

ベタニス錠 25mg
ベタニス錠 50mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	起原又は発見の経緯	2
1.5.2	開発の経緯.....	4
1.5.3	海外における開発状況.....	15
1.5.4	有用性及び特徴.....	16
1.5.5	国内における本剤の臨床的位置付け.....	17
1.5.6	効能・効果（案）、用法・用量（案）	19
1.5.7	参考文献一覧	20

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

国際禁制学会（International Continence Society：ICS）の2002年用語基準によると、過活動膀胱（Overactive Bladder：以下、OAB）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い、切迫性尿失禁は必須ではない」と定義されている [1,2]。

最近の調査によると、本邦においてOAB症状を呈する患者数は約810万人にもものぼると推定されている [3]。OAB患者に認められる、尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁等の症状は、社会的活動や生活の質（Quality of Life：以下、QOL）に著しく影響を及ぼすことが明らかとなっている [4]。

OAB患者に対する治療としては、行動療法と薬物療法があるが、薬物療法はOAB治療の根幹をなすものである [5]。現在広く用いられているのは、コハク酸ソリフェナシン、酒石酸トルテロジン、イミダフェナシン及びプロピペリン塩酸塩といったムスカリン受容体拮抗薬であるが、ムスカリン受容体が膀胱以外に唾液腺、腸管及び毛様体筋等にも存在し、機能的役割を担っているため、口内乾燥、便秘及び霧視等の副作用を伴うことがある [5]。また、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等の副作用も懸念される。ムスカリン受容体拮抗薬を服薬した患者のうち約25%が副作用により服薬を中止したとの報告もある [6,7]。したがって、OAB治療薬として既存薬剤と同等以上の効果を示し、ムスカリン受容体拮抗薬の副作用を軽減させる薬剤の開発が望まれてきた [8]。

膀胱から外尿道口に至る経路は下部尿路と呼ばれ、その機能である蓄尿及び排尿は、主に交感神経（下腹神経）、副交感神経（骨盤神経）及び体性神経（陰部神経）の三つの神経系により調節されている。生成された尿を膀胱内に溜める蓄尿期では、膀胱における神経支配は交感神経が優位となり、下腹神経終末より放出されるノルアドレナリンが膀胱平滑筋に存在する β アドレナリン受容体を刺激することで膀胱を弛緩させる [9,10]。現在では、交感神経の活性化を介したヒト膀胱平滑筋の弛緩反応には、主に β_3 アドレナリン受容体が関与していると考えられている [9,11,12]。また、 β_3 アドレナリン受容体作動薬がOABモデルにおいて膀胱容量増大作用を示し [13]、さらにムスカリン受容体拮抗薬と異なり、排尿時の膀胱収縮力を低下させないことが報告されている [14]。

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 β_3 アドレナリン受容体作動薬であり、ヒト及びラット摘出膀胱において弛緩作用を示した。麻酔ラットにおいて、ミラベグロンは静止時膀胱内圧低下作用を示し、律動的膀胱収縮に対して収縮力に影響を及ぼすことなく、その頻度を減少させた。さらに、無麻酔カニクイザル及びOABモデル動物である脳梗塞ラットにおいて、ミラベグロンは一回排尿量を増加させた。したがって、ミラベグロンは蓄尿期において、膀胱を弛緩させることで蓄尿機能を亢進させることが考えられた。また、副交感神経支配が優位な排尿期において、ミラベグロンは排尿時の膀胱収縮には影響を及ぼしにくいことから、排尿機能を悪化させにくいことが示唆された。

一方、ミラベグロンの薬物動態プロファイル及び毒性試験結果には、臨床試験実施に際し問題となる所見は認められなかった。

以上の結果から、ミラベグロンは既存薬とは異なる新たな作用機序を有し、ムスカリン受容体拮抗薬による副作用を軽減できる新規 OAB 治療薬になり得るとして期待された。

近年の急速な高齢化を考慮すると、今後も OAB 患者数が増大することが予想される。このような社会情勢のもと、本薬を開発することは十分に社会的意義があると判断し、臨床試験を開始した。

試験項目	
物理的・化学的性質 規格及び試験方法	
安定性	原薬
	製剤
毒性	単回投与毒性
	反復投与毒性
	遺伝毒性
	がん原性
	生殖発生毒性
	局所刺激性
	その他の毒性
薬理	効力薬理
	安全性薬理

図 1.5-1 ミラベグロン 開発の経緯図

試験項目	
吸収・分布・代謝・排泄	動物
	ヒト
臨床（国内）	第Ⅰ相試験 薬物動態試験
	第Ⅱ相試験
	第Ⅲ相試験
	長期投与試験
臨床（海外）	第Ⅰ相試験 薬物動態試験 薬力学試験

図 1.5-1 ミラベグロン 開発の経緯図

1.5.2.1.3 薬理試験

本薬の薬理学的特性を明らかにする目的で、効力を裏付ける試験として、*in vitro*における β アドレナリン受容体サブタイプに対する刺激作用及び特異性を検討した。さらに、*in vitro*及び*in vivo*において本薬の膀胱弛緩作用、膀胱内圧に対する作用及び膀胱機能に対する作用を、既存のムスカリン受容体拮抗薬であるトルテロジン及びオキシブチニンの作用との比較を含め検討した。ヒト血漿中で認められた本薬の代謝物の*in vitro*における β アドレナリン受容体サブタイプに対する刺激作用及び特異性についても検討を加えた。これらの試験成績から、本薬は膀胱平滑筋に存在する β_3 アドレナリン受容体に対して刺激作用を示し、膀胱を弛緩させることで蓄尿機能を亢進させることが示唆された。

安全性薬理試験として、コアバッテリー試験、フォローアップ試験及び補足的安全性薬理試験を実施した。コアバッテリー試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（以下、GLP）適合試験として安全性薬理試験ガイドライン〔日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下、ICH）S7A〕に準拠して実施した。なお、ガイドライン施行以前に実施された一般薬理試験（非 GLP 適合試験）は、補足的安全性薬理試験の項目に記載した。コアバッテリー試験において、本薬の投与により自発運動の減少、腹臥、横臥、眼瞼閉鎖、筋緊張の低下あるいは正向反射の消失等の中枢神経系への影響を示唆する症状が認められた。本薬及びヒト血漿中主代謝物である M11 及び M12 は、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（以下、hERG）チャンネル電流を抑制せず、モルモット摘出乳頭筋の活動電位持続時間に影響を及ぼさなかった。追加実施した hERG 電流測定試験において、本薬は軽度な hERG 電流の抑制を示したが、抑制を示した濃度と臨床推奨用量における最高血漿中濃度との間には大きな乖離が認められた。また、ヒト血漿中代謝物 M5、M14 及び M16 において hERG 電流の抑制を示した濃度と臨床推奨用量における各代謝物の最高血漿中濃度との間にも大きな乖離が認められた。カニクイザルで心血管系への影響（心拍数の増加、PR 及び QRS 間隔の延長）が認められた。

1.5.2.1.4 吸収、分布、代謝、排泄の試験

本薬の薬物動態を明らかにするために、放射性標識体及び非標識体を使用して、種々の薬物動態試験を実施した。国内における第 I 相試験〔CL-034〕開始前に、ラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験並びに動物及びヒト由来の試料を用いた *in vitro* 試験を実施し、本薬の吸収・分布・代謝及び排泄について検討した。その後、マウス、ウサギ及びカニクイザルを用いた *in vivo* 試験等を追加実施した。

その結果、本薬はいずれの種においても単回又は反復経口投与後に消化管より比較的速やかに吸収された。ラット及びイヌにおける絶対バイオアベイラビリティは投与量の増加に伴い増大した。放射性標識体投与後の放射能の分布は、白色ラットでは肝臓及び腎臓において最も高く、大脳及び小脳で最も低かった。有色ラットでは眼球で白色ラットの最高値の約 18 倍を示した。また、

妊娠ラットにおいて胎盤を通過し、授乳期のラットでは乳汁中へ分泌されることが示された。肝ミクロソーム及び血漿を用いた *in vitro* 試験において、代謝物プロファイルには顕著な種差は認められず、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。また、ヒト血漿中に認められたすべての代謝物は、毒性試験と同様の投与量を投与したラットあるいはカニクイザルにおいてヒトと同等以上の濃度に曝露されていた。本薬の主排泄経路はラットでは胆汁中排泄を介した糞中排泄であり、カニクイザルでは尿中排泄と糞中排泄とがほぼ同等に寄与していた。

1.5.2.1.5 毒性試験

本薬の非臨床における安全性を評価するために、19■■年■■月より、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験、不純物に関する試験及び溶血性試験）を実施した。すべての重要な試験は GLP 適合試験として医薬品毒性試験法ガイドライン、ICH ガイドライン及び安全性薬理試験ガイドラインに準拠して実施した。

本薬を投与した際の毒性学的な標的臓器として、心血管系、脂肪組織、唾液腺、中枢神経系、肝臓及び腎臓が考えられたが、これらの毒性には種差が認められ、いずれも回復性が確認された。

本薬を 104 週間反復経口投与したマウス及びラットにおいて、薬物投与に関連した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと考えられた。これらの結果は一連の遺伝毒性試験において本薬が遺伝毒性を示さなかったことと一致していた。

モルモットにおいて、本薬は中等度の皮膚感作性を示したことから、本薬に経皮曝露する可能性が考えられる原薬あるいは製剤の製造現場では十分な注意が必要であると考えられた。

生殖発生毒性試験においてラット胎児で認められた骨格異常及び変異（主として波状肋骨）の増加は、生後の発育に伴って消失することが確認され、ウサギ胎児で認められた内臓異常（大動脈拡張及び巨心）の増加は β_1 アドレナリン受容体遮断薬によって抑制されることが確認された。これらの所見は本薬の β アドレナリン受容体刺激作用に起因する所見と考えられ、いずれも臨床推奨用量における曝露量を上回る曝露量において認められた所見であった。

1.5.2.2 国内における臨床試験の経緯

国内における臨床試験を 20■■年■■月より実施した。

1.5.2.2.1 第 I 相試験 [CL-034]

日本人健康成人男子を対象とした第 I 相試験 [CL-034] を 20■■年■■月より実施した。本試験では、単回投与パートが第一部において、また、反復投与パートが第二部において実施された。

第一部では、健康成人男性を対象にミラベグロン（50, 100, 200, 300, 400 mg）あるいはプラセボを単回投与し、その安全性及び薬物動態を検討した。治験期間を通じて重篤な有害事象は認

められず、すべて軽度であった。ミラベグロン群の副作用は 100 mg 群、300 mg 群、400 mg 群の各 6 例中それぞれ 1 例、2 例、3 例に認められた。400 mg 群では心拍数増加が 3 例発現し、このうち 1 例は動悸も発現した。300 mg 群では血中アミラーゼ増加が 2 例に発現した。血中アミラーゼ増加は 100 mg 群の 1 例にも発現した。ミラベグロンを 50～400 mg の範囲で単回投与したときの血漿中濃度は、経口投与後速やかに上昇し、最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）到達後 2 相性に消失した。 C_{max} 及び無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、 AUC_{inf} ）の平均値はいずれも用量に依存して増加した。最高血漿中濃度到達時間（以下、 t_{max} ）の平均値は 2.8～4.0 時間と用量に依らず一定であり、消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）の平均値は 23.9～36.4 時間であった。

第二部では、健康成人男性を対象にミラベグロン（100 mg、200 mg）あるいはプラセボを単回投与し、2 日間の休薬後、更に 7 日間反復経口投与し、その安全性及び薬物動態について検討した。治験期間を通じて重篤な有害事象は認められず、すべて軽度であった。副作用は、100 mg 群の 1 例に発熱、200 mg 群の 1 例に頭痛が認められた。なお、第一部の 400 mg 群で認められた心拍数増加、動悸の有害事象はみられなかった。

ミラベグロン 100 及び 200 mg を反復投与した結果、反復投与開始後第 4 日目以降トラフ値はほぼ一定となり、反復投与開始後 7 日以内に定常状態に達した。単回投与時に対する反復投与時の各パラメータの GMR は、 C_{max} で 100 mg 群で 1.547 倍、200 mg 群で 0.908 倍、時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積で 100 mg 群で 2.118 倍、200 mg 群で 1.754 倍であった。 $t_{1/2}$ 及び腎クリアランスは反復投与による影響を受けなかった。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

1.5.2.2.2.1 用量比例性試験 [CL-066]

用量比例性試験 [CL-066] を 20██年██月より実施した。本試験は日本人非高齢健康成人男性を対象に、同一被験者にミラベグロンを 25、50、100 mg の低用量から空腹時に順次単回経口投与したときの薬物動態の用量依存性について検討することを目的として実施した。ミラベグロンを空腹時に単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は用量に依存して増加したが、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は一定であった。 C_{max} 、 AUC_{inf} 及び血漿中濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、 AUC_{last} ）は、25～100 mg の投与範囲で用量比を超えて上昇した。経口クリアランス及び静脈内投与以外からの投与時の消失相における分布面積は用量に依存して減少した。

1.5.2.2.2.2 食事の影響試験 [CL-064]、[CL-078]

食事の影響試験 1 [CL-064] を 20██年██月より実施した。本試験は、日本人非高齢健康成人男性を対象に、2 群 2 時期のクロスオーバー法でミラベグロン 50 mg を投与したときの薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食）の影響並びに安全性について検討した。高脂肪食食後投与によりミラベグロン 50 mg の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 0.389 倍及び 0.504 倍に減少した。

さらに食事条件を追加した、食事の影響試験 2 [CL-078] を 2009 年 7 月より実施した。本試験は、日本人非高齢健康成人男女を対象にミラベグロン 50 mg 及び 100 mg を投与したときの薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食もしくは通常食）の影響並びに安全性について検討した。高脂肪食食後投与時において、ミラベグロン 50 mg 群の C_{max} 及び AUC_{last} は空腹時投与に比べそれぞれ 0.474 倍及び 0.679 倍に、通常食食後投与では C_{max} 及び AUC_{last} は 0.342 倍及び 0.467 倍に減少した。同様に高脂肪食食後投与時において、ミラベグロン 100 mg 群の C_{max} 及び AUC_{last} は空腹時投与に比べそれぞれ 0.514 倍及び 0.715 倍に、通常食食後投与では C_{max} 及び AUC_{last} は 0.357 倍及び 0.488 倍に減少した。

1.5.2.2.3 第 II 相試験 [CL-045]

第 II 相試験 [CL-045] を 2007 年 9 月より実施した。本試験は OAB 患者を対象に、本剤 25, 50, 100 mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回朝食後に 12 週間投与し、本剤のプラセボに対する優越性、本剤 3 用量の用量反応性、安全性及び薬物動態を検討することを目的として実施した。

有効性では、主要評価項目である平均排尿回数の変化量について、本剤のいずれの投与群においてもプラセボ群に比べ統計的に有意な差が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

また、副次評価項目である平均尿失禁回数、平均切迫性尿失禁回数及び平均排尿量の変化量について、本剤のいずれの投与群においてもプラセボ群に比して統計的に有意な差が認められた。平均尿意切迫感回数の変化量について、本剤 100 mg 群でプラセボ群に比して統計的に有意な差が認められた。これら評価項目における本剤の効果は、いずれの投与群においても投与後 1 週目から認められ、投与後 12 週目まで持続した。なお、夜間排尿回数の変化量については、いずれの投与群においてもプラセボ群に比して統計的に有意な差は認められなかった。

QOL ドメインスコアの変化量について、プラセボ群と本剤 25 mg, 50 mg 及び 100 mg 群を Williams の多重比較法を用いて検討した結果、ドメイン 2（生活への影響）、ドメイン 4（身体的活動の制限）及びドメイン 9（重症度）の 3 項目について、本剤のいずれの投与群においてもプラセボ群に比して有意な改善が認められた。また、ドメイン 3（仕事・家事の制限）、ドメイン 5（社会的活動の制限）及びドメイン 7（心の問題）では、本剤 100 mg 群においてプラセボ群に比して有意な改善が認められた。

安全性では、有害事象の発現率は、プラセボ群、本剤 25 mg 群、50 mg 群、100 mg 群でそれぞれ 74.1, 80.5, 82.2, 84.1% であり、有害事象の発現率に用量依存性が認められた。

いずれかの群で発現率が 2% 以上であった主な有害事象は 22 事象であり、このうち 17 事象は臨床検査に分類されるものであった（臨床検査値については、異常値かつ 20% 以上の悪化を有害事象と定義した）。主な有害事象の内訳は、便秘、下痢、膀胱炎、鼻咽頭炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖増加、血中尿素増加、クレアチンホスホキナーゼ減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、

尿中ブドウ糖陽性，白血球数減少，白血球数増加，血小板数増加，尿中蛋白陽性，血中アルカリホスファターゼ増加，尿沈渣異常，頭痛であった。

治験薬投与例において死亡例はなく，重篤な有害事象は，プラセボ群の4例（1.9%）に4件，本剤25 mg 群の3例（1.4%）に3件（鎖骨骨折，脳出血，脳梗塞），本剤50 mg 群の1例（0.5%）に1件（脊椎圧迫骨折），本剤100 mg 群の1例（0.5%）に1件（スティーブンス・ジョンソン症候群）認められた。

被験者自身が測定した起床時及び投与後6時間の脈拍数の変化量に関し，最終評価時におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値の差（本剤群-プラセボ群）は，本剤25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群でそれぞれ，起床時において0.87，2.42，3.72 bpm，投与後6時間において2.11，3.08，4.96 bpm であった。いずれの測定時間でも本剤投与量の増加に伴う脈拍数の上昇がみられ，脈拍数の上昇は起床時に比べ投与後6時間で大きかった。12誘導心電図に関して，臨床的に重要な異常は，いずれの投与群でも認められなかった。第II誘導心電図から算出したQTc 間隔（Fridericia）に関して，治療期用治験薬投与開始前後において，統計的に有意な延長はみられなかった。

以上より，第II相試験 [CL-045] において本剤25 mg，50 mg 及び100 mg のプラセボに対する優越性が検証され，本剤50 mg 以上の用量で十分な有効性が認められた。一方，有害事象の発現率に用量反応性が認められた。これら第II相試験 [CL-045] 及び欧州後期第II相試験 [CL-044]（添付資料5.3.5.1-5（参））の結果を総合的に勘案し，臨床推奨用量は50 mg と想定した。よって，第III相試験 [CL-048] に用いる用量は50 mg が妥当であると判断し，長期投与試験 [CL-051] では50 mg 又は100 mg を長期間投与した際の安全性を検討した。

1.5.2.2.4 治験相談

20 年 月 日，本剤の臨床開発に関して， 相談を実施し，以下の4項目について機構より助言を得た（添付資料1.13.2-1）。

- 相談事項 1. について
- 相談事項 2. について
- 相談事項 3. について
- 相談事項 4. について

相談事項 1.については，「 」との助言を得た。また， との助言を得た。

相談事項 2.については，「 」との助言を得た。

相談事項 3.については、「
」との助言を得た。

相談事項 4.については、「
」との助言を得た。また、「
」との助言を得た。

以上の相談結果を基に、第 III 相試験 [CL-048] では、本剤の臨床的位置づけを検討するために非劣性を検証しない対照薬としてトルテロジンを設定した。また有効性の主要評価項目を 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量とし、副次評価項目を平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数等とした。長期投与試験 [CL-051] は、目標症例数を 150 例と設定し、100 例以上の 1 年投与データを集積することとした。

1.5.2.2.5 第 III 相試験 [CL-048]

第 III 相試験 [CL-048] を 2009 年 7 月より実施した。本試験は OAB 患者を対象に、本剤 50 mg、トルテロジン 4 mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回朝食後に 12 週間経口投与し、本剤の有効性（プラセボに対する優越性）、安全性及び薬物動態を検討することを目的として実施した。また、非劣性を検証しない対照薬としてトルテロジンを設定した。

有効性では、主要評価項目である最終評価時の平均排尿回数の変化量について、本剤 50 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また、本剤 50 mg 群の平均排尿回数の変化量は、統計的検討は行っていないもののトルテロジン群を数値的に上回っていた。副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量、平均尿失禁回数の変化量、平均切迫性尿失禁回数の変化量及び平均排尿量の変化量についても主要評価項目同様、本剤 50 mg 群はプラセボ群に比べ統計的に有意な差が認められたが、夜間排尿回数の変化量については統計的に有意な差は認められなかった。

QOL ドメインスコアの変化量について、プラセボ群と本剤 50 mg 群を t 検定により検討した結果、プラセボ群に比して本剤 50 mg 群ではドメイン 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）の 7 項目に統計的に有意な改善が認められた。

安全性では、有害事象の発現率は、プラセボ群、本剤 50 mg 群、トルテロジン群でそれぞれ 77.0、74.1、81.3%であり、プラセボ群と本剤 50 mg 群の有害事象発現率に統計的に有意な差は認められなかった。

いずれかの群で発現率が 2%以上であった主な有害事象は 24 事象であり、このうち 17 事象は臨床検査に分類されるものであった（臨床検査値については、異常値かつ 20%以上の悪化を有害事

