

目次

2.7.4	臨床的安全性	3
2.7.4.1	医薬品への曝露	4
2.7.4.1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	4
2.7.4.1.1.1	安全性評価に用いた臨床試験	4
2.7.4.1.1.2	臨床的安全性の解析対象集団	5
2.7.4.1.1.3	臨床的安全性の評価方法	6
2.7.4.1.2	全般的な曝露状況	10
2.7.4.1.2.1	OAB 患者を対象とした国内臨床試験における曝露状況	10
2.7.4.1.2.2	第Ⅰ相試験及び薬物動態試験（評価資料）における曝露状況	11
2.7.4.1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	12
2.7.4.2	有害事象	14
2.7.4.2.1	有害事象の解析	14
2.7.4.2.1.1	比較的良好にみられる有害事象	14
2.7.4.2.1.2	死亡	23
2.7.4.2.1.3	その他の重篤な有害事象	25
2.7.4.2.1.4	その他の重要な有害事象	30
2.7.4.2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	34
2.7.4.2.2	個別有害事象の文章による説明	36
2.7.4.3	臨床検査値の評価	36
2.7.4.3.1	臨床検査値の推移	36
2.7.4.3.2	重要な臨床検査値異常	45
2.7.4.4	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	46
2.7.4.4.1	バイタルサイン	46
2.7.4.4.2	12 誘導心電図	56
2.7.4.4.3	QTc の評価	56
2.7.4.4.3.1	QTc 間隔を評価した臨床試験	56
2.7.4.4.3.2	QTc 延長に関連する有害事象	61
2.7.4.4.3.3	QTc 延長に関する結論・考察	63
2.7.4.4.4	残尿量	64

2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	64
2.7.4.5.1	内因性要因	64
2.7.4.5.1.1	性別, 年齢, 体重	64
2.7.4.5.1.2	腎機能, 肝機能	65
2.7.4.5.2	外因性要因	66
2.7.4.5.3	薬物相互作用	67
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	67
2.7.4.5.5	過量投与	67
2.7.4.5.6	薬物乱用	67
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	67
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	67
2.7.4.5.9	第Ⅰ相試験及び薬物動態試験（評価資料）における安全性	70
2.7.4.5.9.1	国内試験	70
2.7.4.5.9.2	海外試験	72
2.7.4.6	市販後データ	83
2.7.4.7	付録	84

2.7.4 臨床的安全性

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ALP	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ (GPT (glutamic pyruvic transaminase : グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ))
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT (glutamic oxaloacetic transaminase : グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ))
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	最高血漿中濃度
ddQTcI	個体別補正因子を使って心拍数で補正した QT (QTcI) 間隔の同じ時刻のベースラインからの変化量の実薬投与時とプラセボ投与時との差
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase (γ-glutamyl transferase) : γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-グルタミルトランスフェラーゼ)
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J : ICH 国際医薬品用語集日本語版
OAB	overactive bladder : 過活動膀胱
OCAS	Oral Controlled Absorption System : 持続吸収型経口徐放システム
PT	Preferred Term: 基本語
QTc	corrected QT : 補正 QT
QTcF	Fridericia 式により補正した QT
QTcI	個体別補正因子を使って心拍数で補正した QT ($=QT/RR^{\beta}$)
SMQs	standardized MedDRA queries : MedDRA 検索式
SOC	System Organ Class: 器官別大分類
TdP	torsades de pointes : トルサード・ド・ポワント
トルテロジン	酒石酸トルテロジン (特に断らない場合)
トルテロジン群	酒石酸トルテロジン 4 mg 群

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

過活動膀胱（overactive bladder, 以下 OAB）患者における安全性は、国内で実施した 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]；以下，国内 3 試験）で評価した（表 2.7.4.1-1）。試験ごとの概略は「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」に示す。これら 3 試験の他に、国内で実施した健康成人を対象とした第 I 相試験及び薬物動態試験 4 試験，並びに海外で実施した第 I 相試験及び薬物動態試験 17 試験（薬物動態試験 6 試験，特別な集団における薬物動態試験 3 試験，薬物相互作用試験 6 試験，薬力学試験 2 試験）の合計 21 試験においてもミラベグロンの安全性を評価した（表 2.7.4.1-2）。これらは健康成人あるいは特別な患者集団を対象とした，主として単回投与での安全性評価であることから，「2.7.4.5.9 第 I 相試験及び薬物動態試験（評価資料）における安全性」にその成績を示す。なお，「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示すとおり，最終製剤であるミラベグロン OCAS 錠以外の製剤，すなわち開発過程のミラベグロン IR 錠を用い，海外で実施した第 I 相試験及び薬物動態試験 4 試験（[CL-001]，[CL-002]，[CL-005]，[CL-006]）については，「2.7.4 臨床的安全性」には含めないこととした。なお，最終製剤の「ミラベグロン OCAS 錠」は以下，「ミラベグロン」と表記する。

また，参考資料として，海外で実施された欧州後期第 II 相試験 [CL-044]，欧州第 III 相試験 [CL-046]，米国第 III 相試験 [CL-047]，海外長期投与試験 [CL-049]，QT/QTc 評価試験 2 [CL-077] の結果を，それぞれ「添付資料 5.3.5.1-5（参）」，「添付資料 5.3.5.1-3（参）」，「添付資料 5.3.5.1-4（参）」，「添付資料 5.3.5.1-6（参）」，「添付資料 5.3.4.1-2（参）」に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性を評価した OAB 患者対象試験の一覧（評価資料）

試験名 [試験番号] (添付資料番号)	登録例数 投与例数 安全性解析 対象例数	目的	試験 デザイン	用法・用量	投与期間 (治療期)	安全性の 評価項目
第 II 相試験 [CL-045] (5.3.5.1-1)	842 839 838	有効性(プラセボ に対する優越性 と用量反応性) 安全性 薬物動態	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 群間比較	1 日 1 回朝食後経口投与 プラセボ ミラベグロン 25 mg ミラベグロン 50 mg ミラベグロン 100 mg	12 週間	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図 残尿量
第 III 相試験 [CL-048] (5.3.5.1-2)	1139 1137 1133	有効性(プラセボ に対する優越性) 安全性 薬物動態	無作為化 二重盲検 プラセボ・ 実薬対照 群間比較	1 日 1 回朝食後経口投与 プラセボ ミラベグロン 50 mg 酒石酸トルテロジン 4 mg	12 週間	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図 残尿量
長期投与試験 [CL-051] (5.3.5.2-1)	204 203 202	安全性 有効性	非盲検 非対照	1 日 1 回朝食後経口投与 ミラベグロン 50 mg (8 週間投与後に 100 mg へ増量可能)	52 週間	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図 残尿量

表 2.7.4.1-2 安全性を評価した第Ⅰ相試験及び薬物動態試験の一覧（評価資料）

分類	地域	試験数	内容	試験名	試験番号
第Ⅰ相試験及び 薬物動態試験	国内	4	薬物動態試験	食事の影響試験 1	CL-064
				食事の影響試験 2	CL-078
				第Ⅰ相単回及び反復投与試験	CL-034
				用量比例性試験	CL-066
	海外	6	薬物動態試験	絶対バイオアベイラビリティ試験	CL-033
				食事の影響試験（米国）	CL-041
				OCAS 製剤選択試験	CL-030
				In vitro-in vivo 相関（IVIVC）試験	CL-076
				マスバランス試験	CL-007
				反復投与，性差及び高齢者試験	CL-031
		3	特別な集団における薬物 動態試験	性差及び高齢者試験	CL-072
				腎機能障害患者における薬物動態試験	CL-038
				肝機能障害患者における薬物動態試験	CL-039
		6	薬物相互作用試験	薬物相互作用試験（ケトコナゾール）	CL-036
				薬物相互作用試験（リファンピシン）	CL-070
				薬物相互作用試験（ワルファリン）	CL-040
				薬物相互作用試験（デシプラミン）	CL-058
				薬物相互作用試験（ジゴキシン）	CL-059
				薬物相互作用試験（経口避妊薬）	CL-068
		2	薬力学試験	QT/QTc 評価試験	CL-037
				尿流動態試験	CL-060

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の解析対象集団

臨床的安全性の評価には、OAB 患者を対象とした国内 3 試験（第Ⅱ相試験 [CL-045]，第Ⅲ相試験 [CL-048] 及び長期投与試験 [CL-051]）の成績を使用した。必要に応じて比較対照試験 2 試験（第Ⅱ相試験 [CL-045]，第Ⅲ相試験 [CL-048]）を併合した安全性データを示し，また長期投与試験 [CL-051] では，全症例における集計に加え，増量の有無別（50 mg 維持例，100 mg 増量例）の集計を含めた。国内 3 試験における治療期用治験薬投与例数及び安全性解析対象例数を表 2.7.4.1-3 に示す。

安全性の解析には，OAB 患者を対象とした国内 3 試験（第Ⅱ相試験 [CL-045]，第Ⅲ相試験 [CL-048] 及び長期投与試験 [CL-051]）における治療期用治験薬投与例数 2179 例のうち，安全性解析対象例数 2173 例を用いた。

表 2.7.4.1-3 OAB 患者を対象とした国内臨床試験における治療期用治験薬投与例数及び安全性解析対象例数

試験名	投与期間†	プラセボ	ミラベグロン						トルテロジン	合計
			25 mg	50 mg	100 mg	50 mg 維持例	100 mg 増量例‡	全用量 25-100 mg		
第 II 相試験 [CL-045]	12 週	213(212)	210(210)	208(208)	208(208)	0	0	626(626)	0	839(838)
第 III 相試験 [CL-048]	12 週	380(379)	0	379(379)	0	0	0	379(379)	378(375)	1137(1133)
比較対照試験併合 合計		593(591)	210(210)	587(587)	208(208)	0	0	1005(1005)	378(375)	1976(1971)
長期投与試験 [CL-051]	52 週	0	0	0	0	153(152)§	50(50)¶	203(202)	0	203(202)
国内試験併合 合計		593(591)	210(210)	587(587)	208(208)	153(152)§	50(50)¶	1208(1207)	378(375)	2179(2173)

