膀胱において弛緩作用を示した[25]（*in vitro*試験）。

18.4 膀胱内圧に対する作用

麻酔ラットにおいて、静止時膀胱内圧低下作用を示した[26]。

18.5 膀胱機能に対する作用

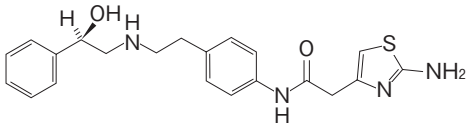
無麻酔カニクイザルにおいて、平均一回排尿量増加作用及び排尿回数減少作用を示した[27]。また、無麻酔脳梗塞ラットにおいて、平均一回排尿量増加作用を示した[23]。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般名：ミラベグロン（Mirabegron）

化学名：2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-*N*-[4-(2-{[(2*R*)-2-hydroxy-2-phenylethyl]-amino}ethyl)phenyl]acetamide

構造式：



分子式：$C_{21}H_{24}N_4O_2S$

分子量：396.51

融　点：約144℃

性　状：ミラベグロンは白色～微帯褐白色の結晶又は粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

20.取扱い上の注意

PTP品はアルミ袋により品質保持をはかっているので、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。ボトル品は乾燥剤で品質保持をはかっているので、蓋を開けたままにしないこと。

22.包装

〈ベタニス錠25mg〉

100錠（10錠×10、乾燥剤入り）

〈ベタニス錠50mg〉

100錠（10錠×10、乾燥剤入り）、500錠（10錠×50、乾燥剤入り）、500錠（バラ、乾燥剤入り）

23.主要文献

1）Iitsuka, H. et al.：Clin. Drug Investig. 2014；34(1)：27-35［BE-00287］
2）社内報告書：健康成人・IVIVC試験（2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.6）（DIR110061）
3）Iitsuka, H. et al.：Clin. Ther. 2015；37(5)：1031-1044［BE-00331］
4）Takusagawa, S. et al.：Mol. Pharma. 2013；10(5)：1783-1794［BE-00146］
5）Takusagawa, S. et al.：Xenobiotica 2012；42(10)：957-967［BE-00069］
6）Konishi, K. et al.：Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2018；43(3)：301-309［BE-00658］
7）Krauwinkel, W. et al.：Clin. Ther. 2012；34(10)：2144-2160［BE-00091］
8）Takusagawa, S. et al.：Xenobiotica 2012；42(12)：1187-1196［BE-00094］
9）Takusagawa, S.：Drug Metab. Dispos. 2012；40(4)：815-824［BE-00307］
10）Dickinson, J. et al.：Clin. Drug Investig. 2013；33(1)：11-23［BE-00098］
11）社内報告書：過活動膀胱患者・第Ⅲ相二重盲検比較試験（2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.27、CTD 2.7.2.3.2.2）（DIR110065）
12）Lee, J. et al.：Clin. Drug Investig. 2013；33(6)：429-440［BE-00147］
13）Krauwinkel, W. et al.：Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2014；39(1)：43-52［BE-00242］
14）Groen-Wijnberg, M. et al.：Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2017；42(3)：417-429［BE-00511］
15）Nomura, Y. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2016；31(6)：411-416［BE-00501］
16）社内報告書：過活動膀胱患者・第Ⅱ相二重盲検比較試験（2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.26）（DIR110075）
17）社内報告書：過活動膀胱患者・第Ⅱ相二重盲検比較試験（DIR180383）
18）Yamaguchi, O. et al.：BJU Int. 2014；113(6)：951-960［BE-00245］
19）社内報告書：過活動膀胱患者・長期投与試験（2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.28）（DIR110076）
20）社内報告書：過活動膀胱患者・長期投与試験（DIR180384）
21）社内報告書：海外健康成人・QT/QTc試験（2011年7月1日承認 CTD 2.7.6.24）（DIR110073）
22）Malik, M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 2012；92(6)：696-706［BE-00099］
23）Hatanaka, T. et al.：Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2013；386(3)：247-253［BE-00144］
24）社内報告書：ラット摘出膀胱組織内cAMP濃度・薬理試験（2011年7月1日承認 CTD 2.6.2.2.2.1）（DIR110078）
25）Takasu, T. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007；321(2)：642-647［BE-00010］
26）Hatanaka, T. et al.：Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2013；386(1)：71-78［BE-00100］
27）Hatanaka, T. et al.：Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2013；386(11)：1001-1008［BE-00212］

24.文献請求先及び問い合わせ先

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
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル　0120-189-371

26.製造販売業者等

26.1 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

AsN
BE031103Z31