象と定義した)。臨床検査を除いた主な有害事象の内訳は、鼻咽頭炎、膀胱炎、便秘、口内乾燥、頭痛、背部痛、口渇であった。いずれの有害事象においても、本剤 50 mg 群の発現率はプラセボ群と同程度であった。本剤 50 mg 群におけるムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な有害事象の発現率は、口内乾燥 2.6%、便秘 3.4%、霧視 0%及び排尿困難 0.3%と低く、本剤群とプラセボ群との間で発現率に明らかな差は認められなかった。なお、尿閉は認められなかった。一方、トルテロジン群は口内乾燥 14.1%、便秘 3.7%、霧視 1.1%及び排尿困難 0.5%であり、口内乾燥の発現率はプラセボ群及び本剤 50 mg 群に比べ高値を示した。

いずれの群においても大部分の有害事象が軽度であった。治験薬投与例において死亡例はなく、重篤な有害事象は、プラセボ群の 4 例 (1.1%) に 4 件、本剤 50 mg 群の 3 例 (0.8%) に 3 件 (肛門直腸の悪性新生物、膝蓋骨骨折、原発性異型肺炎)、トルテロジン群の 4 例 (1.1%) に 5 件認められた。

被験者自身が測定した起床時及び投与後 6 時間の脈拍数の変化量に関し、最終評価時におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値の差 (投与群-プラセボ) は、本剤 50 mg 群及びトルテロジン群でそれぞれ起床時に 1.71, 0.77 bpm, 投与後 6 時間に 1.44, 2.87 bpm であった。なお、投与開始後 4 週時にみられたわずかな上昇は、その後も増大することなく推移し、後観察時 (投与終了後 2 週) にはベースラインと同程度まで回復していた。

以上の結果より、本剤 50 mg の OAB 患者に対する有効性が検証された。本剤 50 mg の平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量はトルテロジンを上回っていた。本剤 50 mg の有害事象発現率はプラセボと同程度であり、安全性が確認された。ムスカリン受容体拮抗薬服用時に臨床上問題となっている口内乾燥はトルテロジンで多くみられたが、本剤ではほとんどみられずプラセボと同程度であった。

1.5.2.2.6 長期投与試験 [CL-051]

長期投与試験 [CL-051] を 2008 年 12 月より実施した。本試験は OAB 患者を対象に、本剤 50 mg (100 mg への増量可能) を非盲検下で 1 日 1 回朝食後に長期 (52 週間) 経口投与し、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として実施した。

安全性では、有害事象の発現率は投与開始から 8 週時までが 67.8%、全投与期間 (投与開始から 52 週時) では 93.6%であった。増量有無別の有害事象の発現率は、50 mg 維持例では 91.4%、100 mg 増量例では 100.0%であり、50 mg 維持例と 100 mg 増量例の発現率に大きな差は認められなかった。また、有害事象の多くが投与後早期に発現しており、投与後 28 週時以降の有害事象発現例 (初回発現) は多くはなかった。有害事象のほとんどは軽度であり、本剤の長期投与により程度が悪化したものはなかった。

発現率が 2%以上であった主な有害事象は 38 事象であり、このうち 21 事象は臨床検査に分類されるものであった (臨床検査値については、異常値かつ 20%以上の悪化を有害事象と定義した)。臨床検査を除いた主な有害事象の内訳は、右脚ブロック、便秘、齲歯、下痢、口内乾燥、歯周炎、

膀胱炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、関節捻挫、挫傷、背部痛、頭痛、不眠症、アレルギー性鼻炎、上気道の炎症、湿疹であった。増量の有無により発現状況に大きな差は認められなかった。

本試験中に 100 mg 増量例 1 例が大動脈解離のため死亡した。当該被験者には本剤の投与前後に当該事象の発現を示唆するような症状や徴候は観察されておらず、臨床検査値についても特筆すべき異常値や異常変動も認められていなかったこと等より、治験担当医師は大動脈解離と本剤の関連性は「否定できる」と判断した。一方、治験依頼者は、病院到着時死亡の症例のため事象発現時点の情報が不足しており、治験薬とその投与中に発現した大動脈解離との関連性は「完全には否定できない」と判断した。大動脈解離以外の重篤な有害事象は、50 mg 維持例の 4 例に 5 件（虚血性大腸炎、虫垂炎、急性腎盂腎炎、卵巣新生物）、100 mg 増量例の 2 例に 2 件（基底細胞癌、結腸ポリープ）認められた。投与中止に至った有害事象は、15 例（7.4%）に 19 件認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

被験者自身が測定した起床時及び投与後 6 時間の脈拍数の変化量に関し、最終評価時におけるベースラインからの変化量の平均値は、50 mg 維持例、100 mg 増量例でそれぞれ起床時に 1.04, 1.40 bpm, 投与後 6 時間に -0.37, 1.52 bpm であった。いずれの測定時間でも、本剤の増量又は長期投与によって測定値が上昇する傾向は認められなかった。最終評価時の平均脈拍数が投与後 6 時間に 100 bpm を超えた割合は 0.5%（100 mg 増量例における 1 例）であった。

有効性では、最終評価時における平均排尿回数の変化量について、50 mg 維持例、100 mg 増量例のいずれも平均排尿回数の改善が認められた。平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数、平均切迫性尿失禁回数及び夜間排尿回数の変化量についても、平均排尿回数の変化量と同様にいずれも改善が認められた。

平均排尿回数の変化量の経時的な推移を検討した結果、50 mg 維持例では初回の評価時期である投与後 8 週より有効性が認められ、52 週にわたりその効果は持続した。100 mg 増量例については、投与後 8 週よりも 100 mg へ増量後の投与後 16 週における変化量の方が大きく、その効果は 52 週にわたり持続した。平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量についても、50 mg 維持例、100 mg 増量例ともに平均排尿回数の変化量と同様な推移を示した。

以上の結果より、OAB に対する本剤 50 mg 又は 100 mg を長期投与した際の安全性及び有効性が確認された。しかし、本試験は非盲検非対照の試験デザインで実施されていることから、本剤 50 mg から 100 mg への増量効果を適切に評価することは困難であると考えられた。

1.5.3 海外における開発状況

海外においては、米国、欧州諸国（イギリス、ドイツ、フランス等）で第 III 相試験及び長期投与試験が終了した。アジア諸国（韓国、中国、台湾等）においては第 III 相試験を実施中である。

1.5.4 有用性及び特徴

1.5.4.1 有効性

国内 OAB 患者を対象とした本剤の臨床試験の結果から得られた有効性について、以下に要約する。

- 本剤 50 mg は、平均排尿回数、平均尿意切迫感回数及び平均尿失禁回数に対して改善作用を示した。これら排尿パラメータに対する本剤 50 mg の有効性は、統計的な検討は行っていないものの既存の OAB 治療薬であるトルテロジン 4 mg を数値的に上回った。さらに、本剤 50 mg は平均切迫性尿失禁回数、平均排尿量及び QOL に対しても有効性が確認された。
- 本剤 25 mg においても、OAB 症状に対する有効性が確認された。
- 本剤の有効性は投与後 1 週目から認められ、長期間にわたって減弱することなく持続することが示された。
- 本剤は OAB 患者の QOL を改善させ、長期間投与した場合にもその改善作用は持続した。
- OAB 患者における本剤の臨床推奨用法・用量は、1 日 1 回食後に 50 mg を経口投与とすることとし、安全性の観点からリスクが高いと考えられる患者においては、用量を 25 mg とすることが妥当と考えられる。

1.5.4.2 安全性

国内 OAB 患者を対象とした本剤の臨床試験の結果から得られた安全性について、以下に要約する。

- OAB 患者に対して、本剤の臨床推奨用法・用量 1 日 1 回食後 50 mg 投与の安全性が確認された。
- OAB 患者に対して、本剤 1 日 1 回食後 50 mg を長期投与したときの安全性が確認された。
- 既存の OAB 治療薬（ムスカリン受容体拮抗薬）で問題となる口内乾燥、便秘、霧視及び排尿困難等の発現率は低かった。
- 本剤 25 mg は高い安全性を示した。

1.5.4.3 有用性及び特徴のまとめ

OAB 患者における本剤の臨床推奨用法・用量は、1 日 1 回食後に 50 mg を経口投与とすることとし、安全性の観点からリスクが高いと考えられる患者においては、用量を 25 mg とすることが妥当と考えられる。

1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け

本剤は 1.5.1 起原又は発見の経緯で述べたとおり、既存薬とは異なる新たな作用機序を有し、ムスカリン受容体拮抗薬による副作用を軽減できることが期待される。

国内における本剤の臨床的位置付けを明確にするために、プラセボに対する優越性を検証するとともに、非劣性を検証しない対照薬であるムスカリン受容体拮抗薬（トルテロジン 4 mg）と比較する第 III 相試験 [CL-048] を実施した。トルテロジンは、国内において本試験の対象疾患の適応を有し、海外において同種薬剤の中で最も広く用いられているムスカリン受容体拮抗薬である。

第 III 相試験 [CL-048] における有効性の主要評価項目である平均排尿回数の変化量は、プラセボ群、本剤 50 mg 群、トルテロジン群でそれぞれ -0.86, -1.67, -1.40 回であり、本剤 50 mg 群はプラセボ群に比べ統計的に有意な差が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された

($P < 0.001$, 2 標本 t 検定)。また、本剤群の平均排尿回数の変化量はトルテロジン群に比べて上回っていた。

副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量は、プラセボ群、本剤 50 mg 群、トルテロジン群でそれぞれ -1.37, -1.85, -1.66 回であった。平均尿失禁回数の変化量は、各群でそれぞれ -0.66, -1.12, -0.97 回であった。本剤 50 mg 群とプラセボ群を比較した結果、平均尿意切迫感回数の変化量 ($P = 0.025$, 2 標本 t 検定) 及び平均尿失禁回数の変化量 ($P = 0.003$, Wilcoxon の順位和検定) とともに、本剤 50 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差が認められた。平均切迫性尿失禁回数の変化量 ($P = 0.008$, Wilcoxon の順位和検定) 及び平均排尿量の変化量 ($P < 0.001$, 2 標本 t 検定) においても、本剤 50 mg 群とプラセボ群の間に統計的に有意な差が認められた。また、本剤 50 mg の平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量はトルテロジンを上回っていた。

QOL ドメインスコアの変化量について、本剤 50 mg 群とプラセボ群を t 検定により検討した結果、プラセボ群に比して本剤 50 mg 群ではドメイン 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) の 7 項目に有意な改善が認められた。

長期投与試験 [CL-051] において平均排尿回数の変化量の経時的な推移を検討した結果、50 mg 維持例では初回の評価時期である投与後 8 週より有効性が認められ、52 週にわたりその効果は持続した。100 mg 増量例については、投与後 8 週よりも 100 mg へ増量後の投与後 16 週における変化量の方が大きく、その効果は 52 週にわたり持続した。平均尿意切迫感回数、平均尿失禁回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量についても、50 mg 維持例、100 mg 増量例ともに平均排尿回数の変化量と同様な推移を示した。

第 III 相試験 [CL-048] における有害事象の発現率はプラセボ群、本剤 50 mg 群、トルテロジン群でそれぞれ 77.0, 74.1, 81.3% であった。ムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な有害事象である口内乾燥の発現率は各群でそれぞれ 2.9, 2.6, 14.1% であり、本剤 50 mg 群はトルテロジン群に比べ

て低くプラセボ群と同程度であった。その他、ムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な有害事象である便秘、霧視及び排尿困難の発現率もプラセボ群と同程度であった。βアドレナリン受容体作動薬の作用機序から考えられる心血管系の有害事象発現率は、本剤 50 mg とプラセボ群で同程度であった。被験者自身が測定した起床時及び投与後 6 時間の脈拍数の変化量に関し、最終評価時におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値の差（投与群-プラセボ）は、本剤 50 mg 群及びトルテロジン群でそれぞれ起床時に 1.71, 0.77 bpm, 投与後 6 時間に 1.44, 2.87 bpm であった。なお、投与開始後 4 週時にみられたわずかな上昇は、その後も増大することなく推移し、後観察時（投与終了後 2 週）にはベースラインと同程度まで回復していた。

長期投与試験 [CL-051] における有害事象の発現率は、投与開始から 8 週時までが 67.8%、全投与期間（投与開始から 52 週時）では 93.6%であった。増量有無別の有害事象の発現率は、50 mg 維持例では 91.4%、100 mg 増量例では 100.0%であり、50 mg 維持例と 100 mg 増量例の発現率に大きな差は認められなかった。また、有害事象の多くが投与後早期に発現しており、投与後 28 週時以降の有害事象発現例（初回発現）は多くはなかった。有害事象のほとんどは軽度であり、本剤の長期投与により程度が悪化したものはなかった。

50 mg 維持例及び 100 mg 増量例のいずれにおいても、多くの症例が治験実施計画書に定めた投与期間を完了しており、本剤を長期投与した際の忍容性に問題ないことが示唆された。

以上の結果より、本剤はムスカリン受容体拮抗薬と同等以上の改善効果を示すとともに、臨床問題となっている副作用を軽減できる、より有効かつ安全な OAB 治療薬として期待される。

1.5.6 効能・効果（案），用法・用量（案）

効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感，頻尿，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 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

1.5.7 参考文献一覧

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn*. 2002;21:167-78.
2. 本間之夫, 西沢理, 山口脩. 下部尿路機能に関する用語基準: 国際禁制学会標準化部門報告. *日本排尿機能学会誌*. 2003;14:278-89.
3. 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林邦彦, 排尿に関する疫学的研究委員会. 排尿に関する疫学的研究. *日本排尿機能学会誌*. 2003;14(2):266-77.
4. Bartoli S, Aguzzi G, Tarricone R. Impact on quality of life of urinary incontinence and overactive bladder: a systematic literature review. *Urology*. 2010;75(3):491-500.
5. 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. 過活動膀胱診療ガイドライン. 東京: ブラックウェルパブリッシング; 2005.
6. Yarker YE, Goa KL, Fitton A, Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging*. 1995;6:243-62.
7. 藤村哲也, 本間之夫. ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法. *泌尿器外科*. 2009;22(12):1493-97.
8. 山口脩. β_3 受容体作動薬. *泌尿器外科*. 2009;22(12):1487-92.
9. Yamaguchi O. Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. *Urology*. 2002;59(Suppl 1):25-9.
10. Nergardh A, Boréus LO, Naglo AS. Characterization of the adrenergic beta-receptor in the urinary bladder of man and cat. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1977;40:14-21.
11. Yamazaki Y, Takeda H, Akahane M, Igawa Y, Nishizawa O, Ajisawa Y. Species differences in the distribution of β -adrenoceptor subtypes in bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 1998;124:593-9.
12. Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T, et al. Evidence for β_3 -adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: Analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;288:1367-73.
13. Woods M, Carson N, Norton NW, Sheldon JH, Argentieri TM. Efficacy of the β_3 -adrenergic receptor agonist CL-316243 on experimental bladder hyperreflexia and detrusor instability in the rat. *J Urol*. 2001;166:1142-7.
14. Takeda H, Yamazaki Y, Igawa Y, Kaidoh K, Akahane S, Miyata H, et al. Effects of β_3 -adrenoceptor stimulation on prostaglandin E_2 -induced bladder hyperactivity and on the cardiovascular system in conscious rats. *NeuroUrol Urodyn*. 2002;21:558-65.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

承認申請時点において該当なし。

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤の一覧表を表 1.7-1 に示す。また、現在国内で使用されている同種同効品の一覧表を表 1.7-2, 表 1.7-3, 表 1.7-4, 表 1.7-5 に示す。

表 1.7-1 申請する薬剤（その 1）

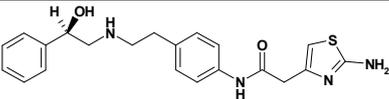
一般的名称	ミラベグロン (Mirabegron)
販売名	ベタニス錠 25 mg ベタニス錠 50 mg
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日	
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤型・含量	ベタニス錠 25 mg/1 錠中 フィルムコーティング錠/ミラベグロン 25 mg ベタニス錠 50 mg/1 錠中 フィルムコーティング錠/ミラベグロン 50 mg
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁 <効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、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。
用法・用量	通常、成人にはミラベグロンとして 50 mg 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 25 mg 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」の項及び「薬物動態」の項参照）] (2) 重度の腎機能障害患者（eGFR 15～29 mL/min/1.73 m ² ）への投与は 1 日 1 回 25 mg 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」の項及び「薬物動態」の項参照）]
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]
禁忌	(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]
使用上の注意	1. 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。] 2. 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等し、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) 現時点では、過活動膀胱の適応を有する抗コリン剤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。 (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（ α_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 α 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。

表 1.7-1 申請する薬剤（その2）

使用上の注意	3. 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）		
	(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、ソビラルール）	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。
	(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 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 テリスロマイシン	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 デキストロメトルフアン フェノチアジン系抗精神病剤 ベルフェナジン 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。	

表 1.7-1 申請する薬剤（その3）

使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>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 1207 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 γ-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。（申請時：2010 年 6 月）</p>		
		1～5%未満	1%未満
	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
	耳及び迷路障害		回転性めまい
	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
	全身障害及び投与局所様態		倦怠感，浮腫，口渇
	肝胆道系障害	AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇， γ -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
	神経系障害		浮動性めまい，頭痛
	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
血管障害		高血圧	
	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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行うこと。[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」の項及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）]</p>		
	<p>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>		
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>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。）</p>		
	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p>		
添付文書の作成日			
備考			

表 1.7-2 同種同効品一覧① (その1)

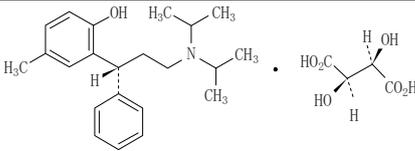
一般的名称	酒石酸トルテロジン (tolterodine tartrate)
販売名	デトルシールカプセル 2 mg デトルシールカプセル 4 mg
会社名	ファイザー株式会社
承認年月日	デトルシールカプセル 2 mg, 4 mg/2006年4月20日
再評価年月日 再審査年月日	デトルシールカプセル 2 mg, 4 mg/2014年4月19日
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤形・含量	デトルシールカプセル 2 mg/1カプセル中 酒石酸トルテロジン 2.00 mg デトルシールカプセル 4 mg/1カプセル中 酒石酸トルテロジン 4.00 mg
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感, 頻尿及び切迫性尿失禁 <効能・効果に関連する使用上の注意> 1. 過活動膀胱と類似した症状を示す尿路感染症, 尿路結石, 前立腺癌, 膀胱癌等の疾患を有する場合は, その治療を行うこと。[「重要な基本的注意」(2)の項参照] 2. 前立腺肥大症における過活動膀胱の症状は, 前立腺肥大症の治療により消失又は軽減することがあるので, 前立腺肥大症の治療を優先すること。[「重要な基本的注意」(2)の項参照]
用法・用量	通常, 成人には酒石酸トルテロジンとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお, 患者の忍容性に依りて減量する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 腎障害がある患者, 肝障害がある患者, 又はマクロライド系抗生物質及びアゾール系抗真菌薬等のチトクロム P450 分子種 (CYP3A4) 阻害薬を併用している患者においては, トルテロジン及び DD01 (薬理活性を有するトルテロジン水酸化代謝物) の血中濃度が増加する可能性があるため, 酒石酸トルテロジンとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。
禁忌	(1) 尿閉 (慢性尿閉に伴う溢流性尿失禁を含む) を有する患者 [尿閉が更に悪化するおそれがある (「重要な基本的注意」1. の項参照)。] (2) 眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧の上昇を招き, 症状を悪化させるおそれがある。] (3) 重篤な心疾患のある患者 [抗コリン作用により, 症状を増悪させるおそれがある。また, 過量投与にて QT 間隔の延長がみられている (「過量投与」の項参照)。] (4) 麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により胃腸管の緊張, 運動性は抑制され, 胃腸管内容物の移動は遅延するため, 麻痺性イレウスの患者では, 胃腸管内容物の停滞により閉塞状態が強められるおそれがある。] (5) 胃アトニー又は腸アトニーのある患者 [抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。] (6) 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。] (7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 尿閉を発症するおそれのある患者 [尿閉を招くおそれがある。] (2) 排尿困難のある前立腺肥大の患者 [排尿困難又は残尿が更に悪化するおそれがある。] (3) 胃腸管運動が低下するおそれのある患者 [腸管の閉塞を招くおそれがある。] (4) 潰瘍性大腸炎の患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。] (5) 眼圧が調節可能な閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧の上昇を招き, 症状を悪化させるおそれがある。] (6) 狭心症等の虚血性心疾患のある患者 [抗コリン作用により頻脈が生じ, 症状を増悪させるおそれがある。] (7) 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」5. 及び「薬物動態」2.(7)の項参照] (8) 甲状腺機能亢進症の患者 [頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。] (9) 腎障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」2.(5) 1)の項参照] (10) 肝障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」2.(5) 2)の項参照] (11) 認知症, 認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により, 症状を悪化させるおそれがある。] (12) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者 [症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 慢性尿閉に伴う溢流性尿失禁の患者では, 過活動膀胱の症状と類似した症状を示すことがあるため, 溢流性尿失禁等の症状が疑われた場合には鑑別のため必要に応じて, 投与前に尿流動態検査等を実施すること。 (2) 尿意切迫感, 頻尿及び切迫性尿失禁等の症状は, 尿路感染症, 尿路結石, 前立腺癌, 膀胱癌, 前立腺肥大症等の疾患が原因となっている場合もあるので, 問診及び尿検査等によりこれらの疾患を出来るだけ特定し, 必要に応じて泌尿器科専門的検査を実施すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧①（その2）