治療期用治験薬投与例数（安全性解析対象例数）

† 治験実施計画書で規定された治験薬投与期間

‡ 50 mg: 投与開始～投与開始後 8 週, 100 mg: 投与開始後 8 週～投与開始後 52 週 (原則として治験終了時まで増量後の用量 (100 mg) を維持し, 有害事象等特別な理由がない限り減量を行わないものとした)

§ 増量の判断前に投与中止となった 8 例を含む

¶ 有害事象発現のため 50 mg へ減量した 2 例を含む

Source : CTD 解析, 表 274_01_001, 表 274_01_002, 表 274_01_003, 表 274_01_004

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の評価方法

OAB 患者を対象とした国内臨床試験（第 II 相試験 [CL-045], 第 III 相試験 [CL-048] 及び長期投与試験 [CL-051]）における臨床的安全性の評価方法を以下に示す。

1. 有害事象

(1) 有害事象の定義

治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。身体所見（自覚症状, 他覚所見）をはじめ, 臨床検査, バイタルサイン, 心電図の異常変動も有害事象として取り扱った。なお, バイタルサインは治験責任医師又は治験分担医師が, 心電図の有害事象については心電図判定委員並びに治験責任医師又は治験分担医師がベースラインからの変動を評価し, その変動が臨床的な意義を有するか否かを判定し, 臨床的な意義があると判定した異常変動を有害事象とした。また, 臨床検査については下記「2. 臨床検査」に示す【異常変動判定の基準】に従って判定した。

治療期用治験薬投与後（第 III 相試験 [CL-048] では後観察期を含む）に新たに発現した有害事象について, 事象名, 事象発現日, 事象終了日, 転帰, 程度（ピーク時）, 重篤度, 処置, 治験薬との関連性等の情報を収集した。ただし, 原疾患（OAB）の悪化は有害事象とはしなかった。なお, 第 II 相試験 [CL-045], 第 III 相試験 [CL-048] において観察期にみられた身体所見及び各種検査値の異常変動は, 「観察期有害事象」として別途情報を収集し, 「2.7.4 臨床的安全性」では, 治療期用治験薬を投与開始後の治療期に発現した有害事象のみを集計した。

(2) 有害事象の関連性判定基準

「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当した有害事象を, 「副作用」（以下, 副作用）と定義した。

【治験薬との関連性判定基準】

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的關係から因果關係がありそうにないと思われる場合や、他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関關係があるが、以下の項目のいずれかに該当する場合 ●要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ●投与中止に関する情報が不明確な場合
多分（おそらく）関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関關係がある場合や、以下の項目に該当する場合 ●再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ●合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない、又はそれらによる可能性が考えにくい場合

(3) 有害事象の程度別判定基準

有害事象の程度の判定には「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日薬安第80号）のグレードを参考とし、この基準に規定されていない項目については、以下の【有害事象の程度の目安】を参考に判定した。

【有害事象の程度の目安】

- 軽度：日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障があるもの
- 重度：日常の活動が不可能になるもの

(4) 重篤有害事象の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものと定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっとも重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす）
- その他の医学的に重要な事象

(5) 有害事象の解析

有害事象の集計、分析には、治験責任医師又は治験分担医師の記載用語を MedDRA/J（Version 12.1）に準じて読み替え、器官別大分類（System Organ Class : SOC）と基本語（preferred term : PT）を用いた。有害事象の程度別判定では、心電図に関連する有害事象は集計から除いた（程度を判

定しなかったため)。また、同一被験者に同一事象が2件以上発現した場合、程度の最も重いものを集計した。なお、「2.7.4.5.9 第I相試験及び薬物動態試験（評価資料）における安全性」については、各試験実施時の MedDRA バージョンをそのまま使用した。

2. 臨床検査

臨床検査として以下の検査項目を測定した。治験責任医師又は治験分担医師は、ベースライン（第II相試験及び第III相試験：治療期用治験薬処方時、長期投与試験：仮登録時又は治験薬処方時）に実施された検査値を基準とし治療期に実施された各検査値について、臨床的に意義のある変動（異常変動）の有無を判断した。異常変動判定は、下記に示す【異常変動判定の基準】に従って行うこととした。ただし、下記の基準に該当しない場合でも、治験責任医師又は治験分担医師が各検査項目の被験者の生理的変動範囲及び臨床的な意義等を考慮し、異常変動「有」と判定しても差し支えないとした。異常変動と判断された場合は、有害事象として取り扱った。

- 血液生化学検査：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALP、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、総ビリルビン、尿素窒素、尿酸、総蛋白、総コレステロール、アルブミン、Na、K、Cl、HbA_{1c}†、血糖
- 血液学検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数
- 尿検査：糖（定性）、蛋白（定性、定量†）、尿沈渣
（†：第III相試験 [CL-048]、長期投与試験 [CL-051] のみ）

【異常変動判定の基準】

検査項目		異常変動「有」の基準
血液学検査	赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数	測定値が異常値で、かつ基準とする測定値に比べ $\pm 20\%$ 以上悪化した場合‡
血液生化学検査	AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALP、総ビリルビン	測定値が異常値で、かつ基準とする測定値に比べ $+20\%$ 以上悪化した場合‡
	クレアチンキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、総蛋白、総コレステロール、Na、K、Cl、HbA _{1c} 、血糖	測定値が異常値で、かつ基準とする測定値に比べ $\pm 20\%$ 以上悪化した場合‡
	アルブミン	測定値が異常値で、かつ基準とする測定値に比べ -20% 以上悪化した場合‡
尿検査	糖（定性）、蛋白（定性）	測定値が異常値で、かつ基準とする測定値に比べ一段階以上悪化した場合 なお、尿蛋白（定量）については、異常変動判定を行わない
尿沈渣		正常から異常になった場合§

‡ 第II相試験 [CL-045] では、「測定値が異常値で、かつ基準とする測定値に比べ 20% 以上悪化した場合」とした
§ 第II相試験 [CL-045] では、「測定値が異常値で、かつ基準とする測定値から1段階以上悪化した場合」とした

3. バイタルサイン

坐位血圧及び脈拍数を医療機関において来院日に、また患者自身により規定来院日の直前3日間にそれぞれ測定した。治験責任医師又は治験分担医師は、ベースライン（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験：治療期用治験薬処方時、長期投与試験：治験薬処方時）に実施された検査値を基準とし治療期に実施された各検査値について、臨床的に意義のある変動（異常変動）の有無を判断した。異常変動判定は、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成4年6月29日薬安第80号）を参考に、治験責任医師又は治験分担医師が、個々の被験者の状態等を勘案して行うこととした。異常変動と判断された場合は、有害事象として取り扱った。

4. 12 誘導心電図

(1) 心電図所見

12誘導心電図における心電図所見の判定は心電図判定委員が一括して実施した。心電図判定委員は、心電図チャート及び所定の用紙に記載された被験者情報を基に、「正常」「臨床的に重要でない異常」「臨床的に重要な異常」を判定し、ベースライン（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験：治療期用治験薬処方時、長期投与試験：仮登録時）の心電図結果と比較して治療期に測定した心電図について、臨床的に意義のある変動があった場合、有害事象として取り扱った。ただし、心電図所見では程度の判断は行わないこととした。

(2) QTc 間隔（Fridericia 補正）（第Ⅱ相試験 [CL-045] のみ）

仮登録時（観察期用治験薬処方時）、ベースライン（治療期用治験薬処方時）、投与終了時（又は中止時）に測定した心電図データからQTc間隔を算出した。治験責任医師又は治験分担医師は、仮登録時のQTc間隔から適格性を確認し、またベースラインのQTc間隔から、治験継続の可否を判断した（ベースラインのQTc間隔が500msを超えていた場合は、速やかに当該被験者の治験を中止した）。ベースライン及び投与終了時（又は中止時）のQTc間隔が500msを超えていた場合、有害事象として取り扱った。

5. 残尿量

残尿は、超音波検査又はカテーテル導尿により測定したが、同一の被験者に対しては、試験期間を通じて、同一の方法により測定した。治験責任医師又は治験分担医師は、ベースライン（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験：治療期用治験薬処方時、長期投与試験：治験薬処方時）で測定された残尿量と比較して治療期に測定された残尿量に、臨床上問題となる変動が認められた場合には、有害事象として取り扱った。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 OAB 患者を対象とした国内臨床試験における曝露状況

OAB 患者を対象とした国内臨床試験（第 II 相試験 [CL-045]、第 III 相試験 [CL-048] 及び長期投与試験 [CL-051]）の曝露の状況（安全性解析対象例）を、治験薬投与期間別に表 2.7.4.1-4 及び表 2.7.4.1-5 に示す。

投与期間を 12 週間とした比較対照試験（第 II 相試験 [CL-045]、第 III 相試験 [CL-048]）の投与期間（平均値）は、プラセボ群 79.1 日、ミラベグロン群（全用量）80.5 日、トルテロジン群 79.7 日であり、投与群間で大きな差異はなかった。投与期間を 52 週間とした長期投与試験 [CL-051] では、本剤（50 及び 100 mg/日）の投与を受けた全症例のうち、81.7%（165/202 例）が 48 週以上の曝露を経験し、この割合は 50 mg 維持例、100 mg 増量例で同程度であった。投与期間（平均値）は 50 mg 維持例 324.0 日、100 mg 増量例 340.9 日であった。

