

## 2.6.1 緒言

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 $\beta$ 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。膀胱内に貯留された尿を排出する排尿期においては、膀胱における神経支配は副交感神経が優位となり、骨盤神経終末より放出されるアセチルコリンが膀胱平滑筋に存在するムスカリン $M_3$ 受容体を刺激することで膀胱を収縮させる。それと同時に、膀胱平滑筋に存在するムスカリン $M_2$ 受容体を刺激することで膀胱の弛緩が抑制される。

過活動膀胱とは、尿意切迫感を必須とした症状症候群であり [1]、頻尿や切迫性尿失禁を伴い、患者の日常生活に様々な支障をきたす。現在、過活動膀胱の標準治療薬としてムスカリン受容体拮抗薬が使用されているが、ムスカリン受容体拮抗薬は、その作用機序から排尿時の膀胱収縮力を抑制し、排尿機能を悪化させる懸念を有する。加えて、唾液分泌、腸管収縮及び毛様体筋収縮もムスカリン $M_3$ 受容体を介して調節されていることから、ムスカリン受容体拮抗薬は口内乾燥、便秘、霧視等の副作用を発現することが知られている [2]。

ヒト膀胱平滑筋において、交感神経支配による膀胱弛緩反応には $\beta$ アドレナリン受容体が関与するが、その $\beta$ アドレナリン受容体は、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 及び $\beta_3$ アドレナリン受容体の三つのサブタイプに分類される。これまでに、ヒト膀胱平滑筋に発現する $\beta$ アドレナリン受容体は、そのほとんどが $\beta_3$ アドレナリン受容体であることが遺伝子レベルにおいて確認されており [3]、機能的な弛緩反応においても $\beta_3$ アドレナリン受容体が重要な役割を担っていることが確認されている [4]。また、 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬が過活動膀胱モデルにおいて膀胱容量増大作用を示し [5]、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 [6] ことが報告されている。したがって、 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬は既存薬とは異なる新たな作用機序を有し、さらに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過活動膀胱治療薬になり得るとして期待されている。

ミラベグロンは、アステラス製薬株式会社において創製された選択的 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬であり、過活動膀胱を適応症として本邦を始め、米国、欧州諸国及びアジア諸国において臨床開発中である。

今回の申請にあたり、本薬の薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特性を明らかにする目的で各種試験を実施した。

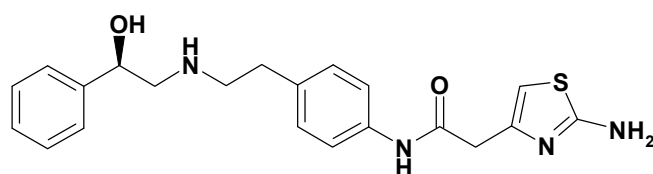


図 2.6.1-1 ミラベグロンの構造式

### 参考文献

- 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.
- 2 Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol* 2006;147:S80-7.
- 3 Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of  $\alpha_1$  and  $\beta$ -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol* 2003;170:649-53.
- 4 Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T, Hatano A, Takahashi K, Nomura S. Evidence for  $\beta_3$ -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.
- 5 Woods M, Carson N, Norton NW, Sheldon JH, Argentieri TM. Efficacy of the  $\beta_3$ -adrenergic receptor agonist CL-316243 on experimental bladder hyperreflexia and detrusor instability in the rat. *J Urol* 2001;166:1142-7.
- 6 Takeda H, Yamazaki Y, Igawa Y, Kaidoh K, Akahane S, Miyata H, Nishizawa O, Akahane M, Andersson KE. Effects of  $\beta_3$ -adrenoceptor stimulation on prostaglandin  $E_2$ -induced bladder hyperactivity and on the cardiovascular system in conscious rats. *Neurourol Urodyn* 2002;21:558-65.