- (3) 本剤の服用中に尿検査等を適宜実施し、尿路感染症等の併発の有無を確認することが望ましい。
 (4) 眼調節障害（霧視等）、めまい、眠気を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。
 (5) QT 延長症候群患者では、QT 間隔の更なる延長がみられるおそれがあるため、必要に応じて心電図を測定することが望ましい。[「薬物動態」2.(7)の項参照]
 (6) 認知症、認知機能障害患者で過活動膀胱の自覚症状の把握が困難な場合は、本剤の投与対象とならない。
 (7) 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と使用すべきではない。

3. 相互作用

本剤の代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与している。[「薬物動態」2.(3), (6)の項参照]

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
抗コリン作用を有する薬剤 抗パーキンソン剤 消化性潰瘍治療剤等	口内乾燥、便秘、排尿困難、視力異常等の副作用が増強されるおそれがある。	本剤のムスカリン受容体拮抗作用による。
CYP3A4 阻害薬 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール ミコナゾール等 シクロスポリン ピンブラスチン 等	トルテロジン及び DD01 の血清中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想されるため、1 日用量を 2 mg に減量すること。	併用薬剤の CYP3A4 阻害作用による。

4. 副作用

国内における調査症例数 302 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は 165 例（54.6%）であった。その主なものは、口内乾燥 99 件（32.8%）、便秘 23 件（7.6%）、腹痛、消化不良 各 9 件（3.0%）等であった。
 外国における調査症例数 1705 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は 482 例（28.3%）であった。その主なものは、口内乾燥 319 件（18.7%）、便秘 71 件（4.2%）等であった。（承認時までの調査の集計）

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状（頻度不明）^{注1)}：アナフィラキシー様症状（血管浮腫を含む）があらわれることがある。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。

注：自発報告のため頻度不明

尿閉（0.3%）：尿閉があらわれることがある。症状があらわれた場合には、投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度			頻度不明 ^{注1)}
	10%以上	1~10%未満	1%未満	
消化器	口内乾燥	便秘、消化不良、腹痛	嘔気、鼓腸放屁、下痢、嘔吐	
精神神経系		頭痛	傾眠、めまい、知覚減退	幻覚 ^{注2)} 、健忘 ^{注3)} 、失見当識
循環器			心悸亢進、頻脈 ^{注4)}	心電図 QT 延長
泌尿器			排尿障害、排尿困難、尿失禁、膀胱違和感	
その他		眼球乾燥	味覚倒錯、疲労、口渇、鼻炎、皮膚乾燥、末梢浮腫、発疹、視力異常、霧視	

注1：自発報告のため頻度不明

注2：発現した場合はネオスチグミンを投与するなど適切な処置を行うこと。

注3：本剤を服用した際に一過性記憶喪失等が発現したとの報告があるので、健忘等が発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注4：発現した場合はβ-アドレナリン遮断薬を投与するなど適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験（マウス）において、臨床曝露量を超える高い血清中濃度（AUC で 50 倍、Cmax で 80 倍）において胎児致死作用と催奇形性を示した。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けること。[ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験（マウス）で乳汁中への移行がわずかに認められていることが報告されている。また授乳期投与試験（マウス）で産児に軽度の体重増加抑制が報告されている。]

使用上の注意

表 1.7-2 同種同効品一覧① (その3)

<p>使用上の注意</p>	<p>6. 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。</p> <p>7. 過量投与 (1) 症状 健康成人（外国人）において，最高用量として水溶液 12.8 mg を単回投与した際に，最も重い副作用として眼調節障害及び排尿困難が認められた。また，トルテロジン非徐放性製剤 8 mg（4 mg，1 日 2 回）^{注1)}を 4 日間反復投与した際に，QT 間隔の延長が観察された。[「薬物動態」2.(7)の項参照] また，本剤投与により，重篤な中枢性抗コリン作用（例えば幻覚，重度の興奮），痙攣及び著しい興奮，呼吸不全，頻脈，尿閉，散瞳等があらわれることがある。 注：非徐放性製剤は国内未承認であり，8 mg は海外承認用量の 2 倍に相当する。</p> <p>(2) 措置方法 投与を中止し，適切な処置を行うこと。次の様な症状に対しては胃洗浄及び活性炭の投与を行い，必要に応じて，以下の処置を行うこと。また，必要に応じて心電図検査を実施すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な中枢性抗コリン作用（例えば幻覚，重度の興奮）に対してはネオスチグミンを投与するなど適切な処置を行うこと。 ・痙攣及び著しい興奮に対してはベンゾジアゼピン系薬剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 ・呼吸不全に対しては人工呼吸を実施するなど適切な処置を行うこと。 ・頻脈に対してはβ-アドレナリン遮断薬を投与するなど適切な処置を行うこと。 ・尿閉に対しては導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。 ・散瞳に対してはピロカルピン点眼薬による治療を行うか，暗い部屋に移すなど適切な処置を行うこと。あるいは両方の処置を行うこと。 <p>8. 適用上の注意 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，更には穿孔をお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）。</p>
<p>添付文書の作成日</p>	<p>2009 年 6 月改訂（第 4 版）</p>
<p>備考</p>	<p>対照薬（非劣性を検証しない）</p>

表 1.7-3 同種同効品一覧② (その1)

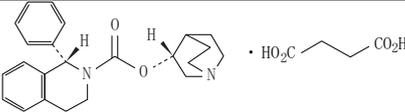
一般的名称	コハク酸ソリフェナシン (Solifenacin Succinate)
販売名	ベシケア錠 2.5 mg ベシケア錠 5 mg
会社名	アステラス製薬株式会社
承認年月日	ベシケア錠 2.5 mg, 5 mg / 2006年4月20日
再評価年月日	
再審査年月日	ベシケア錠 2.5 mg, 5 mg / 2014年4月19日
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤形・含量	ベシケア錠 2.5 mg / 1錠中 フィルムコーティング錠 / コハク酸ソリフェナシン 2.5 mg ベシケア錠 5 mg / 1錠中 フィルムコーティング錠 / コハク酸ソリフェナシン 5 mg
効能・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 <効能・効果に関連する使用上の注意> (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。 (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。
用法・用量	通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5 mg を 1日 1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は 10 mg までとする。 <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 分類 B）への投与は 1日 1回 2.5 mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は 1日 1回 5 mg までとする。軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）への投与は 1日 1回 5 mg から開始し、増量に際しては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行うこと。[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（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）への投与は 1日 1回 2.5 mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は 1日 1回 5 mg までとする。軽度及び中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上かつ 80 mL/min 以下）への投与は 1日 1回 5 mg から開始し、増量に際しては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行うこと。[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）]
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 尿閉を有する患者 [排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] 3. 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。] 4. 幽門部、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者 [胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] 5. 胃アトニー又は腸アトニーのある患者 [抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。] 6. 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。] 7. 重篤な心疾患の患者 [期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）] 8. 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C） [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）]
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。] (2) 潰瘍性大腸炎のある患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。] (3) 甲状腺機能亢進症の患者 [抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。] (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) 認知症又は認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。] (6) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者 [症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。] (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 排尿困難のある患者（下部尿路閉塞疾患 [前立腺肥大症等] 又は排尿筋収縮障害等）では、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて専門的な検査を考慮すること。また、投与中も十分に観察を行い、排尿困難の増悪を来していないかを定期的に確認すること。 (2) 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。 (3) QT 延長症候群患者、QT 延長を来することが知られている薬剤を投与中の患者では過量投与に注意すること。（「薬物動態」の項参照） (4) 眼調節障害（霧視等）が起こることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

表 1.7-3 同種同効品一覧② (その2)

使用上の注意	<p>(5) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。</p>		
	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意(併用に注意すること)</p>		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗コリン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥，便秘，排尿困難等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール	口内乾燥，便秘，排尿困難等があらわれるおそれがあるので，減量するなど注意すること。	これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し，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 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。	
<p>4. 副作用</p> <p>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 1,267 例中，副作用発現症例は 577 例（45.5%）で，主なものは口内乾燥 358 例（28.3%），便秘 182 例（14.4%），霧視 42 例（3.3%）であった。関連が否定できない臨床検査値異常変動発現症例は 1,265 例中 157 例（12.4%）で，主なものは BUN 上昇 27 例（2.1%），尿沈渣陽性 24 例（1.9%），ALT (GPT) 上昇 23 例（1.8%），CK (CPK) 上昇 21 例（1.7%）であった。（承認時：2006 年 4 月）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝機能障害：AST (GOT)，ALT (GPT)，γ-GTP，Al-P，総ビリルビンの上昇（各 0.1～5%未満）等を伴う肝機能障害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本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 尿閉：尿閉（頻度不明）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。</p> <p>3) QT 延長，心室頻拍，房室ブロック，洞不全症候群，高度徐脈：QT 延長，心室頻拍（Torsades de Pointes を含む），房室ブロック，洞不全症候群，高度徐脈（いずれも頻度不明）等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し，適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>1) 急性緑内障発作：眼圧亢進があらわれ，急性緑内障発作を惹起し，嘔気，頭痛を伴う眼痛，視力低下等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 麻痺性イレウス：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，著しい便秘，腹部膨満等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。</p> <p>3) 幻覚・せん妄：幻覚・せん妄があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p>			

表 1.7-3 同種同効品一覧② (その3)

	(3) その他の副作用		
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
使用上の注意	血液及びリンパ系障害		白血球数増多, 白血球数減少, 血小板数増多, 血小板数減少
	心臓障害		狭心症, 上室性期外収縮, 心室性期外収縮
	耳及び迷路障害		回転性めまい
	眼障害		霧視, 調節障害, 乾性角結膜炎, 視力低下
	胃腸障害	口内乾燥, 便秘	腹部不快感, 腹部膨満, 腹痛, 下腹部痛, 上腹部痛, 下痢, 消化不良, 硬便, 胃炎, 萎縮性胃炎, 舌炎, 悪心, 胃不快感, 口内炎, 舌変色
	全身障害及び投与局所様態		胸部不快感, 胸痛, 倦怠感, 発熱
	感染症		膀胱炎, 尿路感染, 気管支炎, 鼻咽頭炎, 上気道感染, 尿沈渣陽性
	代謝及び栄養障害		CK (CPK) 上昇, 尿酸上昇, 総コレステロール上昇, K上昇, 尿糖陽性
	筋骨格系及び結合組織障害		関節痛, 背部痛, 側腹部痛
	神経系障害		浮動性めまい, 味覚異常, 頭痛, 傾眠
	精神障害		不眠症
	腎及び尿路障害		排尿困難, 膿尿, 排尿躊躇, クレアチニン上昇, BUN 上昇, 尿蛋白陽性
	呼吸器, 胸郭及び縦隔障害		咳嗽, 鼻乾燥, 咽頭不快感
	皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥, 湿疹, そう痒症, 発疹, 蕁麻疹
	血管障害		潮紅, 高血圧
	<p>5. 高齢者への投与 高齢者では1日1回5mgから投与を開始し, 増量に際しては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行うこと。[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)]</p> <p>6. 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治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳婦: 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中移行が報告されている。]</p> <p>7. 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。)</p> <p>8. 過量投与 症状: 尿閉, 散瞳, 肝機能障害等 処置: 胃洗浄又は活性炭を投与し, 次にアトロピン過量投与の場合と同様の処置を行う。また, 尿閉に対しては導尿等, 散瞳に対してはピロカルピン投与等, 各症状に応じて適切な処置を行う。</p> <p>9. 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: 本剤をかみ砕かないで, そのまま服用するよう患者に指導すること。[有効成分に刺激性があるため。]</p>		
添付文書の作成日	2010年9月改訂(第6版)		
備考			

表 1.7-4 同種同効品一覧③ (その1)

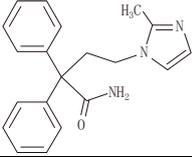
一般的名称	イミダフェナシン (Imidafenacin)
販売名	ステープラ錠 0.1 mg, ステープラ OD 錠 0.1 mg / ウリトス錠 0.1 mg, ウリトス OD 錠 0.1 mg
会社名	小野薬品工業株式会社 / 杏林製薬株式会社
承認年月日	ステープラ錠 0.1 mg, ウリトス錠 0.1 mg, / 2007年4月18日 ステープラ OD 錠 0.1 mg, ウリトス OD 錠 0.1 mg / 2010年11月9日
再評価年月日 再審査年月日	ステープラ錠 0.1 mg, ステープラ OD 錠 0.1 mg, ウリトス錠 0.1 mg, ウリトス OD 錠 0.1 mg / 2015年4月17日
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤形・含量	ステープラ錠 0.1 mg / 1 錠中 フィルムコーティング錠 / イミダフェナシン・0.1 mg ステープラ OD 錠 0.1 mg / 1 錠中 素錠 (口腔内崩壊錠) / イミダフェナシン・0.1 mg ウリトス錠 0.1 mg / 1 錠中 フィルムコーティング錠 / イミダフェナシン・0.1 mg ウリトス OD 錠 0.1 mg / 1 錠中 素錠 (口腔内崩壊錠) / イミダフェナシン・0.1 mg
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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 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, 膀胱癌や前立腺癌等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。 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, それに対する治療を優先させること。
用法・用量	通常, 成人にはイミダフェナシンとして1回 0.1 mg を1日2回, 朝食後及び夕食後に経口投与する。効果不十分な場合は, イミダフェナシンとして1回 0.2 mg, 1日 0.4 mg まで増量できる。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. イミダフェナシンとして1回 0.1 mg を1日2回投与し, 効果不十分かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すること。[本剤を1回 0.2 mg 1日2回で投与開始した場合の有効性及び安全性は確立していない。] 2. 中等度以上の肝障害のある患者については, 1回 0.1 mg を1日2回投与とする。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項 1. (4) 参照) 3. 重度の腎障害のある患者については, 1回 0.1 mg を1日2回投与とする。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項 1. (4) 参照)
禁忌	(1) 尿管を有する患者 [抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され, 症状が悪化するおそれがある。] (2) 幽門, 十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され, 症状が悪化するおそれがある。] (3) 消化管運動・緊張が低下している患者 [抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され, 症状が悪化するおそれがある。] (4) 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し, 症状が悪化するおそれがある。] (5) 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により, 症状が悪化するおそれがある。] (6) 重篤な心疾患の患者 [期外収縮等の心電図異常が報告されており, 症状が悪化するおそれがある。] (7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 排尿困難のある患者 [抗コリン作用により, 症状が悪化するおそれがある。] (2) 不整脈のある患者 [抗コリン作用により, 症状が悪化するおそれがある。] (3) 肝障害のある患者 [主として肝で代謝されるため, 副作用が発現しやすくなるおそれがある。(「薬物動態」の項 1. (4) 参照)] (4) 腎障害のある患者 [腎排泄が遅延するおそれがある。] (5) 認知症又は認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により, 症状が悪化するおそれがある。] (6) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者 [症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。] (7) 潰瘍性大腸炎の患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。] (8) 甲状腺機能亢進症の患者 [抗コリン作用により, 頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては, 本剤投与前に残尿量測定を実施し, 必要に応じて, 専門的な検査をすること。投与後は残尿量の増加に注意し, 十分な経過観察を行うこと。 (2) 眼調節障害 (羞明, 霧視, 眼の異常感等), めまい, 眠気があらわれることがあるので, 本剤投与中の患者には, 自動車の運転等, 危険を伴う機械の操作に注意させること。 (3) 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。

表 1.7-4 同種同効品一覧③ (その2)

(4) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。
 (5) OD 錠 (口腔内崩壊錠) は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。(「適用上の注意」の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び UGT1A4 により代謝される。(「薬物動態」の項3.参照)

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
CYP3A4 を阻害する薬剤 (イトラコナゾール, エリスロマイシン, クラリスロマイシン等)	健康成人男性においてイトラコナゾールと併用したとき、本剤の C _{max} は約 1.3 倍上昇し、AUC は約 1.8 倍に上昇したとの報告がある。 (「薬物動態」の項 6. (1) 参照)	本剤は主として CYP3A4 で代謝されるので、これらの薬剤により本剤の代謝が阻害される。
抗コリン剤, 抗ヒスタミン剤, 三環系抗うつ剤, フェノチアジン系薬剤, モノアミン酸化酵素阻害剤	口渇・口内乾燥, 便秘, 排尿困難等の副作用が強くなる可能性がある。	抗コリン作用が増強される。

4. 副作用

承認時の臨床試験において副作用集計の対象となった 1,172 例中 533 例 (45.5%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められ、主な副作用は口渇 368 例 (31.4%), 便秘 98 例 (8.4%), 羞明 18 例 (1.5%), 霧視 16 例 (1.4%), 眠気 16 例 (1.4%), 胃不快感 13 例 (1.1%), トリグリセリド増加 13 例 (1.1%), γ -GTP の上昇 12 例 (1.0%) であった。(承認時)

また、用法・用量追加の臨床試験において副作用集計の対象となった 435 例中 215 例 (49.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められ、主な副作用は口渇・口内乾燥 164 例 (37.7%), 便秘 59 例 (13.6%), 残尿 8 例 (1.8%), 尿中白血球陽性 7 例 (1.6%), 腹部不快感 6 例 (1.4%), 頭痛 5 例 (1.1%), 排尿困難 5 例 (1.1%) であった。(用法・用量追加時)

(1) 重大な副作用

1) 急性緑内障: 眼圧亢進があらわれ、急性緑内障 (0.06%) を生ずるとの報告があるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

2) 尿閉: 尿閉 (頻度不明: 自発報告による) 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) 重大な副作用 (類薬)

1) 麻痺性イレウス: 類似化合物 (他の頻尿治療剤) において麻痺性イレウスがあらわれるとの報告があるので、観察を十分行い、著しい便秘、腹部膨満感等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) 幻覚・せん妄: 類似化合物 (他の頻尿治療剤) において幻覚・せん妄があらわれるとの報告があるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

3) QT 延長, 心室性頻拍: 類似化合物 (他の頻尿治療剤) において QT 延長, 心室性頻拍, 房室ブロック, 徐脈等があらわれるとの報告があるので、観察を十分行い、このような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。

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満
過敏症 ^{注)}		発疹, 痒痒等
精神神経系		眠気, 味覚異常, めまい, 頭痛
消化器	便秘	胃・腹部不快感, 悪心, 腹痛, 腹部膨満, 下痢, 食欲不振, 消化不良, 胃炎, 嘔吐, 口唇乾燥, 異常便, 口内炎
循環器		動悸, 期外収縮, 血圧上昇
呼吸器		咽喉頭疼痛, 咳嗽, 咽喉乾燥, 嗝声
血液		赤血球減少, 白血球減少, 血小板減少
泌尿器・腎臓		排尿困難, 残尿, 尿中白血球・赤血球陽性, 尿路感染 (膀胱炎, 腎盂腎炎等), 尿中蛋白陽性, クレアチニン増加
眼		羞明, 霧視, 眼の異常感, 眼球乾燥, 眼精疲労, 眼瞼浮腫, 複視
肝臓		γ -GTP, アルカリホスファターゼ, AST(GOT), ALT(GPT), ビリルビンの上昇
その他	口渇・口内乾燥	トリグリセリド増加, 浮腫, LDH 増加, 血中尿酸上昇, 倦怠感, コレストロール増加, 胸痛, 背部痛, 脱力感, 皮膚乾燥

注): 発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

使用上の注意

表 1.7-4 同種同効品一覧③ (その3)

<p>使用上の注意</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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が望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において胎児への移行が報告されている。] (2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]</p> <p>7. 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)。</p> <p>8. 過量投与 症状：尿閉、散瞳、興奮、頻脈等 処置：胃洗浄又は活性炭投与を行い、次にアトロピン過量投与の場合と同様の処置を行う。また、尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行う。</p> <p>9. 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、更には穿孔をお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： 1) OD錠(口腔内崩壊錠)は舌の上への唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。 2) OD錠(口腔内崩壊錠)は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。</p> <p>10. その他の注意 マウスに2年間経口投与したがん原性試験(30, 100及び300mg/kg)において、雌雄の300mg/kg群で肝細胞腺腫の増加が認められたとの報告がある。また、ラットに2年間経口投与したがん原性試験(3, 7, 15及び30mg/kg)において、肝細胞腺腫の増加は認められなかったとの報告がある。</p>
<p>添付文書の作成日</p>	<p>ステーブラ錠 0.1 mg, ステーブラ OD錠 0.1 mg/2011年3月改訂(第9版) ウリトス錠 0.1 mg, ウリトス OD錠 0.1 mg/2011年3月改訂(第8版)</p>
<p>備考</p>	

表 1.7-5 同種同効品一覧④ (その1)