表 2.7.4.1-4 OAB 患者を対象とした比較対照試験 [CL-045, CL-048] における曝露状況

投与期間	プラセボ	ミラベグロン				トルテロジン
		25 mg	50 mg	100 mg	全用量	
平均値±標準偏差（日）	79.1±15.68	82.4±12.82	79.2±15.44	82.1±12.89	80.5±14.48	79.7±12.93
期間<4 週	19(3.2%)	4(1.9%)	20(3.4%)	5(2.4%)	29(2.9%)	8(2.1%)
4 週≤期間<8 週	17(2.9%)	3(1.4%)	18(3.1%)	3(1.4%)	24(2.4%)	8(2.1%)
8 週≤期間<12 週	317(53.6%)	52(24.8%)	316(53.8%)	45(21.6%)	413(41.1%)	260(69.3%)
12 週以上	238(40.3%)	151(71.9%)	233(39.7%)	155(74.5%)	539(53.6%)	99(26.4%)
欠測	0	0	0	0	0	0
合計例数	591	210	587	208	1005	375

例数（割合）

Source : CTD 解析, 表 274_02_001, 表 274_02_002

表 2.7.4.1-5 OAB 患者を対象とした長期投与試験 [CL-051] における曝露状況

投与期間	ミラベグロン		
	全症例	50 mg 維持例	100 mg 増量例
平均値±標準偏差（日）	328.2 ± 86.68	324.0 ± 92.76	340.9 ± 63.94
期間<4 週	4(2.0%)	4(2.6%)	0
4 週≤期間<8 週	2(1.0%)	2(1.3%)	0
8 週≤期間<12 週	4(2.0%)	4(2.6%)	0
12 週≤期間<24 週	6(3.0%)	4(2.6%)	2(4.0%)
24 週≤期間<36 週	12(5.9%)	8(5.3%)	4(8.0%)
36 週≤期間<48 週	9(4.5%)	7(4.6%)	2(4.0%)
48 週≤期間<52 週	57(28.2%)	50(32.9%)	7(14.0%)
52 週以上	108(53.5%)	73(48.0%)	35(70.0%)
合計例数	202	152	50

例数（割合）

Source : CL-051 総括報告書補遺, 表 2

2.7.4.1.2.2 第Ⅰ相試験及び薬物動態試験（評価資料）における曝露状況

2.7.4.1.2.2.1 国内試験

健康成人を対象として国内で実施した第Ⅰ相試験及び薬物動態試験の治験薬投与例（安全性解析対象例）における曝露の状況を表 2.7.4.1-6 に示す。

国内で実施した第Ⅰ相試験及び薬物動態試験 4 試験では、本剤 25～400 mg が合計 154 例の被験者に投与された。これら 4 試験では、治験薬が投与されたすべての症例を安全性解析対象例とした。最高用量は、第Ⅰ相単回及び反復投与試験 [CL-034] の単回投与で 400 mg/日、反復投与で 200 mg/日であった。

表 2.7.4.1-6 国内の第Ⅰ相試験及び薬物動態試験における曝露状況

試験番号	試験名	投与期間	プラセボ	ミラベグロン 1 日投与量 (mg)						合計
				25	50	100	200	300	400	
CL-064	食事の影響試験 1†	単回	－	－	24	－	－	－	－	24
CL-078	食事の影響試験 2†	単回	－	－	36	36	－	－	－	72
CL-034	第Ⅰ相単回及び反復投与試験‡	第 1 部：単回	10	－	6	6	6	6	6	40
		第 2 部：反復 (7 日間)	8	－	－	8	8	－	－	24
CL-066	用量比例性試験§	単回	－	12	12	12	－	－	－	12

被験者数

試験デザイン：

† 無作為化，非盲検，クロスオーバー

‡ 無作為化，単盲検，プラセボ対照，用量漸増

§ 非盲検，個体内増量

2.7.4.1.2.2.2 海外試験

海外で実施した第Ⅰ相試験及び薬物動態試験の治験薬投与例（安全性解析対象例）における曝露の状況を表 2.7.4.1-7 に示す。

表 2.7.4.1-7 海外の第Ⅰ相試験及び薬物動態試験（評価資料）における曝露状況

試験 番号	試験名	投与期間 (ミラベグロン)	プラ セボ	ミラベグロン 1 日投与量 (mg)										合計
				15	25	30	50	100	150	160	200	300		
CL-033	絶対バイオアベイラビリティ試験†	単回	－	－	－	－	6	－	6	－	－	－	12	
CL-041	食事の影響試験（米国）†	単回	－	－	－	－	38	38	－	－	－	－	76	
CL-030	OCAS 製剤選択試験†	反復（8 日間）	－	－	－	－	－	－	－	－	36	－	36	
CL-076	In vitro-in vivo 相関（IVIVC）試験†	単回	－	－	30	－	30	31	－	－	－	－	91	
CL-007	マスバランス試験‡	単回	－	－	－	－	－	－	－	4	－	－	4	
CL-031	反復投与、性差及び高齢者試験§	単回、 反復（10 日間）	24	－	－	－	24	12	－	－	24	12	96	
CL-072	性差及び高齢者試験†	反復（7 日間）	－	－	45	－	46	50	－	－	－	－	75	
CL-038	腎機能障害患者における薬物動態試験¶	単回	－	－	－	－	－	33	－	－	－	－	33	
CL-039	肝機能障害患者における薬物動態試験¶	単回	－	－	－	－	－	32	－	－	－	－	32	
CL-036	薬物相互作用試験（ケトコナゾール）††	単回	－	－	－	－	－	24	－	－	－	－	24	
CL-070	薬物相互作用試験（リファンピシン）‡	単回	－	－	－	－	－	24	－	－	－	－	24	
CL-040	薬物相互作用試験（ワルファリン）††	反復（16 日間）	－	－	－	－	－	24	－	－	－	－	24	
CL-058	薬物相互作用試験（デシプラミン）††	反復（19 日間）	－	－	－	－	－	28	－	－	－	－	28	
CL-059	薬物相互作用試験（ジゴキシン）††	反復（14 日間）	－	－	－	－	－	25	－	－	－	－	25	
CL-068	薬物相互作用試験（経口避妊薬）‡‡	反復（10 日間）	－	－	－	－	－	30	－	－	－	－	30	
CL-037	QT/QTc 評価試験§§	反復（7 日間）	46	－	－	－	－	48	－	－	45	－	48	
CL-060	尿流動態試験¶¶	反復（12 週間）	65	－	－	－	70	65	－	－	－	－	200	

被験者数

試験デザイン：

† 無作為化、非盲検、クロスオーバー

‡ 非盲検

§ 無作為化、二重盲検、プラセボ対照

¶ 非盲検、群間比較

†† 非盲検、クロスオーバー

‡‡ 無作為化、二重盲検、クロスオーバー

§§ 無作為化、二重盲検、プラセボ・実薬対照、クロスオーバー

¶¶ 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

OAB 患者を対象とした国内臨床試験（第Ⅱ相試験 [CL-045]、第Ⅲ相試験 [CL-048] 及び長期投与試験 [CL-051]）の人口統計学的特性（安全性解析対象例）を表 2.7.4.1-8 に示す。

治験対象集団の人口統計学的特性はいずれの試験でもほぼ同様であり、OAB 患者を対象とした各試験間の背景因子に大きな差異はなかった。国内試験併合における人口統計学的特性では、女性の比率が約 8 割（83.3%）と高く、65 歳以上の高齢者の占める割合は約 3 割（34.0%）であった。

なお、OAB 患者を対象とした国内臨床試験（第Ⅱ相試験 [CL-045]、第Ⅲ相試験 [CL-048] 及び長期投与試験 [CL-051]）で設定した除外基準と併用治療規定については、付録 表 2.7.3.6-1 に示す。

表 2.7.4.1-8 OAB 患者を対象とした国内試験併合における治験対象集団の被験者背景

		第 II 相試験 [CL-045] (n=838)	第 III 相試験 [CL-048] (n=1133)	長期投与試験 [CL-051] (n=202)	国内試験併合 (ミラベグロン群) (n=1207)
性別	男性	151(18.0%)	182(16.1%)	35(17.3%)	202(16.7%)
	女性	687(82.0%)	951(83.9%)	167(82.7%)	1005(83.3%)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	55.9±13.33 57.0 (20, 80)	58.5±13.93 60.0 (20, 89)	55.8±14.54 58.0 (23, 86)	56.8±13.86 58.0 (20, 89)
	65 歳未満	570(68.0%)	697(61.5%)	139(68.8%)	797(66.0%)
	65 歳以上	268(32.0%)	436(38.5%)	63(31.2%)	410(34.0%)
体重 (kg)	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	56.29±10.026 55.00 (32.9, 105.5)	55.61±9.948 54.00 (33.9, 105.0)	57.24±10.369 56.00 (36.0, 95.8)	56.09±10.161 55.00 (32.9, 105.5)
	40kg 未満	13(1.6%)	16(1.4%)	5(2.5%)	25(2.1%)
	40kg 以上 50kg 未満	207(24.7%)	316(27.9%)	41(20.3%)	318(26.3%)
	50kg 以上 60kg 未満	350(41.8%)	473(41.7%)	85(42.1%)	484(40.1%)
	60kg 以上 70kg 未満	181(21.6%)	230(20.3%)	47(23.3%)	251(20.8%)
	70kg 以上	87(10.4%)	98(8.6%)	24(11.9%)	129(10.7%)
罹病期間 (カ月)	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	84.7±83.93 58.0 (5, 633)	73.9±78.33 54.0 (6, 813)	78.8±94.58 48.0 (6, 672)	79.5±80.63 57.0 (6, 672)
	6 カ月未満	1(0.1%)	0	0	0
	6 カ月以上 1 年未満	34(4.1%)	64(5.6%)	14(6.9%)	64(5.3%)
	1 年以上 3 年未満	209(24.9%)	315(27.8%)	57(28.2%)	300(24.9%)
	3 年以上 5 年未満	176(21.0%)	273(24.1%)	38(18.8%)	274(22.7%)
	5 年以上 10 年未満	225(26.8%)	260(22.9%)	47(23.3%)	312(25.8%)
	10 年以上	172(20.5%)	214(18.9%)	42(20.8%)	234(19.4%)
	不明	21(2.5%)	7(0.6%)	4(2.0%)	23(1.9%)
OAB の程度 (平均 排尿回数) †	10 回未満	272(32.5%)	404(35.7%)	67(33.2%)	409(33.89%)
	10 回以上 15 回以下	496(59.2%)	637(56.3%)	120(59.4%)	695(57.58%)
	15 回を超える	70(8.4%)	91(8.0%)	15(7.4%)	103(8.53%)
	欠測	0	1	0	0
尿失禁の状態	なし	68(8.1%)	111(9.8%)	14(6.9%)	94(7.79%)
	切迫性尿失禁	495(59.1%)	717(63.3%)	108(53.5%)	713(59.07%)
	混合型尿失禁	275(32.8%)	305(26.9%)	80(39.6%)	400(33.14%)
尿失禁の有無†	なし	269(32.1%)	345(30.5%)	52(25.7%)	356(29.49%)
	あり	569(67.9%)	788(69.5%)	150(74.3%)	851(70.51%)
	欠測	0	0	0	0
残尿量 (mL)	平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	9.77±15.180 3.60 (0.0, 97.2)	9.43±14.478 3.60 (0.0, 97.6)	8.07±12.027 3.60 (0.0, 77.2)	9.38±14.272 3.70 (0.0, 96.9)
既往歴	なし	715(85.3%)	955(84.3%)	173(85.6%)	1014(84.01%)
	あり	123(14.7%)	178(15.7%)	29(14.4%)	193(15.99%)
合併症	なし	222(26.5%)	265(23.4%)	39(19.3%)	305(25.27%)
	あり	616(73.5%)	868(76.6%)	163(80.7%)	902(74.73%)
前治療薬	なし	357(42.6%)	397(35.0%)	67(33.2%)	475(39.35%)
	あり	481(57.4%)	736(65.0%)	135(66.8%)	732(60.65%)
併用薬	なし	221(26.4%)	306(27.0%)	36(17.8%)	301(24.94%)
	あり	617(73.6%)	827(73.0%)	166(82.2%)	906(75.06%)

例数 (割合)

† ベースラインの患者日誌に基づく

Source : CTD 解析, 表 274_03_001, 表 274_03_002, 表 274_03_005, 表 274_03_006

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

比較的良好にみられる有害事象の発現状況の検討に際し、OAB患者を対象とした12週間の比較対照試験2試験（第II相試験[CL-045]，第III相試験[CL-048]）について併合した結果を「1. 比較対照試験」に示す。長期投与試験[CL-051]では投与期間が52週と異なるため、本剤の曝露の影響を検討する目的で増量可能時期である8週までと全投与期間とで集計した結果を「2. 長期投与試験」に示す。

なお、国内試験併合における有害事象、副作用は、付録表2.7.4.7-1，付録表2.7.4.7-2に示す。

2.7.4.2.1.1.1 有害事象

1. 比較対照試験

比較対照試験[CL-045，CL-048]において、いずれかの群で発現率2%以上であった有害事象を表2.7.4.2-1に示す。比較対照試験[CL-045，CL-048]におけるすべての有害事象は付録表2.7.4.7-3に示し、有害事象の累積発現率曲線を付録図2.7.4.7-1に示す。

比較対照試験[CL-045，CL-048]における有害事象の発現率は、プラセボ群76.0%（449/591例），本剤25mg群80.5%（169/210例），50mg群77.0%（452/587例），100mg群84.1%（175/208例），トルテロジン群81.3%（305/375例）と，100mg群の発現率がやや高かった。本剤のいずれの用量群でも発現率はプラセボ群と大差なく，トルテロジン群との比較においては同程度であった。

事象別にみると，本剤投与例合計（ミラベグロン25～100mg全用量）で発現率が5%以上であった有害事象は，血中ブドウ糖増加（19.7%），鼻咽頭炎（18.7%），尿沈渣異常（12.7%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.5%）， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（10.1%），尿中蛋白陽性（9.4%），尿中ブドウ糖陽性（5.3%）と臨床検査に分類される有害事象が多かった。これらの事象はプラセボ群でも同程度の発現率を示しており，本剤投与例とプラセボ群の間で特記すべき差は認められなかった。なお，口内乾燥がトルテロジン群でプラセボ群と比較し高い発現率を示したが，本剤ではいずれの用量群も発現率はプラセボ群と同程度であった。また，投与量の増加に伴う発現率の上昇もみられなかった。

表 2.7.4.2-1 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における発現率 2%以上の有害事象

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
すべての有害事象	449(76.0%)	169(80.5%)	452(77.0%)	175(84.1%)	796(79.2%)	305(81.3%)
胃腸障害						
便秘	16(2.7%)	4(1.9%)	22(3.7%)	7(3.4%)	33(3.3%)	14(3.7%)
下痢	9(1.5%)	2(1.0%)	9(1.5%)	5(2.4%)	16(1.6%)	4(1.1%)
口内乾燥	12(2.0%)	4(1.9%)	13(2.2%)	3(1.4%)	20(2.0%)	53(14.1%)
全身障害及び投与局所様態						
口渇	3(0.5%)	2(1.0%)	0	2(1.0%)	4(0.4%)	8(2.1%)
感染症及び寄生虫症						
膀胱炎	13(2.2%)	7(3.3%)	21(3.6%)	5(2.4%)	33(3.3%)	15(4.0%)
鼻咽頭炎	94(15.9%)	43(20.5%)	99(16.9%)	46(22.1%)	188(18.7%)	41(10.9%)
臨床検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13(2.2%)	7(3.3%)	21(3.6%)	12(5.8%)	40(4.0%)	13(3.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20(3.4%)	10(4.8%)	12(2.0%)	9(4.3%)	31(3.1%)	13(3.5%)
血中ビリルビン増加	18(3.0%)	5(2.4%)	11(1.9%)	5(2.4%)	21(2.1%)	11(2.9%)
血中コレステロール増加	45(7.6%)	14(6.7%)	20(3.4%)	3(1.4%)	37(3.7%)	14(3.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	82(13.9%)	25(11.9%)	70(11.9%)	31(14.9%)	126(12.5%)	57(15.2%)
血中ブドウ糖減少	15(2.5%)	9(4.3%)	12(2.0%)	8(3.8%)	29(2.9%)	9(2.4%)
血中ブドウ糖増加	109(18.4%)	36(17.1%)	119(20.3%)	43(20.7%)	198(19.7%)	72(19.2%)
血中尿素減少	12(2.0%)	4(1.9%)	12(2.0%)	4(1.9%)	20(2.0%)	8(2.1%)
血中尿素増加	16(2.7%)	6(2.9%)	13(2.2%)	2(1.0%)	21(2.1%)	4(1.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	45(7.6%)	22(10.5%)	54(9.2%)	26(12.5%)	102(10.1%)	38(10.1%)
尿中ブドウ糖陽性	25(4.2%)	13(6.2%)	30(5.1%)	10(4.8%)	53(5.3%)	20(5.3%)
白血球数減少	7(1.2%)	6(2.9%)	21(3.6%)	11(5.3%)	38(3.8%)	11(2.9%)
白血球数増加	17(2.9%)	7(3.3%)	11(1.9%)	7(3.4%)	25(2.5%)	11(2.9%)
血小板数増加	13(2.2%)	5(2.4%)	15(2.6%)	8(3.8%)	28(2.8%)	3(0.8%)
尿中蛋白陽性	40(6.8%)	22(10.5%)	44(7.5%)	28(13.5%)	94(9.4%)	15(4.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	30(5.1%)	8(3.8%)	30(5.1%)	9(4.3%)	47(4.7%)	12(3.2%)
尿沈渣異常	66(11.2%)	29(13.8%)	74(12.6%)	25(12.0%)	128(12.7%)	42(11.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	10(1.7%)	3(1.4%)	8(1.4%)	5(2.4%)	16(1.6%)	6(1.6%)
神経系障害						
頭痛	10(1.7%)	9(4.3%)	14(2.4%)	6(2.9%)	29(2.9%)	10(2.7%)

発現例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_04_002

2. 長期投与試験

長期投与試験 [CL-051] において、全症例で発現率 2%以上であった有害事象を増量時期別（投与開始から 8 週時，全投与期間），増量の有無別（50 mg 維持例，100 mg 増量例）にした集計を表 2.7.4.2-2 に示す。長期投与試験 [CL-051] におけるすべての有害事象は付録 表 2.7.4.7-4 に示す。

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% (137/202 例)，全投与期間（投与開始から 52 週時）では 93.6%（189/202 例）であった。増量時（8 週時）以降に比較的好くみられた有害事象は、主に胃腸障害、感染症及び寄生虫症、臨床検査に分類される事象であった。増量の有無別の発現率は、50 mg 維持例 91.4%（139/152 例），100 mg 増量例 100%（50/50 例）であった。

事象別にみると、全症例で発現率が 5%以上であった有害事象は血中ブドウ糖増加（30.7%），鼻咽頭炎（29.7%），尿沈渣異常（23.3%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（20.3%）， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（10.9%），膀胱炎（7.9%），白血球数減少（7.4%），尿中蛋白陽性（7.4%），尿中ブドウ糖陽性（6.4%），便秘（5.4%），血中コレステロール増加（5.4%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（5.0%）であった。全体的には 50 mg 維持例と 100 mg 増量例で発現した事象の種類は類似しており，頻度にも大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-2 長期投与試験 [CL-051] における発現率 2%以上の有害事象