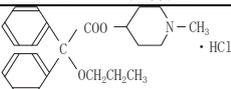
一般的名称	プロピペリン塩酸塩 (Propiverine Hydrochloride)							
販売名	バップフォー錠 10 バップフォー錠 20 バップフォー細粒 2%							
会社名	大鵬薬品工業株式会社							
承認年月日	バップフォー錠 10, 20/1993 年 4 月 2 日 バップフォー細粒 2%/2006 年 2 月 10 日							
再評価年月日 再審査年月日	バップフォー錠 10, 20/2003 年 3 月 26 日							
規制区分	処方せん医薬品							
化学構造式								
剤形・含量	バップフォー錠 10/1 錠中 フィルムコーティング錠/プロピペリン塩酸塩 10 mg バップフォー錠 20/1 錠中 フィルムコーティング錠/プロピペリン塩酸塩 20 mg バップフォー細粒 2%/1 g 中 細粒剤/プロピペリン塩酸塩 20 mg							
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・下記疾患又は状態における頻尿, 尿失禁 神経因性膀胱, 神経性頻尿, 不安定膀胱, 膀胱刺激状態 (慢性膀胱炎, 慢性前立腺炎) ・過活動膀胱における尿意切迫感, 頻尿及び切迫性尿失禁 <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 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, 膀胱癌や前立腺癌等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。 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, それに対する治療を優先させること。 							
用法・用量	<p>通常, 成人にはプロピペリン塩酸塩として 20 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。 年齢, 症状により適宜増減するが, 効果不十分の場合は, 20 mg を 1 日 2 回まで増量できる。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>20 mg を 1 日 1 回投与で効果不十分であり, かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すること。</p>							
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> 1. 幽門, 十二指腸又は腸管が閉塞している患者 [胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され, 症状が悪化するおそれがある。] 2. 胃アトニー又は腸アトニーのある患者 [抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。] 3. 尿閉を有する患者 [抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され, 症状が悪化するおそれがある。] 4. 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し, 症状が悪化するおそれがある。] 5. 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。] 6. 重篤な心疾患の患者 [期外収縮等が報告されており, 症状が悪化するおそれがある。] 							
使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> (1) 排尿困難のある患者 [前立腺肥大症等では排尿困難が更に悪化又は残尿が増加するおそれがある。] (2) 緑内障の患者 [閉塞隅角緑内障の患者は禁忌である。閉塞隅角緑内障以外でも抗コリン作用により眼圧が上昇し, 症状が悪化するおそれがある。] (3) 不整脈又はその既往歴のある患者 [期外収縮等が報告されており, 症状が悪化又は再発するおそれがある。] (4) 肝障害又はその既往歴のある患者 [主として肝で代謝されるため, 副作用が発現しやすいおそれがある。] (5) 腎障害又はその既往歴のある患者 [腎排泄が減少し, 副作用が発現しやすいおそれがある。] (6) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者 [症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。] (7) 潰瘍性大腸炎のある患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。] (8) 甲状腺機能亢進症の患者 [抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。] (9) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照) 2. 重要な基本的注意 眼調節障害, 眠気, めまいがあらわれることがあるので, 本剤投与中の患者には自動車の運転等, 危険を伴う機械の操作に従事させないように十分に注意すること。 3. 相互作用 本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される (「薬物動態」の項参照)。 併用注意(併用に注意すること) <table border="1" data-bbox="295 1792 1332 1926"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗コリン剤, 三環系抗うつ剤, フェノチアジン系薬剤, モノアミン酸化酵素阻害剤</td> <td>口渇, 便秘, 排尿困難等の副作用が強くあらわれることがある。</td> <td>抗コリン作用が増強される。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗コリン剤, 三環系抗うつ剤, フェノチアジン系薬剤, モノアミン酸化酵素阻害剤	口渇, 便秘, 排尿困難等の副作用が強くあらわれることがある。	抗コリン作用が増強される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
抗コリン剤, 三環系抗うつ剤, フェノチアジン系薬剤, モノアミン酸化酵素阻害剤	口渇, 便秘, 排尿困難等の副作用が強くあらわれることがある。	抗コリン作用が増強される。						

表 1.7-5 同種同効品一覧④ (その2)

使用上の注意	<p>4. 副作用 承認時における副作用評価可能症例は 932 例であり、副作用発現率は 20.9% (195 例) であった。主な副作用は口渇 9.0%、便秘 2.5%、腹痛 2.1%等の消化器症状、排尿困難 3.6%、尿閉 1.0%等の泌尿器系症状、眼調節障害 1.2%等、主な臨床検査値の異常変動は ALT (GPT) 上昇 1.0% (4/421 例)、AST (GOT) 上昇 0.5% (2/421 例) 等であった。 市販後調査 (使用成績調査及び特別調査) における副作用評価可能症例は 11087 例であり、副作用発現率は 9.9% (1094 例) であった。主な副作用は口渇 4.8%、便秘 0.9%、腹痛 0.4%等の消化器症状、排尿困難 1.7%、残尿感 0.6%等の泌尿器系症状であった。(再審査終了時) 過活動膀胱に対する比較試験及び高用量 (20 mg を 1 日 2 回) 試験における副作用評価可能症例はそれぞれ 291 例、45 例であり、副作用発現率は 27.5% (80 例)、42.2% (19 例) であった。両試験 (336 例) での主な副作用は口渇 20.2%、便秘 7.4%、悪心 1.2%等の消化器症状、主な臨床検査値の異常変動は白血球減少 1.2%等であった。(効能追加時)</p> <p>(1) 重大な副作用 [() 内に発現頻度を記載。未記載は頻度不明。]</p> <p>1)急性緑内障発作：眼圧亢進があらわれ、急性緑内障発作 (0.1%未満) を惹起し、嘔気、頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>2)尿閉：尿閉 (0.4%) 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。</p> <p>3)麻痺性イレウス：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満等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。</p> <p>4)幻覚・せん妄：幻覚・せん妄 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>5)腎機能障害：腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血中クレアチニンの上昇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。</p> <p>6)横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような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。</p> <p>7)血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8)皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等の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。</p> <p>9)QT 延長、心室性頻拍：QT 延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような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。</p> <p>10)肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害 (0.1%未満)、黄疸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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。特に意識障害、パーキンソン症状、ジスキネジア、徐脈、期外収縮、過敏症があらわ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。</p>																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度 分類</th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇</td> <td>便秘、腹痛、嘔気・嘔吐、消化不良、下痢</td> <td>食欲不振、口内炎、舌炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>排尿困難、残尿</td> <td>尿意消失</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>めまい、頭痛</td> <td>しびれ、眠気</td> <td>意識障害 (見当識障害、一過性健忘)、パーキンソン症状 (すくみ足、小刻み歩行等の歩行障害、振戦等)、ジスキネジア</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td></td> <td>動悸、血圧上昇</td> <td>徐脈、期外収縮、胸部不快感</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>痒痒、発疹</td> <td>蕁麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>調節障害</td> <td>眼球乾燥</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>BUN 上昇、クレアチニン上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>白血球減少</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>倦怠感、浮腫、脱力感、味覚異常、腰痛、嘔声、痰のからみ</td> <td>咽頭部痛</td> </tr> </tbody> </table>	頻度 分類	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	消化器	口渇	便秘、腹痛、嘔気・嘔吐、消化不良、下痢	食欲不振、口内炎、舌炎		泌尿器		排尿困難、残尿	尿意消失		精神神経系		めまい、頭痛	しびれ、眠気	意識障害 (見当識障害、一過性健忘)、パーキンソン症状 (すくみ足、小刻み歩行等の歩行障害、振戦等)、ジスキネジア	循環器			動悸、血圧上昇	徐脈、期外収縮、胸部不快感	過敏症		痒痒、発疹	蕁麻疹		眼		調節障害	眼球乾燥		肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇			腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇		血液		白血球減少			その他			倦怠感、浮腫、脱力感、味覚異常、腰痛、嘔声、痰のからみ
頻度 分類	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																			
消化器	口渇	便秘、腹痛、嘔気・嘔吐、消化不良、下痢	食欲不振、口内炎、舌炎																																																				
泌尿器		排尿困難、残尿	尿意消失																																																				
精神神経系		めまい、頭痛	しびれ、眠気	意識障害 (見当識障害、一過性健忘)、パーキンソン症状 (すくみ足、小刻み歩行等の歩行障害、振戦等)、ジスキネジア																																																			
循環器			動悸、血圧上昇	徐脈、期外収縮、胸部不快感																																																			
過敏症		痒痒、発疹	蕁麻疹																																																				
眼		調節障害	眼球乾燥																																																				
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇																																																					
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇																																																				
血液		白血球減少																																																					
その他			倦怠感、浮腫、脱力感、味覚異常、腰痛、嘔声、痰のからみ	咽頭部痛																																																			

表 1.7-5 同種同効品一覧④ (その3)

<p>使用上の注意</p>	<p>5. 高齢者への投与 高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多いため、安全性を考慮して 10 mg/日より投与を開始するなど慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 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が望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]</p> <p>7. 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。[低出生体重児、新生児又は乳児に対しては使用経験がない。幼児又は小児には使用経験が少ない。]</p> <p>8. 過量投与 症状：せん妄、興奮、全身痙攣、歩行障害、言語障害、散瞳、麻痺性イレウス、尿閉、頻脈、血圧上昇、全身紅潮、肝機能障害等。 処置：胃洗浄し、次にアトロピン過量投与の場合と同様の処置を行う。例えば、ネオスチグミン(抗コリン症状に対して)、抗不安剤、補液等の対症療法を行う。</p> <p>9. 適用上の注意 (1) 調剤時：細粒剤では、主薬が包材に吸着する場合があるので、再分包は避けること。 (2) 服用時：細粒剤を服用する際は、苦味が残ることがあるので、水等で速やかに服用すること。 (3) 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、更には穿孔をお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。]</p> <p>10. その他の注意 雌雄ラット及びマウスに2年間経口投与したところ、雄ラットにおいて臨床用量の122倍(49 mg/kg/日)投与群に腎腫瘍、雄マウスにおいて臨床用量の447倍(179 mg/kg/日)投与群に肝腫瘍の発生率が対照群に比べ高いとの報告がある。</p>
<p>添付文書の作成日</p>	<p>2009年12月改訂(第11版)</p>
<p>備考</p>	

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果及び用法・用量

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 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

1.8.1.2 効能・効果及び用法・用量の設定理由

国際禁制学会（International Continence Society:ICS）の 2002 年用語基準によると，過活動膀胱（Overactive Bladder:OAB）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い，切迫性尿失禁は必須ではない」と定義されている [1,2]。

最近の調査によると，本邦において OAB 症状を呈する患者数は約 810 万人にもものぼると推定されており，尿意切迫感，頻尿，切迫性尿失禁等の症状は，社会的活動や生活の質（Quality of Life:QOL）に著しい影響を及ぼすことが明らかとなっている [3,4]。

OAB 患者に対する薬物療法は一般的にムスカリン受容体拮抗薬が医療現場で用いられるが，ムスカリン受容体は膀胱以外の唾液腺，腸管及び毛様体筋等に存在し機能的役割を担っているため，口内乾燥，便秘及び霧視等の副作用を伴うことがある [5]。したがって，既存の薬剤と同等以上の効果を示し，かつ副作用がより少ない薬剤の開発が望まれている [6]。

これまでの非臨床試験の結果から，ミラベグロンは β_3 アドレナリン受容体を刺激する新たな作用機序を有し，既存のムスカリン受容体拮抗薬による副作用を軽減できる新規 OAB 治療薬となり得ることが期待されたため，臨床試験を実施した。

本邦における OAB 患者を対象とした第 II 相試験 [CL-045] の立案に先立って実施された欧州後期第 II 相試験 [CL-044] において，本剤 50～200 mg の有効性が確認された。この結果から，本剤 100 mg 投与でも十分な有効性が認められており，安全性も勘案して，第 II 相試験 [CL-045] での最高投与量は 1 日 100 mg とした。さらに，用量反応性を検討するため，1 日 50 mg と 25 mg を設定し，用法は服薬コンプライアンスを鑑み 1 日 1 回朝食後とした。

本剤のプラセボに対する優越性，本剤 3 用量の用量反応性，安全性及び薬物動態を検討するため，多施設共同二重盲検並行群間比較を行う第 II 相試験 [CL-045] を実施した。有効性の主要評価項目は，頻尿のパラメータと考えられる 24 時間あたりの平均排尿回数（以下，平均排尿回数）の変化量とし，副次評価項目は 24 時間あたりの平均尿意切迫感回数（以下，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（以下，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（以下、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（以下、平均排尿量）の変化量、平均夜間排尿回数の変化量及びキング健康調査票による QOL スコアのドメインスコア（以下、QOL スコア）の変化量とした。

主要評価項目である平均排尿回数の変化量はプラセボ群、本剤 25 mg 群、50 mg 群、100 mg 群でそれぞれ-1.18, -1.94, -2.12, -1.97 回であり、本剤のいずれの群においてもプラセボ群に比して統計的に有意な差が認められ、(各群とも $P < 0.001$, Williams の多重比較法), 本剤 50 mg でも十分な有効性が認められた。また、副次評価項目である平均尿失禁回数の変化量(各群とも $P < 0.001$, Williams の多重比較法), 平均切迫性尿失禁回数の変化量 (25 mg 群 $P = 0.006$, 50 mg 群 $P = 0.008$, 100 mg 群 $P < 0.001$, Williams の多重比較法) 及び平均排尿量の変化量 (各群とも $P < 0.001$, Williams の多重比較法) について本剤のいずれの群においてもプラセボ群に比して統計的に有意な差が認められた。その他の副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量については、本剤 100 mg 群でプラセボ群に比して統計的に有意な差が認められた ($P = 0.011$, Williams の多重比較法)。

有害事象発現率は、プラセボ群、本剤 25 mg 群、50 mg 群、100 mg 群でそれぞれ 74.1, 80.5, 82.2, 84.1%であったが、ほとんどは軽度であった。有害事象発現率は統計的に有意な用量反応性が認められ ($P = 0.009$, Cochran-Armitage 検定), プラセボ群に比して統計的に有意な差は 50 mg 群及び 100 mg 群でみられたが (50 mg 群 $P = 0.046$, 100 mg 群 $P = 0.012$, Fisher の直接確率法), 副作用発現率では統計的に有意な用量反応性はなく ($P = 0.084$, Cochran-Armitage 検定), プラセボ群との差は本剤のいずれの群においても認められなかった。重篤な有害事象は、いずれの群においても発現率は低く、各投与群間で大きな差は認められなかった。本剤群では β アドレナリン受容体作動薬の作用機序から考えられる心血管系の有害事象及びムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な有害事象を含め、個々の有害事象の発現率はいずれも低く、プラセボ群と同程度であった。なお、本剤の投与による平均脈拍数の増加がみられたが、プラセボ群との差は 5 bpm 未満とわずかであった。

以上の結果より、本剤のプラセボに対する優越性及び安全性が確認され、臨床推奨用量は 50 mg と想定した。したがって、第 III 相試験 [CL-048] に用いる用量は 50 mg が妥当であると判断し、長期投与試験 [CL-051] では 50 mg あるいは 100 mg を長期投与した際の安全性を検討することとした。

第 III 相試験 [CL-048] は、OAB 患者を対象に、本剤 50 mg の有効性（プラセボに対する優越性）、安全性及び薬物動態を検討するため、多施設共同二重盲検並行群間比較試験を実施した。また、非劣性を検証しない対照薬として酒石酸トルテロジン（以下、トルテロジン）を設定した。本剤の用法・用量は、1日1回朝食後に 50 mg 投与とし、対照薬であるトルテロジンは1日1回朝食後に 4 mg 投与とした。

主要評価項目である平均排尿回数の変化量は、プラセボ群、本剤 50 mg 群、トルテロジン群でそれぞれ-0.86, -1.67, -1.40 回であり、本剤 50 mg 群はプラセボ群に比して統計的に有意な差を示した ($P < 0.001$, 2 標本 t 検定)。副次評価項目では、本剤 50 mg 群は平均尿意切迫感回数の変化

量 ($P=0.025$, 2 標本 t 検定), 平均尿失禁回数の変化量 ($P=0.003$, Wilcoxon の順位和検定), 平均切迫性尿失禁回数の変化量 ($P=0.008$, Wilcoxon の順位和検定) 及び平均排尿量の変化量 ($P<0.001$, 2 標本 t 検定) について, プラセボ群に比して統計的に有意な差が認められた。

有害事象発現率は, プラセボ群, 本剤 50 mg 群, トルテロジン群でそれぞれ 77.0, 74.1, 81.3% であったが, 本剤群でみられた有害事象のほとんどは軽度であった。また, プラセボ群と本剤 50 mg 群間の有害事象発現率に統計的に有意な差は認められなかった ($P=0.398$, Fisher の直接確率法)。重篤な有害事象の発現率は低く, プラセボ群と本剤群間で差は認められなかった。 β アドレナリン受容体作動薬の作用機序から考えられる心血管系の有害事象及びムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な有害事象を含め, 本剤 50 mg 群での個々の有害事象の発現率はいずれも低く, プラセボ群と同程度であった。本剤 50 mg 群で脈拍数がわずかに増加したが, 臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。

以上の結果より, 本剤 50 mg 群のプラセボ群に対する優越性及び安全性が確認された。

長期投与試験 [CL-051] は, OAB 患者に対して本剤 50 mg (100 mg への増量可能) を 1 日 1 回朝食後に長期 (52 週間) 投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的に, 多施設共同非盲検非対照試験を実施した。開始用量は 50 mg とし, 8 週来院時に本剤の効果が不十分であり, 被験者の安全性に問題がないと判断され, かつ被験者が増量を希望する場合に 100 mg への増量を可能とした。

平均排尿回数の変化量は, 50 mg 維持例, 100 mg 増量例でそれぞれ -2.16, -1.57 回であり, いずれの用量でも平均排尿回数のベースラインからの減少が認められた。平均尿意切迫感回数の変化量, 平均尿失禁回数の変化量及び平均切迫性尿失禁回数の変化量についても平均排尿回数の変化量と同様にいずれの用量でもベースラインからの減少が認められた。

平均排尿回数の変化量の経時的な推移を検討した結果, 50 mg 維持例では, 52 週時までその効果は持続した。100 mg 増量例については, 増量前の 8 週時と増量後最初の評価時期である 16 週時における変化量は, 16 週時の方が大きく, その効果は 52 週時まで認められた。平均尿意切迫感回数の変化量, 平均尿失禁回数の変化量及び平均切迫性尿失禁回数の変化量についても, 50 mg 維持例, 100 mg 増量例ともに平均排尿回数の変化量と同様な推移を示した。

有害事象発現率は 93.6% であり, 有害事象のほとんどは軽度であった。有害事象の時期別発現率では, 長期投与によって特定の時期に発現率が高くなる傾向はみられなかった。増量有無別の発現率は, 50 mg 維持例, 100 mg 増量例で大きな差はなく, 個々の事象に関しても 50 mg 維持例と 100 mg 増量例で発現率に大きな差は認められなかった。また, 重度の有害事象, 重篤な有害事象, 投与中止を引き起こした有害事象においても長期投与及び増量による発現率の著しい上昇は認められなかった。

以上の結果より, OAB に対する本剤 50 mg 及び 100 mg を長期投与した際の安全性及び有効性が確認された。しかしながら, 本試験は非盲検非対照の試験デザインで実施されていることから, 本剤 50 mg から 100 mg への増量効果を客観的に評価することは困難であると考えられた。

これまで国内3試験（第II相試験 [CL-045]，第III相試験 [CL-048]，長期投与試験 [CL-051]）の結果を総括すると，本剤 50 mg（1日1回食後投与）のOAB患者における平均排尿回数，平均尿意切迫感回数，平均尿失禁回数及び切迫性尿失禁回数に対する有効性が認められた。また，その有効性はトルテロジンと同程度又はそれを上回っていた。一方，安全性について，本剤 50 mg（1日1回食後投与）における有害事象の発現率はプラセボと同程度であり，本剤の安全性が確認された。

したがって，本剤の効能・効果は「過活動膀胱における尿意切迫感，頻尿及び切迫性尿失禁」とし，用法・用量は「通常，成人にはミラベグロンとして 50 mg を1日1回食後に経口投与する。」と設定した。

1.8.2 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.2.1 使用上の注意

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]

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]

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。

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 25 mg 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」の項及び「薬物動態」の項参照）]
- (2) 重度の腎機能障害患者（eGFR 15～29 mL/min/1.73m²）への投与は 1 日 1 回 25 mg 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」の項及び「薬物動態」の項参照）]

1. 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。]

2. 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等し，心血管系の状態に注意をはらうこと。
- (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) 現時点では，過活動膀胱の適応を有する抗コリン剤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。
- (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（ α_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 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。

3. 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）

(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，ソビラール）	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。

(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
1)	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。
2)	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 テリスロマイシン	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。
3)	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。
4)	CYP2D6 の基質 デキストロメトルフアン 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。
5)	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。	
6)	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。	
7)	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。
8)	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。

4. 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 1207 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 γ -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。（申請時：2010 年 6 月）

	1～5%未満	1%未満
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
耳及び迷路障害		回転性めまい
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
全身障害及び投与局所様態		倦怠感，浮腫，口渇
肝胆道系障害	AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇， γ -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
神経系障害		浮動性めまい，頭痛
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
血管障害		高血圧

5. 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行うこと。[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」の項及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）]

6. 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。]

7. 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。）

8. 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。]

1.8.2.2 使用上の注意の設定理由

警告について

動物実験において生殖器への影響がみられており，その発現機序は不明であることから，ヒトにおける生殖器系への影響を完全には否定できない。したがって，ヒトでの安全性に最大限の注意を払うべく，生殖期年齢の患者への投与について注意喚起するため設定した。

禁忌について

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者では，重篤なアレルギー反応を惹起する可能性があることから設定した。
- (2) 心拍数増加等が報告されており，重篤な心疾患のある患者に投与することにより，症状が悪化する可能性が否定できないことから設定した。
- (3) 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おり，胎児に対するリスクを否定できないことから設定した。

- (4) 動物実験（ラット）で乳汁移行が認められており、授乳期に本薬を母動物に投与した際、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）の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。
- (6) 本剤の CYP2D6 阻害作用により、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。