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン			
	全症例		50 mg 維持例	100 mg 増量例
	～8 週 (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=152)	全投与期間 (52 週) (n=50)
すべての有害事象	137(67.8%)	189(93.6%)	139(91.4%)	50(100%)
心臓障害				
右脚ブロック	0	5(2.5%)	3(2.0%)	2(4.0%)
胃腸障害				
腹部不快感	0	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
便秘	7(3.5%)	11(5.4%)	9(5.9%)	2(4.0%)
下痢	0	9(4.5%)	7(4.6%)	2(4.0%)
口内乾燥	0	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
感染症及び寄生虫症				
膀胱炎	0	16(7.9%)	12(7.9%)	4(8.0%)
鼻咽頭炎	29(14.4%)	60(29.7%)	44(28.9%)	16(32.0%)
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6(3.0%)	10(5.0%)	9(5.9%)	1(2.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(3.0%)	8(4.0%)	7(4.6%)	1(2.0%)
血中コレステロール増加	0	11(5.4%)	10(6.6%)	1(2.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20(9.9%)	41(20.3%)	31(20.4%)	10(20.0%)
血中クレアチニン増加	0	6(3.0%)	5(3.3%)	1(2.0%)
血中ブドウ糖増加	32(15.8%)	62(30.7%)	43(28.3%)	19(38.0%)
血圧上昇	0	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)
血中尿素減少	0	8(4.0%)	6(3.9%)	2(4.0%)
血中尿酸増加	0	7(3.5%)	4(2.6%)	3(6.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10(5.0%)	22(10.9%)	17(11.2%)	5(10.0%)
尿中ブドウ糖陽性	7(3.5%)	13(6.4%)	7(4.6%)	6(12.0%)
血小板数減少	0	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
白血球数減少	5(2.5%)	15(7.4%)	13(8.6%)	2(4.0%)
白血球数増加	0	5(2.5%)	5(3.3%)	0
尿中蛋白陽性	0	15(7.4%)	10(6.6%)	5(10.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	9(4.5%)	6(3.9%)	3(6.0%)
尿沈渣異常	22(10.9%)	47(23.3%)	30(19.7%)	17(34.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	0	9(4.5%)	6(3.9%)	3(6.0%)
神経系障害				
頭痛	0	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)
精神障害				
不眠症	0	6(3.0%)	3(2.0%)	3(6.0%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
アレルギー性鼻炎	0	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
上気道の炎症	0	5(2.5%)	5(3.3%)	0
皮膚及び皮下組織障害				
湿疹	0	7(3.5%)	6(3.9%)	1(2.0%)

発現例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_04_056, 表 274_04_057

また、長期投与試験〔CL-051〕において、全症例で発現率が2%以上であった有害事象を発現時期別に表 2.7.4.2-3 に示し、すべての有害事象を付録 表 2.7.4.7-5 に示す。

発現時期別の有害事象発現率は、1～8 週（1～56 日）で 67.8%（137/202 例）、9～16 週（57～112 日）で 34.9%（68/195 例）、17～28 週（113～196 日）で 42.1%（80/190 例）、29～40 週（197～280 日）で 52.2%（96/184 例）、41 週以降（281 日～）で 43.3%（74/171 例）であり、長期投与によって発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、事象別にみると、長期投与によって新たな有害事象が発現する傾向もみられなかった。

表 2.7.4.2-3 長期投与試験 [CL-051] における発現率 2%以上の有害事象（発現時期別）

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	評価時期（日）					
	1～8 週 (1～56 日) (n=202)	9～16 週 (57～112 日) (n=195)	17～28 週 (113～196 日) (n=190)	29～40 週 (197～280 日) (n=184)	41 週～ (281 日～) (n=171)	合計 (n=202)
すべての有害事象	137 (67.8%)	68 (34.9%)	80 (42.1%)	96 (52.2%)	74 (43.3%)	189 (93.6%)
心臓障害						
右脚ブロック	4 (2.0%)	0	1 (0.5%)	0	0	5 (2.5%)
胃腸障害						
便秘	7 (3.5%)	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	0	11 (5.4%)
齲歯	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	4 (2.0%)
下痢	1 (0.5%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	9 (4.5%)
口内乾燥	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.5%)
歯周炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	4 (2.0%)
感染症及び寄生虫症						
膀胱炎	2 (1.0%)	3 (1.5%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	9 (5.3%)	16 (7.9%)
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.5%)	3 (1.8%)	4 (2.0%)
鼻咽頭炎	29 (14.4%)	10 (5.1%)	8 (4.2%)	15 (8.2%)	14 (8.2%)	60 (29.7%)
傷害、中毒及び処置合併症						
関節捻挫	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	4 (2.0%)
挫傷	0	0	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	4 (2.0%)
臨床検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	10 (5.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	8 (4.0%)
血中ビリルビン増加	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	4 (2.0%)
血中コレステロール増加	4 (2.0%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	4 (2.3%)	11 (5.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20 (9.9%)	5 (2.6%)	8 (4.2%)	9 (4.9%)	7 (4.1%)	41 (20.3%)
血中クレアチニン増加	2 (1.0%)	0	0	3 (1.6%)	1 (0.6%)	6 (3.0%)
血中ブドウ糖増加	32 (15.8%)	10 (5.1%)	8 (4.2%)	9 (4.9%)	9 (5.3%)	62 (30.7%)
血中カリウム増加	2 (1.0%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.6%)	4 (2.0%)
血圧上昇	0	2 (1.0%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)	7 (3.5%)
血中尿素減少	4 (2.0%)	0	0	3 (1.6%)	2 (1.2%)	8 (4.0%)
血中尿素増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	4 (2.0%)
血中尿酸増加	4 (2.0%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	7 (3.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	3 (1.5%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.2%)	7 (3.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (5.0%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	7 (3.8%)	3 (1.8%)	22 (10.9%)
尿中ブドウ糖陽性	7 (3.5%)	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	3 (1.8%)	13 (6.4%)
血小板数減少	0	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	2 (1.2%)	5 (2.5%)
白血球数減少	5 (2.5%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	4 (2.3%)	15 (7.4%)
白血球数増加	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	5 (2.5%)
尿中蛋白陽性	3 (1.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	7 (3.8%)	1 (0.6%)	15 (7.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.2%)	9 (4.5%)
尿沈渣異常	22 (10.9%)	4 (2.1%)	14 (7.4%)	18 (9.8%)	11 (6.4%)	47 (23.3%)
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	9 (4.5%)
神経系障害						
頭痛	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	7 (3.5%)
精神障害						
不眠症	0	1 (0.5%)	5 (2.6%)	0	0	6 (3.0%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	0	5 (2.5%)
上気道の炎症	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.2%)	5 (2.5%)
皮膚及び皮下組織障害						
湿疹	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	7 (3.5%)

発現例数（割合）

Source : CL-051 総括報告書, 表 16, CTD 解析 表 276_01_001

次に、長期投与試験〔CL-051〕における有害事象の累積発現率曲線を図 2.7.4.2-1 に示す。

長期投与試験〔CL-051〕では、有害事象の多くが投与後早期に発現しており、投与後 28 週時以降に有害事象（初回発現）が明らかに増加する傾向はみられなかった。

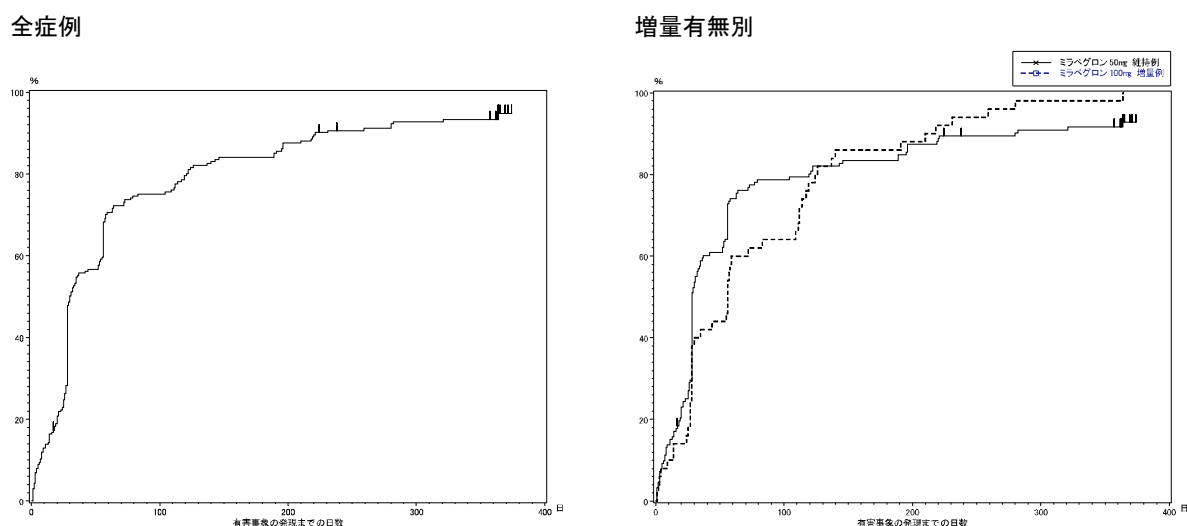


図 2.7.4.2-1 長期投与試験〔CL-051〕における有害事象（初回発現）の累積発現率曲線

Source : CL-051 総括報告書, 図 12.5.1.1.1, 図 12.5.1.1.2

2.7.4.2.1.1.2 副作用

1. 比較対照試験

比較対照試験〔CL-045, CL-048〕において、いずれかの群で発現率 2%以上であった副作用を表 2.7.4.2-4 に示す。比較対照試験〔CL-045, CL-048〕におけるすべての副作用は付録 表 2.7.4.7-6 に示し、副作用の累積発現率曲線を付録 図 2.7.4.7-2 に示す。