効能・効果に関連する使用上の注意について

過活動膀胱は症状に基づいて診断されるが、その前提条件として類似した症状を有する疾患を除外することが必要である。過活動膀胱診療ガイドライン（日本排尿機能学会編）では、過活動膀胱の診療を進める際に、十分な問診にて患者の臨床症状を確認するとともに、尿検査等による除外診断の必要性が説かれている。尿意切迫感を中心とした頻尿、切迫性尿失禁といった過活動膀胱の症状に対する十分な問診の必要性とともに、尿検査等による除外診断の方策について注意喚起することにより、過活動膀胱と類似の症状を有する疾患に対して本剤が投与されないよう防止することができると考えられた。また、除外診断の際、他の疾患が疑われる場合には、必要に応じて専門的な検査を考慮することを促すために設定した。

用法・用量に関連する使用上の注意について

(1) について

海外で実施した肝機能障害患者における薬物動態試験 [CL-039] において、中等度の肝機能障害患者群（Child-Pugh スコア 7~9）では、ミラベグロンの曝露量は健康成人に比べて C_{max} 及び AUC_{inf} が 2.75 倍及び 1.65 倍高かった。したがって、中等度の肝機能障害患者への投与は 1 日 1 回 25 mg から開始し、慎重に投与することが望ましいと考えたことから設定した。

(2) について

海外で実施した腎障害患者における薬物動態試験 [CL-038] において、重度の腎機能障害患者（ $eGFR$ 15~29 mL/min/1.73m²）では、ミラベグロンの曝露量は健康成人に比べて有意に増加し、 AUC_{inf} は 2.18 倍高かった。したがって、重度の腎機能障害患者への投与は 1 日 1 回 25 mg から開始し、慎重に投与することが望ましいと考えたことから設定した。

1. 慎重投与について

(1) について

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では，QT 延長を来す可能性が増大することから設定した。

(2) について

本剤 50 mg の QTc 延長作用は臨床上問題となる可能性は低いと考えられるものの，臨床現場においては種々の背景を有する患者（潜在性の QT 延長症候群患者を含む）に本剤が投与され，QT 延長に基づく有害事象が発現する可能性を否定できないことから設定した。

(3) について

低カリウム血症のある患者では，QT 延長に基づく有害事象が発現する可能性を否定できないことから設定した。

(4) について

海外で実施した臨床薬理試験において，中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh スコア 7～9）及び重度の腎機能障害患者（eGFR 15～29 mL/min/1.73m²）では，健康成人に比べて高い血漿中濃度が観察されたことから設定した。

(5) について

5. 高齢者への投与について参照。

(6) について

現時点では，本剤を緑内障患者に投与した経験は限られていること及び本剤が長期間投与された際の眼圧に及ぼす影響が不明であることから設定した。

2. 重要な基本的注意について

- (1) 本剤 50 mg の QTc 延長作用は臨床上問題となる可能性は低いと考えられるものの，臨床現場においては種々の背景を有する患者（潜在性の QT 延長症候群患者を含む）に本剤が投与され，QT 延長に基づく有害事象が発現する可能性を否定できないことから，心血管系障害を有する患者に対しては定期的に心電図検査を実施することが望ましいとの注意を設定した。
- (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では，定期的に心電図検査を実施することが望ましいとの注意を設定した。
- (3) 現時点では，本剤と抗コリン剤を併用した臨床試験データは得られていないことから，併用を避けることが望ましいとの注意を設定した。

- (4) 現時点では、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、安全性は確立しておらず排尿困難等下部尿路閉塞症状が悪化する可能性も完全には否定できない。したがって、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）を優先させるよう注意喚起した。
- (5) 現時点では、本剤を緑内障患者に投与した経験は限られていることから、本剤が長期間投与された際の眼圧に及ぼす影響が不明であるため、定期的に眼科的診察を実施することが望ましいとの注意を設定した。
- (6) 現時点では、 5α 還元酵素阻害薬と本剤を併用した臨床データは得られていないことから、併用を避けることが望ましいとの注意を設定した。

3. 相互作用について

(1) 併用禁忌について

本剤の CYP2D6 阻害作用により、フレカイニド酢酸塩及びプロパフェノン塩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を注意するため設定した。

(2) 併用注意について

1) について

本剤と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可能性があり、頻脈、心室細動を起こす可能性があることを注意するため設定した。

2) について

海外で実施した薬物相互作用試験 [CL-036] において、強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール 400 mg と併用することにより、 AUC_{inf} が 1.81 倍上昇した。したがって、本剤と併用される可能性がある強い CYP3A4 阻害剤（これらの薬剤の一部は P-糖蛋白の阻害作用も有する）を示し、併用された場合には本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることを注意するため設定した。

3) について

海外で実施した薬物相互作用試験 [CL-070] において、CYP3A4 の強い誘導剤であるリファンピシン 600 mg と併用することにより、 AUC_{inf} が 0.56 倍に減少した。したがって、CYP3A4 及び P-糖蛋白を誘導する代表的な薬剤を示し、併用された場合には本剤の血漿中濃度が低下する可能性があることを注意するため設定した。

4) について

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。したがって、CYP2D6 の基質で血漿中濃度の上昇が臨床上好ましくない作用を発現する可能性のある薬剤を示し、併用した場合には併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性があることを注意するため設定した。

5) について

海外で実施した薬物相互作用試験 [CL-058] において、CYP2D6 の基質であるデシプラミン 50 mg と併用することにより、 AUC_{inf} に 3.41 倍の上昇が認められた。したがって、CYP2D6 の基質で血漿中濃度の上昇が臨床上好ましくない作用を発現する可能性のある薬剤を示し、併用した場合には併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性があることを注意するため設定した。

6) について

海外で実施した薬物相互作用試験 [CL-005] において、CYP2D6 の基質であるメトプロロール 100 mg と併用することにより、 AUC_{inf} に 3.29 倍の上昇が認められた。したがって、CYP2D6 の基質で血漿中濃度の上昇が臨床上好ましくない作用を発現する可能性のある薬剤を示し、併用した場合には併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性があることを注意するため設定した。

7) について

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、本剤及びピモジドが 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を注意するため設定した。

8) について

海外で実施した薬物相互作用試験 [CL-059] において、P-糖蛋白の基質であるジゴキシン 0.25 mg と併用することにより、ジゴキシンの AUC_{last} が 1.27 倍に上昇した。したがって、併用した場合には、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇する可能性があることを注意するために設定した。

4. 副作用について

本剤の国内での臨床試験に基づき設定した。なお、本剤の国内での臨床試験の結果は MedDRA の基本語を用いて集計した。

その他の副作用について

1207 例中 2 例（0.17%）以上で発現した事象に基づき設定した。

5. 高齢者への投与について

一般に高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多いことから、高齢者における投与量に関しては【用法・用量に関連する使用上の注意】の項を参照するように設定した。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与について

(1) について

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おり，胎児に対するリスクを否定できないことから設定した。

(2) について

動物実験（ラット）で乳汁移行が認められており，授乳期に本薬を母動物に投与した際，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。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していないことから設定した。

8. 適用上の注意について

(1) について

平成8年3月27日付日薬連発第240号に従い設定した。

(2) について

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設定した。

参考文献

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Nuerourol Urodynam*. 2002;21:167-78.
2. 本間之夫，西沢理，山口脩．下部尿路機能に関する用語基準：国際禁制学会標準化部門報告．*日本排尿機能学会誌*． 2003;14:278-89.
3. 本間之夫，柿崎秀宏，後藤百万，武井実根雄，山西友典，林邦彦，排尿に関する疫学的研究委員会．排尿に関する疫学的研究．*日本排尿機能学会誌*． 2003;14(2):266-77.
4. Bartoli S, Aguzzi G, Tarricone R. Impact on quality of life of urinary incontinence and overactive bladder: a systematic literature review. *Urology*. 2010 Mar;75(3):491-500.
5. 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．過活動膀胱診療ガイドライン．東京：ブラックウェルパブリッシング；2005.
6. 山口脩． β_3 受容体作動薬．*泌尿器外科*． 2009;22(12):1487-92.

*** 最新の添付文書を参照してください。**

1.8.3 添付文書（案）

規制区分：

日本標準商品分類番号

貯 法：室温保存

〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

使用期限：外箱等の表示を参照

〔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。〕

注 意：【取扱い上の注意】の項参照

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

ベタニス®錠 25mg

ベタニス®錠 50mg

ミラベグロン

BETANIS® Tablets 25mg・50mg

	錠 25 mg	錠 50 mg
承認番号		
薬価収載	年 月	年 月
販売開始	年 月	年 月
国際誕生	年 月	年 月

【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〕

【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〕

【組成・性状】

販売名	有効成分 (1錠中)	外形 (mm)	重量 (g)	色調	識別コード
ベタニス錠 25 mg	ミラベグロン 25 mg	(図) フィルムコーティング錠 長径：約 12.1 短径：約 6.1 厚さ：約 5.2	約 0.258	褐色	未定
ベタニス錠 50 mg	ミラベグロン 50 mg	(図) フィルムコーティング錠 長径：約 12.1 短径：約 6.1 厚さ：約 5.2	約 0.258	黄色	未定

添加物：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

ベタニス錠 25 mg には他に三二酸化鉄

【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

<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。

【用法・用量】

通常，成人にはミラベグロンとして 50 mg 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 25 mg 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」の項及び「薬物動態」の項参照）]

- (2) 重度の腎機能障害患者（eGFR 15～29 mL/min/1.73m²）への投与は1日1回25 mg 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」の項及び「薬物動態」の項参照）]

【使用上の注意】

1. 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。]

2. 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等し，心血管系の状態に注意をはらうこと。
- (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) 現時点では，過活動膀胱の適応を有する抗コリン剤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。
- (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（ α_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 α 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。

3. 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）

(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、 ソビラール）	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。

(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 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 テリスロマイシン	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。

4. 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 1207 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 γ -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。（申請時：2010 年 6 月）

	1～5%未満	1%未満
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
耳及び迷路障害		回転性めまい
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
全身障害及び投与局所様態		倦怠感，浮腫，口渇
肝胆道系障害	AST(GOT) 上昇，ALT(GPT) 上昇， γ -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
神経系障害		浮動性めまい，頭痛
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
血管障害		高血圧

5. 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行うこと。[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」の項及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）]

6. 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。]

7. 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。）

8. 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。]

【薬物動態】

1. 健康成人

(1) 血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性に本剤を空腹時単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は，用量比を超えて上昇した。 T_{max} 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	C_{max} [ng/mL]	T_{max} [h]	AUC_{inf} [ng·h/mL]	$t_{1/2}$ [h]	CL/F [L/h]
50 mg	31.01±18.06	3.5±1.4	292.24±76.93	36.4±11.8	183.49±58.11
100 mg	130.67±43.79	3.3±0.8	882.40±234.53	30.8±3.4	119.34±28.11
200 mg	164.51±82.99	2.8±1.3	1382.68±441.45	26.4±3.6	157.61±50.64
300 mg	548.52±92.50	3.7±1.0	3285.08±333.94	25.1±4.3	92.24±10.89
400 mg	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

2) 反復投与

健康成人男性に本剤 100 mg 及び 200 mg 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	評価日 (日)	C_{max} [ng/mL]	T_{max} [h]	AUC_{24h} [ng·h/mL]	$t_{1/2}$ [h]	CL/F [L/h]
100 mg	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 mg	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)

(2) 吸収

本剤 25 mg, 50 mg 及び 100 mg 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投与で本剤血漿中濃度が高くなり、本剤 50 mg 及び 100 mg を空腹時に投与したときの C_{max} は 2.11 倍及び 1.95 倍に増加した。 AUC_{last} 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 (in vitro 試験)。

(3) 分布

ミラベグロン 15 mg を静脈内単回投与したときの分布容積は 1643 L 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)。

(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。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⁴⁾。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。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 (in vitro 試験)。

(5) 排泄

¹⁴C で標識したミラベグロン溶液 160 mg 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⁵⁾。

健康成人男性に本剤を絶食下单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	Ae _{72h} %
50 mg	7.20±2.32
100 mg	7.61±3.62
200 mg	9.01±2.66
300 mg	14.57±2.48
400 mg	11.81±2.55

平均値±標準偏差 (n=6)

2. 性差

非高齢及び高齢外国健康成人男女に本剤 25 mg、50 mg 及び 100 mg 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⁴⁾。

3. 高齢者

55～77 歳の外国健康成人に本剤 25 mg、50 mg 及び 100 mg を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{tau} 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⁴⁾。

日本人過活動膀胱患者に本剤 50 mg 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⁶⁾。

4. 腎機能障害患者（外国人データ）

軽度の腎機能障害 (eGFR 60～89 mL/min/1.73m²) を持つ患者では、健康成人と比べて本剤 100 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} 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 (eGFR 30～59 mL/min/1.73m²) を持つ患者では、健康成人と比べて C_{max} 及び AUC_{inf} が 1.23 倍及び 1.66 倍高かった。重度の腎機能障害 (eGFR 15～29 mL/min/1.73m²) を持つ患者では、健康成人と比べて C_{max} 及び AUC_{inf} が 1.92 倍及び 2.18 倍高かった⁷⁾。

5. 肝機能障害患者（外国人データ）

軽度の肝機能障害 (Child-Pugh スコア 5～6) を持つ患者では、本剤 100 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} 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 100 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} 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⁸⁾。

6. 相互作用（外国人データ）

本剤 100 mg とケトコナゾール 400 mg と併用したとき、本剤の AUC_{inf} は 1.81 倍に上昇した⁹⁾。

本剤 100 mg とリファンピシン 600 mg と併用したとき、本剤の AUC_{inf} は 0.56 倍に減少した¹⁰⁾。
ミラベグロン 160 mg（IR カプセル）とメトプロロール 100 mg と併用したとき、メトプロロールの AUC_{inf} は 3.29 倍に上昇した¹¹⁾。

本剤 100 mg とデシプラミン 50 mg と併用したとき、デシプラミンの AUC_{inf} は併用により 3.41 倍に上昇した¹²⁾。

本剤 100 mg とジゴキシン 0.25 mg と併用したとき、ジゴキシンの AUC_{last} は併用により 1.27 倍に上昇した¹³⁾。

7. QT/QTc 評価試験（外国人データ）^{14,15)}

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 100 mg 及び 200 mg 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、200 mg 投与において女性被験者で延長する傾向が認められた。

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）(ms)

薬剤	性別	投与後経過時間[h]	QTc [†]	90%信頼区間	
				下限	上限
ミラベグロン 100 mg	男性	2	4.21	1.57	6.86
	女性	3	7.48	4.50	10.46
ミラベグロン 200 mg	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 400 mg	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）(ms)（追加試験）

薬剤	性別	投与後経過時間[h]	QTc [†]	90%信頼区間	
				下限	上限
ミラベグロン 50 mg	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 100 mg	男性	4	4.63	2.81	6.45
	女性	4	7.70	5.68	9.72
ミラベグロン 200 mg	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 400 mg	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

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験（国内第Ⅱ相試験）¹⁶⁾

過活動膀胱患者を対象に本剤 25 mg, 50 mg, 100 mg 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。

(注) 本剤の承認された用法・用量は, 通常 1 日 1 回 50 mg である。

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 25 mg	209	11.47 ± 2.835	-1.94 ± 2.158	P<0.001
ミラベグロン 50 mg	208	11.77 ± 2.606	-2.12 ± 2.383	P<0.001
ミラベグロン 100 mg	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

24 時間あたりの平均尿意切迫感回数

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 25 mg	208	4.68 ± 3.209	-2.15 ± 2.731	- [‡]
ミラベグロン 50 mg	208	4.84 ± 3.255	-2.24 ± 3.120	P=0.084
ミラベグロン 100 mg	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

24 時間あたりの平均尿失禁回数

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 25 mg	134	2.20 ± 2.499	-1.29 ± 1.938	P<0.001
ミラベグロン 50 mg	144	2.00 ± 2.228	-1.20 ± 1.455	P<0.001
ミラベグロン 100 mg	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

24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数

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 25 mg	128	1.97 ± 2.378	-1.14 ± 1.809	P=0.006
ミラベグロン 50 mg	137	1.82 ± 2.098	-1.09 ± 1.345	P=0.008
ミラベグロン 100 mg	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

2. 二重盲検比較試験（国内第 III 相試験）⁶⁾

過活動膀胱患者を対象に本剤 50 mg 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。

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 50 mg	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

24 時間あたりの平均尿意切迫感回数

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 50 mg	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

24 時間あたりの平均尿失禁回数

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 50 mg	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

24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数

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 50 mg	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

3. 長期投与試験¹⁷⁾

過活動膀胱患者を対象に本剤 50 mg を 1 日 1 回食後に 52 週間経口投与した。また、本剤 50 mg 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、100 mg 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 50 mg 維持例及び 100 mg 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。

（注）本剤の承認された用法・用量は、通常 1 日 1 回 50 mg である。

24 時間あたりの平均排尿回数

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

平均値±標準偏差

24 時間あたりの平均尿意切迫感回数

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

平均値±標準偏差

24 時間あたりの平均尿失禁回数

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

平均値±標準偏差

24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数

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

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

1. β_3 アドレナリン受容体に対する刺激作用¹⁸⁾

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。

2. 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¹⁹⁾。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^{20,21)}。

3. 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²²⁾。

4. 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²³⁾。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²⁴⁾。

5. 作用機序

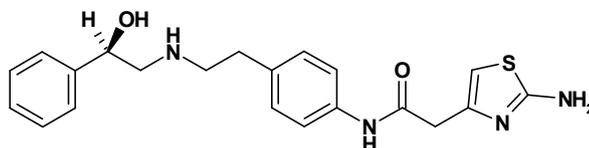
膀胱平滑筋の β_3 アドレナリン受容体を刺激し、膀胱を弛緩させることで蓄尿機能を亢進し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

【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-[(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino)ethyl]phenyl]acetamide

構造式：



分子式：C₂₁H₂₄N₄O₂S

分子量：396.51

融点：約 144℃

性状：白色～微帯褐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。

【取扱い上の注意】

注 意： 本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

【包装】

錠 25mg：100錠（10錠×10），140錠（14錠×10），500錠（バラ）

錠 50mg：100錠（10錠×10），140錠（14錠×10），500錠（バラ），700錠（14錠×50）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 社内報告書（健康成人・第 I 相単回及び反復投与試験）
- 2) 社内報告書（健康成人・IVIVC 試験）
- 3) 社内報告書（健康成人・食事の影響試験）
- 4) 社内報告書（外国人健康非高齢，高齢男女・性差及び高齢者試験）
- 5) 社内報告書（健康成人・マスバランス試験）
- 6) 社内報告書（過活動膀胱患者・第 III 相二重盲検比較試験）
- 7) 社内報告書（腎機能障害患者・薬物動態試験）
- 8) 社内報告書（肝機能障害患者・薬物動態試験）
- 9) 社内報告書（海外健康人・薬物相互作用試験）
- 10) 社内報告書（海外健康人・薬物相互作用試験）
- 11) 社内報告書（海外健康人・薬物相互作用試験）
- 12) 社内報告書（海外健康人・薬物相互作用試験）
- 13) 社内報告書（海外健康人・薬物相互作用試験）
- 14) 社内報告書（海外健康人・QT/QTc 試験）
- 15) 社内報告書（海外健康人・QT/QTc 試験 2）
- 16) 社内報告書（過活動膀胱患者・第 II 相二重盲検比較試験）
- 17) 社内報告書（過活動膀胱患者・長期投与試験）
- 18) 社内報告書（ヒト β アドレナリン受容体刺激・薬理試験）
- 19) 社内報告書（ラット膀胱組織内 cAMP 濃度・薬理試験）
- 20) 社内報告書（ラット摘出膀胱弛緩・薬理試験）
- 21) Takasu T, et.al.: J Pharmacol Exp Ther 2007;321:642-7.
- 22) 社内報告書（ラット膀胱内圧・薬理試験）
- 23) 社内報告書（カニクイザル膀胱機能・薬理試験）
- 24) 社内報告書（ラット過活動膀胱モデル・薬理試験）

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求ください。

アステラス製薬株式会社 営業本部 DIセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

電話 0120-189-371

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成21年3月2日開催の医薬品名称専門協議において医薬品一般的名称届出事項として審議され、平成21年8月5日付薬食審査発0805第1号にて通知された。次頁に本通知を示す。

JAN：

(日本名) ミラベグロン

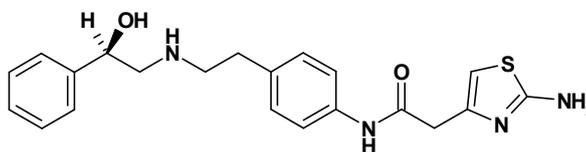
(英名) Mirabegron

化学名：

(日本名) 2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-N-[4-(2-{{(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル}アミノ}エチル)フェニル]アセトアミド

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

構造式：

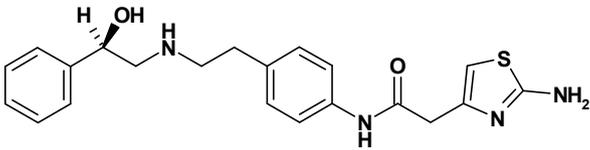


1.9.2 INN

r-INN：mirabegron

本薬は r-INN：List 60, WHO Drug Information, Vol. 22, No. 3, 2008 に収載されている。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-(2-{{(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl}amino}ethyl)phenyl]acetamide 及びその製剤					
構造式						
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 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ミラベグロン 製剤：ベタニス錠 25 mg（1 錠中ミラベグロンとして 25 mg 含有） ベタニス錠 50 mg（1 錠中ミラベグロンとして 50 mg 含有）					
毒性	単回投与毒性					
	動物種		致死量			
	ラット♂♀経口		≥800 mg/kg			
イヌ♂経口		≥30 mg/kg				
ラット♂♀静脈内		≥30 mg/kg（予備試験成績）				
マウス♂♀経口		≥300 mg/kg（予備試験成績）				
サル♂静脈内		≥10 mg/kg（予備試験成績）				
反復投与毒性（その 1）						
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	ラット	2 週	経口	10, 30, 100, 300	10	≥30 mg/kg: ALT 及び ALP の増加，中性脂肪の減少，肝臓及び腎臓重量の増加，白色脂肪細胞の脂肪滴の減少。 ≥100 mg/kg: 摂水量の増加，血小板数の減少，血漿中カリウム，総コレステロール及びリン脂質の増加，尿中カリウム，ナトリウム及び塩素の総排泄量の増加，心臓重量の増加，精巣及び精嚢重量の減少，褐色脂肪細胞の脂肪滴の減少。 300 mg/kg: 流涙，眼分泌物，自発運動の低下，体重増加抑制，摂餌量の減少，白血球数，リンパ球数，ヘマトクリット値，MCV 及び網赤血球率の減少，尿量及び尿蛋白の増加，心臓，脾臓，胸腺，前立腺，卵巣及び子宮重量の減少，精嚢分泌液減少，子宮及び胸腺の萎縮，骨髄の造血低下。

反復投与毒性 (その2)					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
ラット	13 週	経口	10, 30, 100, 300	10	<p>≥10 mg/kg : 中性脂肪の減少, 白色脂肪細胞の脂肪滴の減少。</p> <p>≥30 mg/kg : 流涙, 流涎, 体重増加抑制, 摂餌量及び摂水量の増加, 血漿中カリウム及び ALT の増加, 血小板数, リン脂質及びクレアチニンの減少, 尿中塩素の総排泄量の増加, 耳下腺のチモーゲン顆粒の減少, 褐色脂肪細胞の脂肪滴の減少。</p> <p>≥100 mg/kg : 腹部膨満, ALP, AST 及びアルブミンの増加, 尿中ナトリウム排泄量の増加, α₁-グロブリン分画比率の減少, 尿 pH の低下, 尿蛋白及びビリルビン陽性, 肝臓及び腎臓重量の増加, 子宮重量の減少, 肝臓及び骨髄のリポフスチン沈着。</p> <p>300 mg/kg : 死亡 (♀), 下顎部の脱毛及び被毛の汚れ, 耳介の蒼白, 散瞳, 泌尿・生殖器付近の被毛の汚れ, リンパ球比率, アルブミン・グロブリン比, 総コレステロール, リン脂質及び総ビリルビンの増加, 白血球数, 単球比率, 好中球比率, α₁-グロブリン分画比率及び血糖の減少, 胸腺及び下垂体重量の減少, 膀胱の結石, 顎下腺の好酸性顆粒減少, 肝細胞腫脹, 肝臓の小葉中心性肝細胞壊死及び線維化, 腎臓及び盲腸のリポフスチン沈着, 盲腸のヘモジデリン沈着, 胸腺及び子宮の萎縮。</p>
	26 週	経口	3, 10, 30, 100	3	<p>≥3 mg/kg : 流涙。</p> <p>≥10 mg/kg : 腹臥, 摂餌量の増加, 血漿中カリウムの増加, 血小板数及びクレアチニンの減少, 尿中カリウム及び塩素の総排泄量の増加, 白色脂肪細胞の脂肪滴の減少。</p> <p>≥30 mg/kg : 流涎, 体重増加抑制, 摂水量, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, MCV, MCH 及び ALT の増加, 中性脂肪の減少, 尿浸透圧上昇, pH 低下, ビリルビンの増加, 肝臓重量の増加, 胸腺重量の減少, 肝細胞の好酸性化, 褐色脂肪細胞の脂肪滴減少, 脾臓のヘモジデリン沈着の増加, 耳下腺のチモーゲン顆粒の減少。</p> <p>100 mg/kg : 総コレステロール, ALP, 無機リン, 総蛋白, アルブミン, β及びγ-グロブリンの増加, α₁-グロブリンの減少, 血漿中塩素の減少, 尿中ナトリウムの総排泄量の増加, 尿量の減少, 尿の黄褐色化, 尿蛋白の増加, 脳及び脾臓重量の減少。</p>
	2 週	静脈内	1, 3, 10	3	<p>≥3 mg/kg : 白色脂肪細胞の脂肪滴の減少。</p> <p>10 mg/kg : 散瞳, 自発運動の低下, 腹臥, 摂餌量の増加。</p>

反復投与毒性 (その3)								
毒性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見		
	イヌ	2週	経口	1, 3, 10, 20	—	<p>≥1 mg/kg : 皮膚の発赤, 頬骨腺の変性及び炎症。 1 及び 3 mg/kg : 眼周囲あるいは鼻口部の腫脹, 眼球突出。 3 mg/kg : 強膜の充血, 嘔吐。 ≥3 mg/kg : 流涎, 眼分泌物。 ≥10 mg/kg : 嘔吐, 心拍数の増加, P 波及び QRS 間隔の延長, T 波の増高。 20 mg/kg : 死亡 (♀), 眼周囲の腫脹, 眼の炎症, 心室頻拍, 左心室心内膜の出血, 左心室心筋変性, 肝臓の門脈周囲に空胞形成。</p>		
	サル	2週	経口	10, 30, 60	10	<p>≥30 mg/kg : 眼瞼下垂, 口粘膜の蒼白化。 60 mg/kg : 横臥, 腹臥, 自発運動の低下, 心室頻拍, PR 及び QRS 間隔の延長。</p>		
	サル	13週	経口	3, 10, 30	3	<p>10 mg/kg : PR 間隔の延長傾向あるいは延長, 白色脂肪組織の細胞質内に多数の小脂肪滴を有する小型脂肪細胞。 30 mg/kg : QRS 間隔の延長傾向, 心室頻拍。</p>		
	サル	52週	経口	3, 10, 30	10	<p>3 及び 30 mg/kg : 白色脂肪組織で多房性細胞質を有する小型脂肪細胞。 30 mg/kg : 眼瞼下垂, 自発運動の低下, よろめき歩行及び口粘膜の蒼白化, PR, QRS 及び QTc 間隔の延長あるいは延長傾向。</p>		
	サル	2週	静脈内	0.3, 1, 3	0.3	<p>1 mg/kg : PR 間隔の延長, 心室頻拍。 3 mg/kg : 昏睡, 尿素窒素の軽度な増加, PR 及び QRS 間隔の延長, 心室頻拍。</p>		
副作用	副作用発現率		313 / 1207 (25.9%)		臨床検査異常変動 ¹⁾ 発現率		188 / 1207 (15.6%)	
	副作用の種類		例数		臨床検査異常の種類		例数	
	便秘	35		γ-GTP 増加	45			
	口内乾燥	21		CPK 増加	31			
	残尿	10		ALP 増加	30			
	上室性期外収縮	8		ALT 増加	21			
	動悸	8		AST 増加	19			
	胃炎	7		尿中蛋白陽性	17			
	頭痛	7		等				
	等							
	1) : 本剤との関連性の否定されなかったもの							
会社	アステラス製薬株式会社 原体・製剤：製造							

ミラベグロン
添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.S.1.1	—	ミラベグロン原薬 一般情報 名称	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 ██████	20██年█月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.2	—	ミラベグロン原薬 一般情報 構造	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 ██████	20██年█月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.3	—	ミラベグロン原薬 一般情報 一般特性	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 ██████	20██年█月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.1	—	ミラベグロン原薬 製造 製造業者	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 ██████	20██年█月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.2	—	ミラベグロン原薬 製造 製造方法及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 ██████	20██年█月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3	—	ミラベグロン原薬 製造 原材料の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 ██████	20██年█月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.4	—	ミラベグロン原薬 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 ██████	20██年█月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.5	—	ミラベグロン原薬 製造 プロセス・バリデーション/プロセス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 ██████	20██年█月	—	国内	—	評価資料
3.2.S.2.6	—	ミラベグロン原薬 製造 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 ██████	20██年█月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.S.3.1	—	ミラベグロン原薬 特性 構造その他の特性の解明	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2	—	ミラベグロン原薬 特性 不純物	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.1	—	ミラベグロン原薬 原薬の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2	—	ミラベグロン原薬 原薬の管理 試験方法(分析方法)	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3	—	ミラベグロン原薬 原薬の管理 試験方法(分析方法)のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.4	—	ミラベグロン原薬 原薬の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.5	—	ミラベグロン原薬 原薬の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.5	—	ミラベグロン原薬 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.6	—	ミラベグロン原薬 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.1	—	ミラベグロン原薬 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.2	—	ミラベグロン原薬 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス ファーマケミカ ルズ製薬株式 会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.S.7.3-1	—	ミラベグロン原薬 安定性 安定性データ(長期試験, 加速試験)	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.3-2	—	ミラベグロン原薬 安定性 安定性データ(苛酷試験)	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.3-3	—	ミラベグロン原薬 安定性 安定性データ(強制分解)	アステラス製薬株式会社 技術本部 合成技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P 製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.P.1	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤開発の経緯 製剤成分	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社 アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤開発の経緯 製剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社 アステラス分析 科学研究所株 式会社 [REDACTED]	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.P.2.3	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤開発の経緯 製剤工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬株式会社 アステラス分析 科学研究所株 式会社 アステラス東海 株式会社 [Redacted] Astellas Pharma Technologies, Inc. [Redacted]	国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤開発の経緯 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤開発の経緯 微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬株式会社 Astellas Pharma Technologies, Inc.	国内	—	評価資料
3.2.P.2.6	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤開発の経緯 溶解液や使用時の容器/用具との適合性	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.1	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬株式会社 Astellas Pharma Technologies, Inc. アステラス東海 株式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.P.3.2	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製造 製造処方	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社 Astellas Pharma Technologies, Inc.	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製造 製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社 Astellas Pharma Technologies, Inc.	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社 Astellas Pharma Technologies, Inc.	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製造 プロセス・バリデーション/プロセス評価	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社 Astellas Pharma Technologies, Inc.	国内	—	評価資料
3.2.P.4.1	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 添加剤の管理 試験方法(分析方法)	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.P.4.3	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 添加剤の管理 試験方法(分析方法)のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.5	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤の管理 試験方法(分析方法)	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.P.5.3	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤の管理 試験方法(分析方法)のバリデーション	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社 アステラス東海 株式会社 [Redacted]	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	Astellas Pharma Technologies, Inc. アステラス東海 株式会社 Astellas Pharma Europe B. V.	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社 Astellas Pharma Technologies, Inc. アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.6	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 標準品又は標準物 質	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.P.8.1	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-1	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(長期保存 試験) ボトル(500錠)	アステラス分析科学研究所株 式会社	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-1.1	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(長期保存 試験) ボトル(500錠) (試験開始時～18箇月時点)	アステラス分析科学研究所株 式会社	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-1.2	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(長期保存 試験) ボトル(500錠) (試験開始時～24箇月時点)	アステラス分析科学研究所株 式会社	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-2	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(長期保存 試験) PTP包装品(100錠/ピロー)	アステラス分析科学研究所株 式会社	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-2.1	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(長期保存 試験) PTP包装品(100錠/ピロー) (試験開始時～ 18箇月時点)	アステラス分析科学研究所株 式会社	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-2.2	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(長期保存 試験) PTP包装品(100錠/ピロー) (試験開始時～ 24箇月時点)	アステラス分析科学研究所株 式会社	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-3	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(長期保存 試験) PTP包装品(140錠/ピロー)	アステラス分析科学研究所株 式会社	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-3.1	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(長期保存 試験) PTP包装品(140錠/ピロー) (試験開始時～ 18箇月時点)	アステラス分析科学研究所株 式会社	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析 科学研究所株 式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.P.8.3-3.2	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(長期保存試験) PTP包装品(140錠/ピロー) (試験開始時～24箇月時点)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-4	—	YM178 OCAS錠 50 mg 申請用安定性試験(長期保存試験) ボトル(500錠)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-4.1	—	YM178 OCAS錠 50 mg 申請用安定性試験(長期保存試験) ボトル(500錠) (試験開始時～24箇月時点)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-5	—	YM178 OCAS錠 50 mg 申請用安定性試験(長期保存試験) PTP包装品(100錠/ピロー)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-5.1	—	YM178 OCAS錠 50 mg 申請用安定性試験(長期保存試験) PTP包装品(100錠/ピロー) (試験開始時～24箇月時点)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-6	—	YM178 OCAS錠 50 mg 申請用安定性試験(長期保存試験) PTP包装品(140錠/ピロー)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-6.1	—	YM178 OCAS錠 50 mg 申請用安定性試験(長期保存試験) PTP包装品(140錠/ピロー) (試験開始時～24箇月時点)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-7	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(加速試験) ボトル(500錠)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-8	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(加速試験) PTP包装品(100錠/ピロー)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-9	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(加速試験) PTP包装品(140錠/ピロー)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-10	—	YM178 OCAS錠 50 mg 申請用安定性試験(加速試験) ボトル(500錠)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.P.8.3-11	—	YM178 OCAS錠 50 mg 申請用安定性試験(加速試験) PTP包装品(100錠/ピロー)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-12	—	YM178 OCAS錠 50 mg 申請用安定性試験(加速試験) PTP包装品(140錠/ピロー)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-13	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(苛酷試験)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-14	—	YM178 OCAS錠 25 mg 申請用安定性試験(光安定性試験)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-15	—	YM178 OCAS錠 50 mg 申請用安定性試験(苛酷試験)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-16	—	YM178 OCAS錠50 mg 申請用安定性試験(光安定性試験)	アステラス分析科学研究所株式会社	20██年██月～ 20██年██月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-17	PAR091039	YM178 OCAS Tablet Analytical Method Validation for YM-208876 / YM-181687	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ██████████	20██年██月	アステラス製薬株式会社 アステラス東海株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-18	PAR091041	YM178 OCAS Tablet Analytical Method Validation for Butylated Hydroxytoluene (BHT)	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ██████████	20██年██月	アステラス製薬株式会社 アステラス東海株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-19	PAR070580	P3用YM178 OCAS錠 25 mg, 50 mg, 100 mg及びプラセボの微生物限度試験法のバリデーション報告書	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 ██████████	20██年██月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.A その他

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
3.2.A.3	—	ミラベグロンOCAS錠25 mg, 50 mg 添加剤	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料

3.3 参考文献

CTD No.	著者, 文献名, 発行年, 巻(号), 頁							
3.3-1	K Sako et al, Influence of physical factors in gastrointestinal tract on acetaminophen release from controlled-release tablets in fasted dogs, Int J Pharm, 1996, 137, 225-232							
3.3-2	K Sako et al, Relationship Between Gelation Rate of Controlled-release Acetaminophen Tablets Containing Polyethylene Oxide and Colonic Drug Release in Dogs, Pharm Res, 1996, 13(4), 594-598							
3.3-3	J Fix et al, Controlled-Release Oral Delivery Systems, ACS SYMPOSIUM SERIES 752 Controlled Drug Delivery, American Chemical Society, Washington DC, 2000, 14-24							

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.1-1	178-PH-044	Agonistic Activities of YM178 and Its Metabolites for Human β_1 -, β_2 - or β_3 -Adrenoceptors Expressed in CHO Cells	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-2	178-PH-051	Agonistic Activity of YM178 on Rat β_1 -, β_2 - or β_3 -Adrenoceptors Expressed in CHO Cells	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-3	178-PH-052	Agonistic Activity of YM178 on Dog β_1 -, β_2 - or β_3 -Adrenoceptors Expressed in CHO Cells	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.1-4	178-PH-053	Agonistic Activity of YM178 on Monkey β_1 -, β_2 - or β_3 -Adrenoceptors Expressed in CHO Cells	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-5	178-PH-005	178のヒト β アドレナリン受容体に対する結合実験	山之内製薬株式会社 創薬研究本部 薬理研究所 [redacted]他	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-6	178-PH-038	Affinity of YM178 to Various Receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-7	178-PH-049	Affinity of YM178 to α_{1A} -Adrenergic Receptor, Muscarinic M ₂ Receptor, Sodium Ion Channel Site 2, Dopamine Transporter, and Norepinephrine Transporter	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-8	178-PH-055	Effect of Mirabegron on Cyclic AMP Accumulation in Urinary Bladder Isolated from Rats	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-9	178-PH-029	ラット摘出膀胱平滑筋におけるYM178の弛緩作用	アステラス製薬株式会社 研究本部 開発薬理研究所 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-10	178-PH-057	Effects of β -Adrenoceptor Antagonists on Mirabegron-induced Relaxation in Isolated Strips of Rat Bladder Smooth Muscle	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.1-11	178-PH-035	Effect of YM178 on the Intravesical Pressure during Urine Storage Phase in Anesthetized Rats	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-12	178-PH-059	Effect of Mirabegron on Carbachol-Induced Intravesical Pressure Elevation in Anesthetized Dogs	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-13	178-PH-030	Effect of YM178 on rhythmic bladder contraction in anesthetized rats	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-14	178-PH-032	Effect of Intraduodenal YM178 on Rhythmic Bladder Contraction in Anesthetized Rats	Pharmacology Labs., Institute for Drug Discovery Research, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-15	178-PH-036	Effect of Intraduodenal YM178 after 2-week Repeated Oral Administration on Rhythmic Bladder Contraction in Anesthetized Rats	Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-16	178-PH-037	Effect of YM178 on Micturition Frequency and Functional Bladder Capacity in Water-loaded Cynomolgus Monkeys	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-17	178-PH-034	Effect of YM178 on Functional Bladder Capacity in Water-loaded Rats with Cerebral Infarction	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.1-17.1	178-PH-034	Effect of YM178 on Functional Bladder Capacity in Water-loaded Rats with Cerebral Infarction (2011年1月25日版)	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-18	178-PH-033	Effect of YM178 on Bladder Functions in Rats with Bladder Outlet Obstruction	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-19	178-PH-040	Affinity of YM-538852 Hydrochloride to Various Receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-20	178-PH-041	Affinity of YM-538853 Trifluoroacetate to Various Receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-21	178-PH-042	Affinity of YM-382984 to Various Receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-22	178-PH-045	Affinity of YM-538858 to Various Receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-23	178-PH-046	Affinity of YM-538859 to Various Receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.1-24	178-PH-048	Affinity of YM-554028 Formate to Various Receptors	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-25	178-PH-047	Affinity of YM-9636324 to Various Receptors	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-26	178-PH-043	Affinity of YM-208876 Hydrochloride to Various Receptors	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.3-1	178-PT-003	Safety pharmacology study of YM178 on the central nervous system in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-2	178-PT-002	YM178のhERG電流に対する作用	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-3	178-PT-006	Effects of YM178 metabolites M5 and M16 on the hERG current in HEK293 cells	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-4	178-PT-008	Effects of YM178 metabolites M11 and M12 on the hERG current in HEK293 cells	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-5	178-PT-012	Effects of YM178 metabolite M14 on the hERG current in HEK293 cells	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.3-6	178-PT-001	YM178のモルモット摘出乳頭筋標本の活動電位に対する作用	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-7	178-PT-007	Effects of YM178 metabolites M5 and M16 on action potentials in isolated guinea-pig papillary muscles	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-8	178-PT-009	Effects of YM178 metabolites M11 and M12 on action potentials in isolated guinea-pig papillary muscles	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-9	178-PT-013	Effects of YM178 metabolite M14 on action potentials in isolated guinea-pig papillary muscles	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-10	178-PT-004	Safety pharmacology study of YM178 on the central nervous, cardiovascular, and respiratory systems in monkeys	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-11	178-PT-011	Effects of YM178 and its five metabolites on four ion channels expressed in mammalian cells	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.3-12	178-PT-010	In vitro effects of isoproterenol and YM178 on QT, APD, Tp-e and arrhythmogenesis in the canine ventricular wedge preparation	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.3-13	178-PT-014	In vitro effects of YM178 metabolites, M5, M11, M12, M14 and M16 on QT, APD, Tp-e and arrhythmogenesis in the canine ventricular wedge preparation	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.3-14	178-PT-005	Effects of YM178 on the cardiovascular system in anesthetized rabbits	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.3-15	178-PH-019	YM178の一般薬理試験	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.1.3-16	178-PH-020	YM178の一般薬理試験(カニクイザルを用いた循環動態に及ぼす影響)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.1.3-17	178-PH-023	YM-182757およびYM178のイヌ心循環器系に及ぼす影響	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.1.3-18	178-PH-021	YM178の単相性活動電位に及ぼす影響	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.1.3-19	178-PH-022	YM178の覚醒犬の心循環器系に及ぼす影響に対するpropranololの作用	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.1.3-20	178-PH-054	Effect of Mirabegron on Heart Rate and Elucidation of Its Mechanism of Action in Anesthetized Dogs	Applied Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [REDACTED] et al.	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.3-21	178-PH-060	Measurement of Mirabegron Concentrations in Plasma after Intravenous Administration to Anesthetized Dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.1.3-22	178-PH-050	Effect of YM178 on Heart Rate and Examination of its Mechanism of Action in Anesthetized Rats	Pharmacology Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [redacted] et al.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.3-23	178-PT-015	Effects of YM178 on the hERG current in HEK293 cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.1-1	178-ME-033	HPLCによるマウス血漿中YM178濃度測定法バリデーション	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-2	178-ME-106	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 in mouse plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-3	178-ME-096	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M11, M12, M13, M14, and M15 in mouse plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-4	178-ME-098	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M5, M8, and M16 in mouse plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-5	178-ME-120	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M5 and M16 in mouse plasma	[redacted]	20[redacted]9年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.1-6	178-ME-004	HPLCによるラット血漿中YM178濃度測定法のバリデーション	山之内東京テクノビジネス株式会社 [REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	山之内東京テクノビジネス株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-7	178-ME-026	Validation study of an HPLC-UV method for determination of YM178 in rat plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-8	178-ME-047	Validation of the analytical method for the determination of YM178 in rat plasma by HPLC	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-9	178-ME-059	Validation of a method for the determination of YM178 in rat plasma by HPLC with UV detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-10	178-ME-093	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 in rat plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-11	178-ME-075	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M11, M12, M13, M14, and M15 in rat plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-12	178-ME-099	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M5, M8, and M16 in rat plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.1-13	178-ME-119	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M5 and M16 in rat plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-14	178-ME-011	ウサギ血漿中YM178濃度測定法バリデーション	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-15	178-ME-094	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 in rabbit plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-16	178-ME-097	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M11, M12, M13, M14, and M15 in rabbit plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-17	178-ME-100	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M5, M8, and M16 in rabbit plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-18	178-ME-121	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M5 and M16 in rabbit plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-19	178-ME-003	HPLCによるイヌ血漿中YM178濃度測定法のバリデーション	山之内東京テクノビジネス株式会社 [REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	山之内東京テクノビジネス株式会社	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.1-20	178-ME-019	HPLCによるサル血漿中YM178濃度測定法バリデーション	[REDACTED]	1999年1月～ 1999年12月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-21	178-ME-060	Validation of a method for the determination of YM178 in monkey plasma	[REDACTED]	2001年1月～ 2001年1月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-22	178-ME-095	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 in cynomolgus monkey plasma	[REDACTED]	2001年1月～ 2001年1月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-23	178-ME-076	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M11, M12, M13, M14, and M15 in cynomolgus monkey plasma	[REDACTED]	2001年1月～ 2001年1月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-24	178-ME-101	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M5, M8, and M16 in cynomolgus monkey plasma	[REDACTED]	2001年1月～ 2001年1月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.1-25	178-ME-122	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 metabolites M5 and M16 in cynomolgus monkey plasma	[REDACTED]	2001年1月～ 2001年1月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.2-1	178-ME-005	YM178のラットにおける単回投与体内動態試験	山之内製薬株式会社 開発研究本部 代謝研究所 ██████████	19██年██月～ 20██年██月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-2	178-ME-006	YM178のビーグル犬における単回投与体内動態試験	山之内製薬株式会社 開発研究本部 代謝研究所 ██████████	19██年██月～ 20██年██月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-3	178-ME-007	YM178のビーグル犬における反復経口投与体内動態 試験	山之内製薬株式会社 開発研究本部 代謝研究所 ██████████	19██年██月～ 20██年██月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-4	178-ME-008	YM178をビーグル犬に単回経口投与したときの食餌の 影響試験	山之内製薬株式会社 開発研究本部 代謝研究所 ██████████	19██年██月～ 20██年██月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-5	178-ME-022	¹⁴ C-YM178をalbino ratに単回経口投与した時の吸収、 分布、代謝および排泄	██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.2-6	178-ME-061	Pharmacokinetic study of YM178: - Concentrations in blood and plasma, urinary and fecal excretion, and tissue distribution in monkeys after a single oral administration of ¹⁴ C-YM178 -	██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.2-7	178-ME-064	Pharmacokinetic study of YM178: - Tissue distribution in rats after repeated oral administration of ¹⁴ C-YM178 -	██████████ ██████████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ ██████████	国内	—	評価資料