比較対照試験〔CL-045, CL-048〕における副作用の発現率は、プラセボ群 22.2% (131/591 例)、本剤 25 mg 群 23.3% (49/210 例)、50 mg 群 24.5% (144/587 例)、100 mg 群 26.0% (54/208 例)、トルテロジン群 34.9% (131/375 例) であった。本剤のいずれの用量群でも発現率はプラセボ群と大差なく、トルテロジン群での発現率が最も高かった。

事象別にみると、本剤投与例合計（ミラベグロン 25～100 mg 全用量）で比較的良好にみられた副作用の種類はプラセボ群と類似していた。なお、口内乾燥がトルテロジン群でプラセボ群と比較し高い発現率を示したが、本剤ではいずれの用量群も発現率はプラセボ群と同程度であった。また、投与量の増加に伴う発現率の上昇もみられなかった。

表 2.7.4.2-4 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における発現率 2%以上の副作用

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
すべての副作用	131(22.2%)	49(23.3%)	144(24.5%)	54(26.0%)	247(24.6%)	131(34.9%)
胃腸障害						
便秘	13(2.2%)	1(0.5%)	18(3.1%)	6(2.9%)	25(2.5%)	13(3.5%)
口内乾燥	12(2.0%)	2(1.0%)	13(2.2%)	2(1.0%)	17(1.7%)	50(13.3%)
全身障害及び投与局所様態						
口渇	2(0.3%)	2(1.0%)	0	1(0.5%)	3(0.3%)	8(2.1%)
臨床検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7(1.2%)	2(1.0%)	12(2.0%)	5(2.4%)	19(1.9%)	9(2.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(1.5%)	4(1.9%)	7(1.2%)	5(2.4%)	16(1.6%)	10(2.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23(3.9%)	5(2.4%)	17(2.9%)	5(2.4%)	27(2.7%)	8(2.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13(2.2%)	9(4.3%)	26(4.4%)	7(3.4%)	42(4.2%)	6(1.6%)
尿中蛋白陽性	6(1.0%)	2(1.0%)	8(1.4%)	6(2.9%)	16(1.6%)	2(0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	13(2.2%)	6(2.9%)	16(2.7%)	5(2.4%)	27(2.7%)	6(1.6%)

発現例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_04_004

2. 長期投与試験

長期投与試験 [CL-051] において、全症例で発現率 2%以上であった副作用を増量時期別 (投与開始から 8 週時, 全投与期間), 増量の有無別 (全症例, 50 mg 維持例, 100 mg 増量例) とした集計を表 2.7.4.2-5 に示す。長期投与試験 [CL-051] におけるすべての副作用は付録 表 2.7.4.7-7 に示す。

長期投与試験 [CL-051] における副作用の発現率は、増量前 (投与開始から 8 週時) までは 17.3% (35/202 例), 全投与期間 (投与開始から 52 週時) では 32.7% (66/202 例) であった。増量の有無別の発現率は、50 mg 維持例 33.6% (51/152 例), 100 mg 増量例 30.0% (15/50 例) と同程度であり、事象別にみても、50 mg 維持例と 100 mg 増量例で発現した事象の種類及び頻度は類似していた。

表 2.7.4.2-5 長期投与試験 [CL-051] における発現率 2%以上の副作用

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン			
	全症例		50 mg 維持例	100 mg 増量例
	～8 週 (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=152)	全投与期間 (52 週) (n=50)
すべての副作用	35(17.3%)	66(32.7%)	51(33.6%)	15(30.0%)
胃腸障害				
便秘	7(3.5%)	10(5.0%)	9(5.9%)	1(2.0%)
臨床検査				
血圧上昇	0	6(3.0%)	5(3.3%)	1(2.0%)
白血球数減少	0	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)

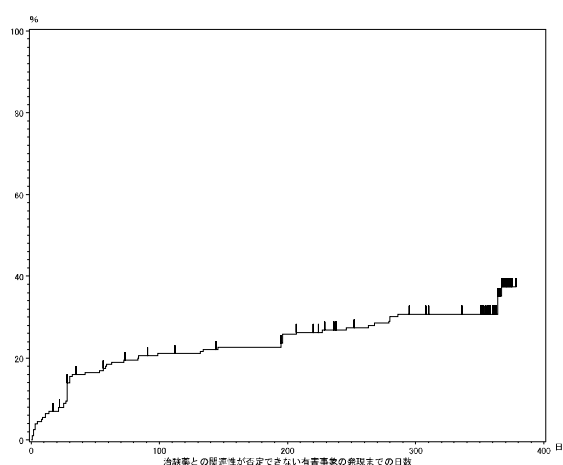
発現例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_04_066, 274_04_067

次に, 長期投与試験 [CL-051] における副作用の累積発現率曲線を図 2.7.4.2-2 に示す。

長期投与試験 [CL-051] では, 副作用の多くが投与後早期に発現しており, 投与後 28 週時以降に副作用 (初回発現) が明らかに増加する傾向はみられなかった。

全症例



増量有無別

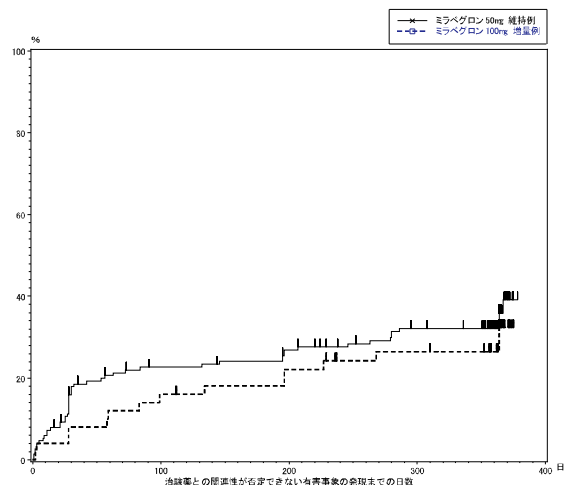


図 2.7.4.2-2 長期投与試験 [CL-051] における副作用 (初回発現) の累積発現率曲線

Source : CL-051 総括報告書, 図 12.5.1.1.1, 図 12.5.1.1.2

2.7.4.2.1.1.3 有害事象の程度

OAB 患者を対象とした国内試験併合におけるすべての有害事象の程度別集計を付録 表 2.7.4.7-8、すべての副作用の程度別集計を付録 表 2.7.4.7-9 に示す。

本剤投与例合計（ミラベグロン 25～100 mg 全用量）で発現した重度の有害事象は 3 例であり、ほとんどの事象は軽度であった。重度の有害事象は、第 II 相試験 [CL-045] でみられた 25 mg 群の脳出血 1 例（0.1%）、長期投与試験 [CL-051] の 50 mg 維持例でみられた虫垂炎、100 mg 増量例でみられた大動脈解離の各 1 例（0.1%）であり、いずれも重篤な有害事象であった。また、トルテロジン群では、重度の有害事象が第 III 相試験 [CL-048] の 1 例（0.3%）にみられた（大腿骨頸部骨折）。

2.7.4.2.1.2 死亡

OAB 患者を対象とした国内臨床試験における治験薬投与中の死亡例は、長期投与試験 [CL-051] の 100 mg 増量例に 1 例みられた（表 2.7.4.2-6）。詳細を以下に示す。

表 2.7.4.2-6 OAB 患者を対象とした国内臨床試験における死亡例一覧

試験番号	症例番号	投与量	性別/年齢	死亡要因となった有害事象 (PT) †	投与期間‡	死亡日‡	治験薬との関連性
CL-051	S01503	ミラベグロン 100 mg 増量例	女/59	大動脈解離	224 日§	237 日	否定できる¶

† MedDRA/J Version 12.1

‡ 治験薬の投与開始日を第 1 日とする

§ 第 224 日目まで本剤を服薬していることが確認されているが、この日以降死亡日までの服薬状況は不明である。

¶ 治験責任医師の判定。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本事象（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。

Source : CL-051 総括報告書、表 17

事象名：大動脈解離（症例報告書上の事象名：大動脈解離）

症例番号 S01503，ミラベグロン 100 mg 増量例，59 歳，女性

本被験者は長期投与試験組み入れ時に、胃炎及び花粉症を合併しており、既往症はなかった。本被験者にはミラベグロン 50 mg が第 1 日から第 56 日まで投与され、第 57 日以降 100 mg に増量された。

36 週規定来院日にあたる第 252 日に被験者が来院しなかったため家に電話したところ、家族から被験者が第 237 日に死亡したとの情報を得た。家族からの情報では、前日までは通常に生活していたが、翌朝、家族が起床したときには既に被験者は冷たくなっていたとのことであった。剖検は行われなかった。

死亡の原因は大動脈解離であり、発症から数分で死亡に至ったと推定された。被験者の血圧は本剤の投与前後でやや高かったものの、許容される小さな変動幅で推移しており、突発的な上昇はみられていなかった。本剤の血中濃度が高いと考えられる時間帯（服薬 6 時間後あたり）及び 100 mg への増量後における血圧にも大きな変化は認められていなかった。また、本剤の投与前後

に当該事象を示唆するような症状や徴候も観察されておらず、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。大動脈解離のリスクファクターは高血圧であるが、当該事象の発現は本剤の血中濃度が低減していると考えられる深夜から朝方であったことから、本剤が大動脈解離を誘発したとは考え難い。また、大動脈解離の原因形成にはある程度の時間がかかることなど、総合的に勘案すると、当該事象の発現要因は被験者側の素因にあると考えられることから、治験責任医師は大動脈解離と本剤との関連性は「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本事象（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。

なお、参考資料とした海外臨床試験〔CL-044, CL-046, CL-047, CL-049〕のうち、欧州後期第Ⅱ相試験〔CL-044〕を除く3試験で死亡例が認められた。これらの死亡例を以下に要約し、詳細を「添付資料 5.3.5.1-3 (参)」, 「添付資料 5.3.5.1-4 (参)」, 「添付資料 5.3.5.1-6 (参)」に示す。