4.2.2.3 分布

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.3-1	178-ME-021	YM178のin vitro血漿タンパク結合率	山之内製薬株式会社 開発本部 代謝研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-2	178-ME-045	In vitro study for the transfer of YM178 into red blood cells	Drug Metabolism Labs., Institute for Drug Discovery Research, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.	国内	—	評価資料
4.2.2.3-3	178-ME-023	¹⁴ C-YM178をnon-albino ratに単回経口投与した時の体内分布	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.3-4	178-ME-065	Pharmacokinetic study of YM178: - Distribution of radioactivity in the eyeball and analysis of composition of radioactivity in the eyeball after a single oral administration of ¹⁴ C-YM178 to pigmented rats -	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.3-5	178-ME-091	Radioactivity in eyeballs after a single oral administration of ¹⁴ C-YM178 to pigmented rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.3-6	178-ME-062	Pharmacokinetic study of YM178: - Placental transfer in pregnant rats after a single oral administration of ¹⁴ C-YM178 -	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.4-1	178-ME-017	YM178の肝ミクロソームによる代謝速度の比較	山之内製薬株式会社 開発研究本部 代謝研究所 ██████████	19██年██月～ 20██年██月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-2	178-ME-020	YM178の肝ミクロソームにより生成する代謝物の種差 の検討	山之内製薬株式会社 開発本部 代謝研究所 ██████████	20██年██月～ 20██年██月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-3	178-ME-038	Species difference of metabolic rate of YM178 in plasma	Drug Metabolism Labs., Drug Development Division, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., ██████████	20██年██月～ 20██年██月	Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.	国内	—	評価資料
4.2.2.4-4	178-ME-018	YM178のラットin vivo代謝物の検索	山之内製薬株式会社 開発本部 代謝研究所 ██████████	19██年██月～ 20██年██月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-5	178-ME-051	Identification of YM178 metabolites purified from rats with synthetic authentic samples	Drug Metabolism Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., ██████████	20██年██月～ 20██年██月	Astellas Pharma Inc.	国内	—	評価資料
4.2.2.4-6	178-ME-052	Structural elucidation of unidentified YM178 metabolites in rats	Drug Metabolism Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., ██████████	20██年██月～ 20██年██月	Astellas Pharma Inc.	国内	—	評価資料
4.2.2.4-7	178-ME-083	Identification of YM178 metabolites in rats and humans with synthetic authentic samples	Drug Metabolism Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., ██████████	20██年██月～ 20██年██月	Astellas Pharma Inc.	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.4-8	178-ME-072	Metabolite profiles in the plasma after a single oral administration of ¹⁴ C-YM178 to mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.4-9	178-ME-056	Metabolic profiling in rats after a single oral administration of ¹⁴ C-YM178 (plasma profiling and urine and bile re-profiling)	Drug Metabolism Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Inc.	国内	—	評価資料
4.2.2.4-10	178-ME-066	Metabolite profiles in the plasma, urine, and feces after a single oral administration of ¹⁴ C-YM178 to monkeys	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.4-11	178-ME-102	Plasma concentrations of YM178 and its metabolites after a multiple oral administration of YM178 to mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.4-12	178-ME-124	Plasma concentrations of YM178 and its metabolite M16 after a multiple oral administration of YM178 to mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.4-13	178-ME-077	Plasma concentrations of YM178 and its metabolites after a multiple oral administration of YM178 to rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.2.4-14	178-ME-125	Plasma concentrations of YM178 and its metabolite M16 after a multiple oral administration of YM178 to rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.4-15	178-ME-103	Plasma concentrations of YM178 and its metabolites after a multiple oral administration of YM178 to rabbits		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.4-16	178-ME-126	Plasma concentrations of YM178 and its metabolite M16 after a multiple oral administration of YM178 to rabbits		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.4-17	178-ME-078	Plasma concentrations of YM178 and its metabolites after a multiple oral administration of YM178 to cynomolgus monkeys		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料

4.2.2.5 排泄

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.2.5-1	178-ME-063	Pharmacokinetic study of YM178: - Transfer into breast milk in lactating rats after a single oral administration of ¹⁴ C-YM178 -		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.1-1	178-TX-012	YM178のラットを用いた単回経口投与毒性試験		19 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.1-2	178-TX-017	YM178: Single dose oral toxicity study in dogs	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.2-1	178-TX-013	YM178のラットを用いた経口投与による2週間反復投与毒性試験および2週間回復性試験	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-2	178-TX-020	YM178のラットにおける13週間反復経口投与毒性試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-3	178-TX-025	YM178のラットにおける26週間反復経口投与毒性試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-4	178-TX-040	Electron microscopic examination of livers from a 26-week repeated oral dose toxicity study with YM178 in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-5	178-TX-044	Five-day dose range finding study for a 2-week intravenous dose toxicity study of YM178 in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.3.2-6	178-TX-035	Two-week intravenous dose toxicity study of YM178 in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-7	178-TX-018	YM178: 14 day oral toxicity study in dogs	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.2-8	178-TX-019	YM178をビーグル犬に経口投与した際の唾液腺毒性確認試験	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-9	178-TX-014	YM178のカニクイザルにおける2週間反復経口投与毒性試験	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-10	178-TX-021	YM178のカニクイザルにおける4週間回復試験を含む13週間反復経口投与毒性試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-11	178-TX-026	YM178のカニクイザルにおける52週間反復経口投与毒性試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-12	178-TX-033	Preliminary single intravenous toxicity study of YM178 in cynomolgus monkeys	アステラス製薬株式会社 安全性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.2-13	178-TX-034	A 2-week repeated intravenous dose toxicity study of YM178 in cynomolgus monkeys	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.3.1-1	178-TX-003	YM178: Reverse mutation in four Histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium and one Tryptophan-requiring strain of Escherichia coli	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-2	178-TX-007	YM178: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.3.2-1	178-TX-008	YM178: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.4.1-1	178-TX-028	YM178のマウスを用いた2週間反復強制経口投与による投与量設定試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.3.4.1-2	178-TX-029	YM178のマウスを用いた13週間反復強制経口投与によるがん原性試験の投与量設定試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.3.4.1-3	178-TX-041	Histopathological examination of "A 13-week oral gavage toxicity study of YM178 in mice (Dose range-finding study for carcinogenicity study)(Study No.:B-5035)"	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.3.4.1-4	178-TX-031	104 week oral gavage carcinogenicity study of YM178 in mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.4.1-5	178-TX-032	104-week oral gavage carcinogenicity study with YM178 in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.5.1-1	178-TX-039	YM178の雄ラットにおける授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.5.1-2	178-TX-015	YM178を雌ラットに経口投与した際の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	山之内製薬株式会社 開発研究本部 安全性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.5.2-1	178-TX-005	YM178のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験－投与量設定試験－	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.3.5.2-2	178-TX-022	YM178をラットに経口投与した際の胚・胎児発生に関する試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.5.2-3	178-TX-023	YM178の経口投与によりラット胎児に誘発された波状肋骨の回復性に関する試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.5.2-4	178-TX-004	YM178をウサギに経口投与した際の胚・胎児発生への影響に関する試験－投与量設定試験－	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
4.2.3.5.2-5	178-TX-016	YM178をウサギに経口投与した際の胚・胎児発生への影響に関する試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.5.2-6	178-TX-047	Investigational study for effects of the oral administration of YM178 on embryo-fetal development in rabbits: Effects of a beta 1-blocker	アステラス製薬株式会社 研究本部 安全性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	参考資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.5.2-7	178-TX-048	Investigational study for effects of the oral administration of YM178 on heart rate in rabbits	アステラス製薬株式会社 研究本部 安全性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.5.2-8	178-TX-056	Plasma concentrations of YM178 and its metabolites after a multiple oral administration of YM178 during non-pregnant and pregnant periods in female rabbits	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.5.3-1	178-TX-038	Study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function in rats treated orally with YM178	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.6-1	178-TX-001	YM178のウサギにおける急性皮膚刺激性試験	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.6-2	178-TX-002	YM178のウサギにおける眼粘膜刺激性試験	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.3.6-3	178-TX-036	Intravascular irritation study of YM178 in rabbits	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.7.1-1	178-TX-024	YM178のモルモットにおける皮膚感作性試験	[REDACTED]	200[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.7.1-2	178-TX-027	YM178のモルモットにおける皮膚感作性試験－ Buehler法による検討－		20 年 月～ 20 年 月		国内	－	評価資料

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.7.6-1	178-TX-046	A 2-week repeated dose oral toxicity study of YM178 (including 1% of YM-181687) in rats		20 年 月～ 20 年 月		国内	－	評価資料

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
4.2.3.7.7-1	178-TX-037	In vitro human blood hemolysis test of YM178 for injection		20 年 月～ 20 年 月		国内	－	評価資料
4.2.3.7.7-2	178-TX-049	YM178の尿蛋白測定に及ぼす影響	アステラス製薬株式会社 研究本部 安全性研究所	20 年 月～ 20 年 月	アステラス製薬 株式会社	国内	－	参考資料

4.3 参考文献

CTD No.	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
4.3-1	Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society NeuroUrol Urodyn 2002;21:167-78.
4.3-2	Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. Br J Pharmacol 2006;147:S80-7.
4.3-3	Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of $\alpha 1$ and β -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. J Urol 2003;170:649-53.

CTD No.	著者, 文献名, 発行年, 卷 (号), 頁
4.3-4	Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T, Hatano A, Takahashi K, Nomura S. Evidence for β 3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 1999;288:1367-73.
4.3-5	Woods M, Carson N, Norton NW, Sheldon JH, Argentieri TM. Evidence for β 3-adrenoceptor subtypes in relaxation agonist CL-316243 on experimental bladder hyperreflexia and detrusor instability in the rat. <i>J Urol</i> 2001;166:1142-7.
4.3-6	Takeda H, Yamazaki Y, Igawa Y, Kaidoh K, Akahane S, Miyata H, Nishizawa O, Akahane M, Andersson KE. Effects of β 3-adrenoceptor stimulation on prostaglandin E2-induced bladder hyperactivity and on the cardiovascular system in conscious rats. <i>Neurourol Urodyn</i> 2002;21:558-65.
4.3-7	Horinouchi T, Koike K. Functional identification of β 3-adrenoceptors in the guinea-pig ileum using the non-selective β -adrenoceptor antagonist (\pm)-bupranolol. <i>J Auton Pharmacol</i> 2000;20:253-8.
4.3-8	Ings RMJ. The melanin binding of drugs and its implications. <i>Drug Metab Rev</i> 1984;15:1183-212.
4.3-9	Shen YT, Cervoni P, Claus T, Vatner SF. Differences in β 3-adrenergic receptor cardiovascular regulation in conscious primates, rats and dogs. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 1996;278:1435-43.
4.3-10	Sandusky GE, Means JR, Todd GC. Comparative cardiovascular toxicity in dogs given inotropic agents by continuous intravenous infusion. <i>Toxicologic Pathology</i> 1990;18:268-78.
4.3-11	Yamazaki N, Monma Y. A study on the renal action of β 1- and β 2-adrenoceptor in rats. <i>Folia Pharmacol Japon</i> 1986;88:271-7.
4.3-12	Abe K, Inoue H, Yokota Y. Effects of the selective β 2-adrenergic agonists, procaterole and terbutaline, on protein secretion by rat submandibular glands. <i>J Dent Res</i> 1985;64:886-90.
4.3-13	Friedman ZY, Lowe M, Selinger Z. β -adrenergic receptors stimulated peroxidase secretion from rat lacrimal gland. <i>Biochimica et Biophysica Acta</i> 1981;675:40-5.
4.3-14	Ursino MG, Vasina V, Raschi E, Crema F, Ponti F. The β 3-adrenoceptor as a therapeutic target: Current perspectives. <i>Pharmacol Res</i> 2009;59:221-34.
4.3-15	Sterz H, Sponer G, Neubert P. A postulated mechanism of beta-sympathomimetic induction of rib and limb anomalies in rat fetuses. <i>Teratology</i> 1985;31:401-12.
4.3-16	Sato T. Reproduction study of formoterol fumarate (BD40A) (1): Teratological study in rats. <i>OyoYakuri</i> 1984;27:239-49.

CTD No.	著者, 文献名, 発行年, 巻(号), 頁
4.3-17	Morita T, Iizuka H, Iwata T, Kondo S. Function and distribution of β_3 -adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. J Smooth Muscle Res 2000;36:21-32.
4.3-18	Takasu T, Ukai M, Sato S, Matsui T, Nagase I, Maruyama T, Sasamata M, Miyata K, Uchida H, Yamaguchi O. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-{2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl} acetanilide (YM178), a novel selective β_3 -adrenoceptor agonist, on bladder function. J Pharmacol Exp Ther 2007;321:642-7.
4.3-19	Ishiura Y. Experimental study of voiding dysfunction induced by cerebral infarction in rats. Jpn J Urol 1996;87:1221-30.
4.3-20	Takeda H, Yamazaki Y, Akahane M, Akahane S, Miyata H, Igawa Y, Nishizawa O. Characterization of β -adrenoceptor subtype in bladder smooth muscle in cynomolgus monkey. Jpn J Pharmacol 2002;88:108-13.
4.3-21	Yamazaki Y, Takeda H, Akahane M, Igawa Y, Nishizawa O, Ajisawa Y. Species differences in the distribution of β -adrenoceptor subtypes in bladder smooth muscle. Br J Pharmacol 1998;124:593-9.
4.3-22	Emorine L, Blin N, Strosberg AD. The human β_3 -adrenoceptor: the search for a physiological function. Trends in Pharmacol Sci 1994;15:3-7.
4.3-23	Streng T, Hedlund P, Talo A, Andersson KE, Gillespie JI. Phasic non-micturition contractions in the bladder of the anaesthetized and awake rat. BJU Int 2006;97:1094-101.
4.3-24	Kahn DS, Rona G and Chappel CI. Isoproterenol-induced cardiac necrosis, Ann. N.Y. Acad. Sci 1969;256:285-93.
4.3-25	Ida H. Pharmacology of formoterol, (α RS)-3-formamido-4-hydroxy- α -[[[(α RS)-p-methoxy- α -methylphenethyl] amino] methyl] benzylalcohol fumarate dihydrate (BD40A). OyoYakuri 1981;21:201-10.