死亡例は、欧州第Ⅲ相試験〔CL-046〕のトルテロジン群1例（破裂性脳動脈瘤、治験薬との関連性「関連あるかもしれない」）、米国第Ⅲ相試験〔CL-047〕のプラセボ群1例（心停止、「否定できる」）、本剤100 mg 群1例（転移性結腸癌、「否定できる」）、海外長期投与試験〔CL-049〕の本剤50 mg 群3例（肺炎、急性呼吸不全、多臓器不全、腎静脈血栓症及びブドウ球菌性敗血症、肺炎は「関連あるかもしれない」、肺炎以外は「否定できる」；心不全、「否定できる」；自殺既遂、「関連あるかもしれない」）、トルテロジン群2例（冠動脈疾患、「否定できる」；脳血管発作及び嚥下性肺炎、いずれも「否定できる」）にみられた。本剤群における死亡4例の概略は、以下のとおりであった。

- 米国第Ⅲ相試験〔CL-047〕（本剤100 mg 群）：被験者は66歳の女性であった。有害事象（転移性結腸癌及び膀胱癌）のため第49日に治験薬の投与中止に至り、膀胱への癌転移を伴った結腸癌（第4期）により第99日に死亡した。既往歴の結腸癌が転移性疾患として進行し、これに付随した事象（肉眼的血尿及び貧血）によって死亡に至ったことから、治験依頼者は本剤との関連性を「否定できる」と判断した。
- 海外長期投与試験〔CL-049〕（本剤50 mg 群）：被験者は64歳の女性であった。最終来院は第85日であり、最終投与日は不明であった。第104日に肺炎を起こし、第107日に急性呼吸不全並びに重篤な多臓器不全、腎静脈血栓症及びブドウ球菌性敗血症に至り、第108日に死亡した。治験責任医師は、肺炎と本剤との関連性を「関連あるかもしれない」と判断し、他の事象については「否定できる」と判断した。臨床経過が重症のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌肺炎と一致していたこと、長年にわたり強皮症を患い、関節リウマチ治療のため薬物治療を行っていたことから、治験依頼者は死亡に至った事象と本剤との関連性をいずれも「否定できる」と判断した。
- 海外長期投与試験〔CL-049〕（本剤50 mg 群）：被験者は72歳の女性であった。第190日（最終投与日）に心不全を起こし、同日死亡に至った。約10年以上にわたり糖尿病及び高血圧を

患っていたこと、剖検で慢性虚血性心疾患の所見が認められたことから、治験依頼者は心不全と本剤との関連性を「否定できる」と判断した。

- 海外長期投与試験 [CL-049] (本剤 50 mg 群)：被験者は 27 歳の女性であった。105 日分の治験薬キットの最終配布から 93 日後の第 359 日に、致死量の抗不安薬クロラゼパ酸を服用し、死亡した。(1) 既往歴としてうつ病、境界性人格障害及び不安を有していた、(2) 第 158 日に既往歴であったうつ病が悪化した、(3) 家族が亡くなった後の第 212 日に精神障害 (医師記載用語：神経衰弱症候群) が発現した、(4) 遺書には自殺の理由として妊娠 (1 カ月) と多発性硬化症の疑いが書かれていた等の状況であったものの、治験依頼者は自殺既遂と本剤との関連性を「否定できない」と判断した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

OAB 患者を対象とした国内試験併合における重篤な有害事象 (死亡例を含む、以下同様) を表 2.7.4.2-7 に、これら 3 試験でみられた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-8 に示す。また、重篤な副作用を付録 表 2.7.4.7-10 に示し、重篤な有害事象、重篤な副作用の累積発現率曲線を付録 図 2.7.4.7-3～付録 図 2.7.4.7-6 に示す。重篤な有害事象がみられた症例の一覧は、試験ごとに「添付資料 5.3.7-1～3」に示し、各症例の叙述は「添付資料 5.3.5.1-1」、「添付資料 5.3.5.1-2」及び「添付資料 5.3.5.2-1」に示す。

比較対照試験 [CL-045, CL048] における重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 1.4% (8/591 例)、本剤 25 mg 群 1.4% (3/210 例)、50 mg 群 0.7% (4/587 例)、100 mg 群 0.5% (1/208 例)、トルテロジン群 1.1% (4/375 例) と低かった。本剤のいずれの用量群でも発現率はプラセボ群と同程度であり、トルテロジン群との比較においても同程度であった。長期投与試験 [CL-051] における重篤な有害事象の発現率は 3.5% (7/202 例) [50 mg 維持例 2.6% (4/152 例)、100 mg 増量例 6.0% (3/50 例)] であった。

本剤投与例合計 (ミラベグロン 25～100 mg 全用量) で発現した重篤な有害事象は 15 例 (16 件) であり (表 2.7.4.2-8)、長期投与試験 [CL-051] の 2 例にみられた虫垂炎を除き、複数の症例で発現した事象はなかった。本剤投与例合計でみられた重篤な副作用は 2 例であった。これらは、ともに第 II 相試験 [CL-045] の 25 mg 群でみられた脳出血、100 mg 群でみられたスティーブンス・ジョンソン症候群の各 1 例であり、それぞれ軽快、回復が確認された。第 III 相試験 [CL-048]、長期投与試験 [CL-051] では重篤な副作用はみられなかった。

表 2.7.4.2-7 OAB 患者を対象とした国内試験併合における重篤な有害事象

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験〔CL-045, CL-048〕						長期投与試験〔CL-051〕			国内試験併合 ミラベグロン
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
すべての重篤な有害事象	8(1.4%)	3(1.4%)	4(0.7%)	1(0.5%)	8(0.8%)	4(1.1%)	7(3.5%)	4(2.6%)	3(6.0%)	15(1.2%)
血液及びリンパ系障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	2(0.2%)
大腸炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
結腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
レンメル症候群	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	3(1.5%)	3(2.0%)	0	4(0.3%)
虫垂炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	2(1.0%)	2(1.3%)	0	2(0.2%)
胃腸炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
原発性異型肺炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	2(0.3%)	1(0.5%)	2(0.3%)	0	3(0.3%)	1(0.3%)	0	0	0	3(0.2%)
鎖骨骨折	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
顔面骨骨折	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頸部骨折	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
脊椎圧迫骨折	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
半月板障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明 の新生物（嚢胞及びポ リープを含む）	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	3(0.2%)
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
子宮平滑筋腫	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸の悪性新生物	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
卵巣新生物	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
神経系障害	2(0.3%)	2(1.0%)	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
脳出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
脳梗塞	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
意識消失	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
くも膜下出血	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
スティーブンス・ジョ ンソン症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血管障害	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)

例数（発現率）

Source : CTD 解析, 表 274_09_003

表 2.7.4.2-8 OAB 患者を対象とした国内臨床試験における重篤な有害事象一覧

試験 番号	症例 番号	投与量	性別/ 年齢	有害事象 (PT) †	程度	投与 期間‡	発現 日‡	終了 日‡	転帰	被験薬 の投与	被験薬との 関連性
血液及びリンパ系障害											
CL-045	P02471	プラセボ	女/59	貧血	軽度	95 日	95 日	202§	回復§	変更なし	関連あるかもしれない
胃腸障害											
CL-048	P02917	トルテロジン 4 mg	女/76	大腸炎	中等度	25 日	25 日	35 日	回復	中止	関連あるかもしれない
CL-051	S01302	ミラベグロン 100 mg 増量例	女/56	結腸ポリープ	中等度	363 日	317 日	324 日	回復	変更なし	否定できる
CL-051	S01303	ミラベグロン 50 mg 維持例	女/75	虚血性大腸炎	中等度	8 日	8 日	—	軽快	中止	否定できる
肝胆道系障害											
CL-048	P07717	トルテロジン 4 mg	女/76	レンメル症候群	中等度	19 日	20 日	52 日	回復	中止	否定できる
感染症及び寄生虫症											
CL-045	P01643	プラセボ	男/40	虫垂炎	中等度	11 日	12 日	40 日	回復	休薬	否定できる
CL-045	P01862	プラセボ	男/33	胃腸炎	軽度	91 日	55 日	63 日	回復	休薬	否定できる
CL-048	P07608	ミラベグロン 50 mg	女/38	原発性異型肺炎	中等度	90 日	31 日	38 日	回復	休薬	否定できる
CL-048	P04701	トルテロジン 4 mg	女/79	細菌性敗血症	中等度	28 日	17 日	28 日	回復	中止	否定できる
				急性腎盂腎炎	中等度		17 日	28 日	回復	中止	否定できる
CL-051	S00202	ミラベグロン 50 mg 維持例	女/56	虫垂炎	重度	358 日	245 日	248 日	回復	休薬	否定できる
CL-051	S01906	ミラベグロン 50 mg 維持例	女/72	急性腎盂腎炎	中等度	364 日	132 日	149 日	回復	休薬	否定できる
CL-051	S02504	ミラベグロン 50 mg 維持例	女/28	虫垂炎	中等度	364 日	35 日	64 日	回復	休薬	否定できる
傷害、中毒及び処置合併症											
CL-045	P00864	ミラベグロン 25 mg	男/50	鎖骨骨折	中等度	6 日	5 日	—	軽快§	中止	否定できる
CL-045	P02114	ミラベグロン 50 mg	女/74	脊椎圧迫骨折	中等度	70 日	59 日	—	軽快	中止	否定できる
CL-048	P02808	プラセボ	女/45	顔面骨骨折	中等度	83 日	91 日	104 日§	回復§	該当せず	否定できる
CL-048	P09302	プラセボ	女/61	半月板障害	中等度	84 日	12 日	—	軽快	変更なし	否定できる
CL-048	P05512	ミラベグロン 50 mg	女/58	膝蓋骨骨折	軽度	42 日	41 日	—	未回復	中止	否定できる
CL-048	P01308	トルテロジン 4 mg	女/72	大腿骨頸部骨折	重度	10 日	10 日	—	軽快	中止	否定できる
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）											
CL-048	P05510	プラセボ	女/50	子宮平滑筋腫	中等度	15 日	7 日	—	未回復	中止	否定できる
CL-048	P03202	ミラベグロン 50 mg	女/65	肛門直腸の悪性新生物	中等度	21 日	22 日	—	未回復	中止	否定できる
CL-051	S00904	ミラベグロン 100 mg 増量例	女/72	基底細胞癌	軽度	196 日	174 日	201 日§	回復§	中止	否定できる
CL-051	S02504	ミラベグロン 50 mg 維持例	女/28	卵巣新生物	中等度	364 日	238 日	286 日	回復	変更なし	否定できる
神経系障害											
CL-045	P02361	ミラベグロン 25 mg	女/71	脳出血	重度	7 日	7 日	—	軽快	中止	関連あるかもしれない
CL-045	P00601	ミラベグロン 25 mg	男/69	脳梗塞	中等度	40 日	40 日	—	軽快§	中止	否定できる
CL-045	P00171	プラセボ	男/64	くも膜下出血	中等度	39 日	38 日	—	未回復	中止	否定できる
CL-048	P07504	プラセボ	男/62	意識消失	軽度	66 日	26 日	26 日	回復	変更なし	関連あるかもしれない
皮膚及び皮下組織障害											
CL-045	P00244	ミラベグロン 100 mg	女/74	スティーブンス・ジョンソン症候群	中等度	30 日	26 日	196 日§	回復§	中止	関連あるかもしれない
血管障害											
CL-051	S01503	ミラベグロン 100 mg 増量例	女/59	大動脈解離	重度	224 日¶	237 日	237 日	死亡	中止	否定できる††