第5部 臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	評価資料

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.1-1	178-CL-033	A single dose, open label, randomized, two-period crossover study in healthy male subjects to assess the absolute bioavailability of YM178 OCAS-M formulation	Astellas Pharma Europe R&D (Successor in interest to Yamanouchi Europe B.V.)	2011年1月～ 2011年12月	Astellas Pharma Europe R&D (Successor in interest to Yamanouchi Europe B.V.)	海外	—	評価資料
5.3.1.1-2	178-CL-064	Pharmacokinetic Study of YM178 - A Pharmacokinetic Study in Healthy Male Volunteers to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of YM178-	アステラス製薬株式会社	2009年1月～ 2009年12月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
5.3.1.1-3	178-CL-078	Pharmacokinetic Study of YM178 - A Pharmacokinetic Study in Healthy Nonelderly Male and Female Volunteers to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of YM178 -	アステラス製薬株式会社	2009年7月～ 2009年9月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
5.3.1.1-4	178-CL-041	A Phase 1, Open-label, Randomized, Single Oral Dose, Three-Way Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Mirabegron	Astellas Pharma Global Development, Inc. (Formerly Astellas Pharma US, Inc.)	2009年5月～ 2009年7月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (Formerly Astellas Pharma US, Inc.)	海外	—	評価資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.2-1	178-CL-030	An exploratory open label, three-way crossover study to compare the pharmacokinetic profiles of three different YM178 modified release (OCAS) formulations under fasted and fed conditions with YM178 immediate release (IR) formulation under fasted conditions in healthy subjects	Astellas Pharma Europe B.V. (Successor in interest to Yamanouchi Europe B.V.)	20 年 月 ~ 20 年 月	Astellas Pharma Europe B.V. (Successor in interest to Yamanouchi Europe B.V.)	海外	—	評価資料
5.3.1.2-2	PDR060146	A178 P-I及びP-IIb用OCAS錠の溶出挙動類似性を判定するための溶出試験	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
5.3.1.2-3	PAA100188	YM178 OCAS錠 25mg 臨床第二相試験用製剤及び製造販売用製剤間における溶出類似性を判定するための溶出試験		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
5.3.1.2-4	PAA100189	YM178 OCAS錠 25mg及び50mg 製造販売用製剤間における溶出類似性を判定するための溶出試験		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.3-1	178-CL-076	A Phase 1, Open-label, Randomized, Parallel Dose Group Study to Assess the Pharmacokinetics of Mirabegron OCAS Formulations with Different Release Rates Versus IV Infusion in Healthy Volunteers	Astellas Pharma Global Development, Inc. (Formerly Astellas Pharma US, Inc.)	2009年 月 ~ 2009年7月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (Formerly Astellas Pharma US, Inc.)	海外	—	評価資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.4-1	178-ME-010	Validation of a high performance liquid chromatographic analysis for the determination of YM178 in human plasma	Bioanalysis & Drug Metabolism Section of the Biological R&D Department, Yamanouchi Europe B.V., [REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-2	178-ME-012	Validation of a high performance liquid chromatographic analysis for the determination of YM178 in human urine	Bioanalysis & Drug Metabolism Section of the Biological R&D Department, Yamanouchi Europe B.V., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-3	178-ME-035	Validation of a LC-MS/MS method for the determination of YM178 in heparinized human plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-4	178-ME-048	Bioanalytical method validation for the determination of YM178 in human plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-5	178-ME-049	Bioanalytical method validation for the determination of YM178 in human urine	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-6	178-ME-053	Partial validation for the determination of YM178 in human plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-7	178-ME-058	Validation of a LC-MS/MS method for the determination of YM178 in human heparin plasma containing sodium fluoride	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.4-8	178-ME-069	Validation of a high sensitivity LC/MS/MS method for the determination of YM178 in human plasma		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-9	178-ME-073	Validation of an analytical method for the determination of YM178 metabolites M11 (RB-3), M12 (RB-6), M13 (RB-9), M14 (RB-11) and M15 (H1) in human heparin plasma containing sodium fluoride using LC-MS/MS	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20 年 月 ~ 20 年 月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-10	178-ME-084	Validation of a high sensitivity analytical method for the determination of YM178 in human heparin plasma containing sodium fluoride using LC-MS/MS	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20 年 月 ~ 20 年 月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-11	178-ME-085	Validation of an analytical method for the determination of YM178 in human plasma using LC-MS/MS	[REDACTED]	20 年 月 ~ 20 年 月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-12	178-ME-089	Validation of an analytical method for the determination of YM178 metabolites M5, M8 and M16 in human heparin plasma containing sodium fluoride using LC-MS/MS	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20 年 月 ~ 20 年 月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-13	178-ME-090	Validation of an analytical method for the determination of the fraction YM178 unbound in human NaF/heparin plasma using ultrafiltration and LC-MS/MS	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20 年 月 ~ 20 年 月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.4-14	178-ME-104	Validation of an analytical method for the determination of YM178 metabolites M11, M12, M13, M14 and M15 in human urine using LC-MS/MS	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-15	178-ME-105	Validation of an analytical method for the determination of YM178 metabolites M5, M8 and M16 in human urine using LC-MS/MS	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-16	178-ME-107	Validation of an analytical method for the determination of YM178 in human urine	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-17	178-ME-111	Validation of an analytical method for the determination of YM178 metabolites M5 and M16 in human urine using LC-MS/MS	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-18	178-ME-112	Validation of an analytical method for the determination of YM178 metabolite M8 in human urine using LC-MS/MS	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-19	178-ME-115	Partial validation of an LC-MS/MS method for the determination of YM178 in human urine	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-20	178-ME-117	Validation of an analytical method for the determination of YM178 metabolites M5 and M16 in human heparin plasma containing sodium fluoride using LC-MS/MS	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.1.4-21	178-ME-118	Validation of an analytical method for the determination of YM178 metabolite M8 in human heparin plasma containing sodium fluoride using LC-MS/MS	Exploratory Development Department Section Bioanalysis, Astellas Pharma Europe B.V., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-22	PAA100268	P-IIb用YM178OCAS錠200 mgの溶出試験法(試験液: 0.1N HCl)の溶出試験法のバリデーション	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 治験薬品質管理グループ [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
5.3.1.4-23	PAA100267	P-IIb用YM178OCAS錠200 mgの溶出試験法(試験液: pH4.5酢酸緩衝液)の溶出試験法のバリデーション	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 治験薬品質管理グループ [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
5.3.1.4-24	PAR060026	YM178徐放錠200 mg 溶出試験法の分析法バリデー ション	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 治験薬品質管理グループ [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料
5.3.1.4-25	PAA100187	製造販売用YM178 OCAS錠 25mg 各種試験液にお ける溶出性バリデーション	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.1.4-26	PAA100186	製造販売用YM178 OCAS錠 50mg 各種試験液にお ける溶出性バリデーション	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.2.1-1	178-ME-044	Estimation of the major human plasma binding protein for YM178	Drug Metabolism Labs, Drug Development Division, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.	国内	—	評価資料
5.3.2.1-2	178-ME-128	In vitro plasma protein binding of YM178 metabolites M5 and M16 in humans	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.2.2-1	178-ME-002	Identification of the human liver cytochrome P450 isoenzymes involved in the metabolism of YM178	Bioanalysis & Drug Metabolism Section of the Biological R&D Department, Yamanouchi Europe B.V., [REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.2.2-2	178-ME-009	Evaluation of the potential of YM178 to inhibit the major human liver cytochrome P450 isoenzymes	Bioanalysis & Drug Metabolism Section of the Biological R&D Department, Yamanouchi Europe B.V., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.2.2-3	178-ME-015	Cytochrome P450 drug interaction studies with YM178 using human liver microsomes Phase 1: model substrates and inhibitors	Bioanalysis & Drug Metabolism Section of the Biological Development Department, Yamanouchi Europe B.V., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.2.2-4	178-ME-024	ヒト肝ミクロソームを用いたYM178とスルホニル尿素系 血糖降下剤とのin vitro薬物代謝相互作用試験	山之内製薬株式会社 開発本部 代謝研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-5	178-ME-068	In vitro evaluation of YM178 as an inhibitor of human cytochrome P450 enzymes using human liver microsomes	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.2-6	178-ME-074	In vitro evaluation of YM178 as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.2.3-1	178-ME-041	¹⁴ C-YM178をヒトに経口投与したときの生体内異性体 変換の検討	山之内製薬株式会社 創薬研究本部 代謝研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	山之内製薬株 式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.3-2	178-ME-046	Identification and characterization of metabolites in urine and plasma after a single oral administration of ¹⁴ C-YM178 to humans	Drug Metabolism Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Inc.	国内	—	評価資料
5.3.2.3-3	178-ME-055	Structural elucidation of unidentified YM178 metabolites in humans	Drug Metabolism Research Labs., Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Inc.	国内	—	評価資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.2.3-4	178-ME-034	Identification of YM178 metabolites in human plasma	Drug Metabolism Labs, Drug Development Division, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.	国内	—	評価資料
5.3.2.3-5	178-ME-079	Characterization of the human esterases involved in the metabolism of YM178	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted]	国内	—	評価資料
5.3.2.3-6	178-ME-031	In vitro transport of YM178 across monolayers of differentiated Caco-2 cells	Drug Metabolism Section of Biological Development Department, Yamanouchi Europe B.V., [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.2.3-7	178-ME-032	In vitro inhibition of P-glycoprotein (MDR1)-mediated transport by YM178	Drug Metabolism Section of Biological Development Department, Yamanouchi Europe B.V., [Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.2.3-8	178-ME-092	In vitro evaluation of hOCT1-, hOCT2-, and hOCT3-mediated transport of YM178	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted]	国内	—	評価資料
5.3.2.3-9	178-ME-086	In vitro evaluation of YM178 as an inhibitor of hOCT1- and hOCT2-mediated drug transport	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted]	国内	—	評価資料
5.3.2.3-10	178-ME-109	Characterization of YM178 uptake into human cryopreserved hepatocytes	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月～ 20[Redacted]年[Redacted]月	[Redacted]	国内	—	評価資料

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.3.1-1	178-CL-034	YM178 第 I 相試験 –YM178徐放錠の単回及び反復経口投与試験–	アステラス製薬株式会社	20[]年[]月～ 20[]年[]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.3.1-2	178-CL-066	Pharmacokinetic Study of YM178 – A Pharmacokinetic Study in Healthy Male Volunteers to Investigate the Dose-Proportionality of the Pharmacokinetics of YM178 –	アステラス製薬株式会社	20[]年[]月～ 20[]年[]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.3.1-3	178-CL-001	A phase I study in healthy male volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of escalating single doses of YM178 and to explore the effect of food on the pharmacokinetics of YM178	Yamanouchi Europe B.V.	20[]年[]月～ 20[]年[]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.3.1-4	178-CL-002	A double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-escalating study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses of YM178 in healthy male volunteers	Yamanouchi Europe B.V.	20[]年[]月～ 20[]年[]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.3.1-5	178-CL-007	An open-label study to evaluate the pharmacokinetics of YM178 after single oral administration of ¹⁴ C-labeled YM178 in healthy male volunteers	Yamanouchi Europe B.V.	20[]年[]月～ 20[]年[]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.3.1-6	178-ME-039	Metabolic fingerprinting and quantitative analysis of metabolites in plasma, urine, and feces after a single oral administration of ¹⁴ C-YM178 to humans	Drug Metabolism Research Labs., Institute for Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., []	20[]年[]月～ 20[]年[]月	Astellas Pharma Inc.	国内	—	評価資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.3.1-7	178-CL-031	Double-blind, randomized, placebo-controlled, exploratory study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of multiple doses of YM178 OCAS-M in healthy young male and female subjects and healthy elderly male and female subjects	Astellas Pharma Europe B.V. (Successor in interest to Yamanouchi Europe / Fujisawa GmbH)	2011年1月～ 2011年12月	Astellas Pharma Europe B.V. (Successor in interest to Yamanouchi Europe / Fujisawa GmbH)	海外	—	評価資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.3.3-1	178-CL-072	An Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Mirabegron and its Metabolites in Healthy Young and Elderly Male and Female Subjects	Astellas Pharma Europe B.V.	2009年11月～ 2009年11月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.3.3-2	178-CL-038	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Parallel-Group Study to Assess the Effect of Mild, Moderate and Severe Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Mirabegron (YM178)	Astellas Pharma Global Development, Inc. (Formerly Astellas Pharma US, Inc.)	2008年9月～ 2009年9月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (Formerly Astellas Pharma US, Inc.)	海外	—	評価資料
5.3.3.3-3	178-CL-039	An Open Label Single Dose Study to Investigate the Effect of Mild and Moderate Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Mirabegron (YM178) Compared with Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe B.V.	2011年1月～ 2011年12月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.3.4-1	178-CL-036	A Phase 1, Open-Label, Two-Period, One-Sequence Crossover Study to Assess Pharmacokinetic Interaction of Multiple Dose Ketoconazole on Single Dose YM178 Oral Controlled Absorption System (OCAS) in Healthy Male and Female Adult Volunteers	Astellas Pharma US, Inc.	2008年11月～ 2009年11月	Astellas Pharma US, Inc.	海外	—	評価資料
5.3.3.4-2	178-CL-070	A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Repeat Doses of Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of Mirabegron (YM178)	Astellas Pharma Global Development, Inc. (Formerly Astellas Pharma US, Inc.)	2008年10月～ 2008年11月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (Formerly Astellas Pharma US, Inc.)	海外	—	評価資料
5.3.3.4-3	178-CL-040	An Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of YM178 on the Pharmacokinetics of Warfarin in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe B.V.	2008年11月～ 2009年11月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.3.4-4	178-CL-005	An open label, one-sequence, parallel study to compare the single dose pharmacokinetics of YM178 in healthy poor or extensive metabolizers for CYP2D6 and to assess the effect of multiple doses of YM178 on the metabolism of the model substrate metoprolol	Yamanouchi Europe B.V.	2008年11月～ 2009年11月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.3.4-5	178-CL-058	An open-label, one-sequence crossover study to evaluate the effect of multiple doses YM178 on the pharmacokinetics of the CYP2D6 substrate desipramine in healthy subjects	Astellas Pharma Europe B.V.	2008年11月～ 2009年11月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.3.4-6	178-CL-059	An open-label, one-sequence crossover study to evaluate the effect of multiple doses of YM178 on the pharmacokinetics of digoxin in healthy subjects	Astellas Pharma Europe B.V.	2008年11月～ 2009年11月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.3.4-7	178-CL-006	A one-sequence crossover study in healthy subjects to evaluate the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety interaction of YM178 and metformin	Yamanouchi Europe B.V.	20[]年[]月～ 20[]年[]月	Yamanouchi Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.3.4-8	178-CL-068	A Double-blind Two-sequence Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of YM178 on the Pharmacokinetics (PK) of an Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel Containing Combined Oral Contraceptive (COC).	Astellas Pharma Europe B.V.	2008年10月～ 2009年3月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.4.1-1	178-CL-037	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of Repeat Oral Doses of YM178 on Cardiac Repolarization in Healthy Male and Female Adult Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc. (Formerly Astellas Pharma US, Inc.)	20[]年[]月～ 20[]年[]月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (Formerly Astellas Pharma US, Inc.)	海外	—	評価資料
5.3.4.1-2	178-CL-077	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled, Parallel Crossover Study to Evaluate the Effect of Repeat Oral Doses of Mirabegron on Cardiac Repolarization in Healthy Male and Female Adult Subjects (Topline Report)	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2010年3月～ 2010年11月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	—	参考資料

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.4.2-1	178-CL-060	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multi-center Study to Evaluate the Urodynamics and Safety of YM178 in Male Subjects with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and Bladder Outlet Obstruction (BOO)	Astellas Pharma Global Development, Inc. (formerly Astellas Pharma US, Inc.)	2006年12月～ 2008年8月	Astellas Pharma Global Development, Inc. (formerly Astellas Pharma US, Inc.)	海外	—	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5.1-1	178-CL-045	YM178 第II相試験 - 過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験-	アステラス製薬株式会社	2007年9月～ 2008年11月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.5.1-2	178-CL-048	YM178 第III相試験 - 過活動膀胱患者を対象とした二重盲検群間比較試験 -	アステラス製薬株式会社	2009年7月～ 2010年11月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.5.1-3	178-CL-046	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Mirabegron in Subjects with Symptoms of Overactive Bladder	Astellas Pharma EuropeB.V.	2008年4月～ 2009年3月	Astellas Pharma EuropeB.V.	海外	—	参考資料
5.3.5.1-4	178-CL-047	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Mirabegron in Subjects with Symptoms of Overactive Bladder	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2008年11月～ 2009年4月	Astellas Pharma Global Development, Inc.	海外	—	参考資料
5.3.5.1-5	178-CL-044	A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multi-Center Dose Ranging Study with the Beta-3 Agonist YM178 in Patients with Symptomatic Overactive Bladder	Astellas Pharma EuropeB.V.	2007年11月～ 2007年3月	Astellas Pharma EuropeB.V.	海外	—	参考資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5.1-6	178-CL-049	A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Active Controlled, Multi-center Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of the Beta-3 Agonist Mirabegron (YM178) 50 mg qd and 100 mg qd in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder	Astellas Pharma EuropeB.V.	2008年4月～ 2010年5月	Astellas Pharma Global Development	海外	—	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5.2-1	178-CL-051	YM178 長期投与試験 - 過活動膀胱患者を対象としたYM178の長期投与試験 -	アステラス製薬株式会社	2008年12月～ 2010年3月	アステラス製薬 株式会社	国内	—	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5.3-1	178-PK-001	YM178第I相試験(178-CL-034)及びYM178第II相試験(178-CL-045)を併合した母集団薬物動態解析	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
5.3.5.3-2	178-CL-CTD	YM178 CTD解析報告書	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
5.3.5.3-3	178-CL-CTD	YM178 CTD解析報告書(再解析1)	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
5.3.5.3-4	178-CL-CTD	YM178 CTD解析報告書(再解析2)	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.7-1	178-CL-045	患者データ一覧表及び症例記録 (第II相試験 [試験番号178-CL-045])	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
5.3.7-2	178-CL-048	患者データ一覧表及び症例記録 (第III相試験 [試験番号178-CL-048])	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料

CTD No.	試験番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内、海外)	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.7-3	178-CL-051	患者データ一覧表及び症例記録 (長期投与試験 [試験番号178-CL-051])	アステラス製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料

5.4 参考文献

CTD No.	著者, 文献名, 発行年, 巻(号), 頁
5.4-1	Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. <i>Nuerourol Urodynam</i> . 2002;21:167-78.
5.4-2	本間之夫, 西沢理, 山口脩. 下部尿路機能に関する用語基準: 国際禁制学会標準化部門報告. <i>日本排尿機能学会誌</i> . 2003;14:278-89.
5.4-3	本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林邦彦, 排尿に関する疫学的研究委員会. 排尿に関する疫学的研究. <i>日本排尿機能学会誌</i> . 2003;14(2):266-77.
5.4-4	Bartoli S, Aguzzi G, Tarricone R. Impact on quality of life of urinary incontinence and overactive bladder: a systematic literature review. <i>Urology</i> . 2010 Mar;75(3):491-500.
5.4-5	Yarker YE, Goa KL, Fitton A, Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. <i>Drugs Aging</i> . 1995;6:243-62.
5.4-6	藤村哲也, 本間之夫. ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法. <i>泌尿器外科</i> . 2009;22(12):1493-7.
5.4-7	山口脩. β_3 受容体作動薬. <i>泌尿器外科</i> . 2009;22(12):1487-92.
5.4-8	Yamaguchi O. Beta3-adrenoceptors in human detrusor muscle. <i>Urology</i> . 2002;59(Suppl 1):25-9.
5.4-9	Nergardh A, Boréus LO, Naglo AS. Characterization of the adrenergic beta-receptor in the urinary bladder of man and cat. <i>Acta Pharmacol Toxicol</i> . 1977;40:14-21.
5.4-10	Yamazaki Y, Takeda H, Akahane M, Igawa Y, Nishizawa O, Ajisawa Y. Species differences in the distribution of β -adrenoceptor subtypes in bladder smooth muscle. <i>Br J Pharmacol</i> . 1998; 124: 593-9.
5.4-11	Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T, et al. Evidence for β_3 -adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: Analysis by molecular biological and pharmacological methods. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 1999;288:1367-73.

CTD No.	著者, 文献名, 発行年, 巻 (号), 頁
5.4-12	Woods M, Carson N, Norton NW, Sheldon JH, Argentieri TM. Efficacy of the β 3-adrenergic receptor agonist CL-316243 on experimental bladder hyperreflexia and detrusor instability in the rat. J Urol. 2001; 166: 1142-7.
5.4-13	Takeda H, Yamazaki Y, Igawa Y, Kaidoh K, Akahane S, Miyata H, et al. Effects of β 3-adrenoceptor stimulation on prostaglandin E2-induced bladder hyperactivity and on the cardiovascular system in conscious rats. Neurorol Urodyn. 2002;21:558-65.
5.4-14	平成21年度高齢化の状況及び高齢社会対策の実施状況. 平成22年版高齢社会白書. 2010;1(1):2-6.
5.4-15	Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol. 2003;20:327-36.
5.4-16	Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int. 2001;87:760-6.
5.4-17	Chen GD, Lin TL, Hu SW, Chen YC, Lin LY. Prevalence and correlation of urinary incontinence and overactive bladder in Taiwanese women. Neurorol Urodyn. 2003;22:109-17.
5.4-18	Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2010;6(2):158-94.
5.4-19	Resident population estimates of the United States by age and sex. US Bureau of the Census, Population Estimates Program. 2000.
5.4-20	Current estimates from the National Health Interview Survey. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat. 1999;10(200).
5.4-21	Osteoporosis Overview. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. 2009.
5.4-22	Jamis-Dow CA, Pearl ML, Watkins PB, Blake DS, Klecker RW, Collins JM. Predicting drug interactions in vivo from experiments in vitro. Human studies with paclitaxel and ketoconazole. Am J Clin Oncol. 1997;20:592-9.
5.4-23	Daneshmend TK, Warnock DW. Clinical pharmacokinetics of ketoconazole. Clin Pharmacokinet. 1988;14:13-34.
5.4-24	Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. N Engl J Med. 1995;333:1528-33.
5.4-25	Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F. Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clin Pharmacokinet. 1997;32:194-209.

CTD No.	著者, 文献名, 発行年, 巻(号), 頁
5.4-26	デトールシールカプセル医薬品インタビューフォーム. ファイザー株式会社;2008年7月(改訂第4版).
5.4-27	Nabi G, Cody JD, Ellis G, Hay-Smith J, Herbison GP. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Rev. 2006, Issue 4. Art. No.: CD003781.
5.4-28	Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2008;54:543-62.
5.4-29	Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. Eur Urol. 2008;54:740-63.
5.4-30	平成18年6月28日付薬食審査発第0628001号「過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について.
5.4-31	Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104:1374-9.
5.4-32	本間之夫, 後藤百万, 安藤高志, 福原俊一. 尿失禁QOL質問票の日本語版の作成. 日本神経因性膀胱学会誌. 1999;10:225-36.
5.4-33	Colli E, Parazzini F, Olivieri L, Cipriani S, Bertozzi R, Meschia M et al. Number of daytime micturitions and volume voided per micturition in the evaluation of efficacy of drugs for overactive bladder: findings from randomized clinical trials. Eur Urol. 2007;52:525-30.
5.4-34	MedDRA [®] データ検索及び提示:考慮事項 Release 2.1 MedDRAバージョン12.1対応 (Oct. 1, 2009).
5.4-35	Costagliola C, dell'Omo R, Romano MR, Rinaldi M, Zeppa L, Parmeggiani F. Pharmacotherapy of intraocular pressure: part I. Parasympathomimetic, sympathomimetic and sympatholytics. Expert Opin Pharmacother. 2009;10:2663-77.
5.4-36	Fuder H. Functional consequences of prejunctional receptor activation or blockade in the iris. J Ocul Pharmacol. 1994;10:109-23.
5.4-37	Yoshitomi T, Ito Y, Inomata H. Adrenergic excitatory and cholinergic inhibitory innervations in the human iris dilator. Exp Eye Res. 1985;40:453-9.
5.4-38	Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Hofman A, Jong PTVM. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population. Ophthalmol. 2005;112:1487-93.
5.4-39	Darkeh AK, Silverberg MA. Glaucoma, acute angle-closure. eMedicine. 2010.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

3.2.A.1 製造施設及び設備

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

3.2.R 各極の要求資料

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書