† MedDRA/J Version 12.1

‡ 治療期用治験薬の投与開始日を第 1 日とする

§ 追跡調査で確認された最終転帰

¶ 第 224 日目まで本剤を服薬していることが確認されているが、この日以降死亡日までの服薬状況は不明である。

†† 治験責任医師の判定。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本事象（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。

Source : CL-045 総括報告書、付録 13.2.7.4, 別添 1, CL-048 総括報告書、表 24, 別添 1, CL-051 総括報告書、表 17, 表 19, 別添 1, CTD 解析、表 2.7.6_01_001

なお、参考資料とした海外臨床試験 [CL-044, CL-046, CL-047, CL-049] で認められた重篤な有害事象を「添付資料 5.3.5.1-5 (参)」, 「添付資料 5.3.5.1-3 (参)」, 「添付資料 5.3.5.1-4 (参)」, 「添付資料 5.3.5.1-6 (参)」に示す。

欧州後期第 II 相試験 [CL-044] における重篤な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、200 mg 群、トルテロジン群でそれぞれ 0.6% (1/169 例)、0.6% (1/169 例)、0.6% (1/169 例)、1.2% (2/168 例)、1.8% (3/167 例)、1.2% (1/85 例) であった。ほとんどの事象が 1 例のみに発現し、本剤群で 2 例以上にみられた事象は肺炎 (50 mg 群 1 例、200 mg 群 2 例) であった。

欧州第 III 相試験 [CL-046] における重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 1.6% (8/494 例)、本剤 50 mg 群 2.8% (14/493 例)、100 mg 群 2.4% (12/496 例)、トルテロジン群 2.2% (11/495 例) であった。ほとんどの事象が 1 例のみに発現し、本剤群で 2 例以上にみられた事象は心房細動 (50 mg 群、100 mg 群各 1 例) とバニオン手術 (100 mg 群 2 例) であった。

米国第 III 相試験 [CL-047] における重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 2.0% (9/453 例)、本剤 50 mg 群 2.5% (11/442 例)、100 mg 群 3.2% (14/433 例) であった。ほとんどの事象が 1 例のみに発現し、本剤群で 2 例以上にみられた事象は胸痛 (100 mg 群 3 例)、心房細動 (50 mg 群、100 mg 群各 1 例) 及び前立腺癌 (50 mg 群 2 例) であった。

海外長期投与試験 [CL-049] における重篤な有害事象の発現率は、本剤 50 mg 群、100 mg 群、トルテロジン群でそれぞれ 5.2% (42/812 例)、6.2% (51/820 例)、5.4% (44/812 例) であった。ほとんどの事象が 1 例のみに発現し、本剤群で 2 例以上にみられた事象は乳癌 (100 mg 群 2 例)、肺の悪性新生物 (100 mg 群 2 例)、前立腺癌 (100 mg 群 2 例)、心房細動 (50 mg 群 2 例)、胃炎 (50 mg 群、100 mg 群各 1 例)、上部消化管出血 (50 mg 群、100 mg 群各 1 例)、子宮摘出 (50 mg 群、100 mg 群各 1 例)、腸管膿瘍 (50 mg 群、100 mg 群各 1 例)、骨関節炎 (50 mg 群 2 例、100 mg 群 1 例)、脳血管発作 (50 mg 群 3 例)、子宮ポリープ (50 mg 群、100 mg 群各 1 例)、子宮脱 (100 mg 群 2 例)、高血圧 (50 mg 群、100 mg 群各 1 例) 及び肝機能検査異常 (100 mg 群 2 例) であった。

参考資料とした海外臨床試験も含め、薬事法第 80 条の 2 第 6 項の規定により厚生労働省へ報告した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-9 に示す。

表 2.7.4.2-9 薬事法第 80 条の 2 第 6 項に規定されている重篤な有害事象（2010 年 3 月 31 日現在）

国内症例

年齢	性別	発現国	有害事象	重篤度	転帰	情報源
76	女	アメリカ	大腸炎†	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
62	男	日本	意識消失†	その他の医学的に重要な状態	回復	治験中
22	男	日本	下痢、頭痛	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
74	女	日本	スティープンス・ジョンソン症候群	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
60	女	日本	大動脈解離	死に至るもの	死亡	治験中
71	女	日本	脳出血	生命を脅かすもの	軽快	治験中

海外症例

年齢	性別	発現国	事象名	重篤度	転帰	情報源
40	女	イギリス	肺炎	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
72	女	フランス	甲状腺機能低下症	入院又は入院期間の延長が必要	軽快	治験中
76	女	フランス	虚血	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
63	女	ドイツ	高血圧クリーゼ 急性冠動脈症候群	入院又は入院期間の延長が必要	回復 回復したが後遺症あり	治験中
50	女	デンマーク	腹痛	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
90	女	ドイツ	急性心不全	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
66	女	アメリカ	上室性頻脈	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
82	男	アメリカ	心房細動	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
76	女	カナダ	胃腸炎	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
63	女	アイルランド	肝酵素上昇	その他の医学的に重要な状態	回復	治験中
62	女	チェコ共和国	虚血	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
43	女	スロバキア	蕁麻疹	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
52	女	スロバキア	開放隅角緑内障	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
56	女	チェコ共和国	眼の障害、甲状腺機能亢進症	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
56	女	スロバキア	回転性めまい	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
77	女	フランス	てんかん	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
75	男	イギリス	蜂巣炎	入院又は入院期間の延長が必要	軽快	治験中
57	女	アイルランド	筋骨格痛	入院又は入院期間の延長が必要	不明	治験中
86	女	ラトビア	心房粗動 低血圧	入院又は入院期間の延長が必要	回復したが後遺症あり 不明	治験中
48	女	ベルギー	伝導障害	その他の医学的に重要な状態	回復	治験中
56	女	ドイツ	閉塞隅角緑内障	入院又は入院期間の延長が必要	未回復	治験中
77	男	スロバキア	心筋虚血、心筋虚血	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
60	男	カナダ	胃炎	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
44	女	カナダ	心停止 心室細動、心室性頻脈、心筋梗塞	生命を脅かすもの、 入院又は入院期間の延長が必要	回復 軽快	治験中
71	女	アメリカ	急性腎不全、脱水	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
77	男	アメリカ	非心臓性胸痛	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
74	男	アメリカ	狭心症	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
58	女	アメリカ	冠動脈疾患	死に至るもの	死亡	治験中
43	男	アメリカ	筋骨格系胸痛	その他の医学的に重要な状態	回復	治験中
45	男	アメリカ	憩室炎	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
58	女	アメリカ	血小板減少症、溶血性貧血	その他の医学的に重要な状態	未回復	治験中
19	女	アメリカ	白血球破砕性血管炎	その他の医学的に重要な状態	回復	治験中
28	女	フランス	自殺既遂	死に至るもの	死亡	治験中
43	女	アメリカ	膵炎	入院又は入院期間の延長が必要	回復	治験中
66	男	アメリカ	脳血管発作 頸動脈狭窄	入院又は入院期間の延長が必要	回復したが後遺症あり 回復	治験中

† 後日關鍵情報を入手し、大腸炎はトルテロジン群、意識消失はプラセボ群であったことが判明したため、2010 年 4 月 7 日に
取下げ報告を行った。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）について検討した。

OAB 患者を対象とした国内試験併合における投与中止に至った有害事象のうち、比較対照試験の各投与群、長期投与試験又は国内試験併合で発現率 0.5%以上の事象を表 2.7.4.2-10 に示し、すべての投与中止に至った有害事象を付録 表 2.7.4.7-11 に示す。また、投与中止に至った副作用のうち、比較対照試験の各投与群、長期投与試験又は国内試験併合で発現率 0.5%以上の事象を付録 表 2.7.4.7-12 に示し、すべての投与中止に至った副作用を付録 表 2.7.4.7-13 に示す。投与中止に至った有害事象及び副作用の累積発現率曲線を付録 図 2.7.4.7-7～付録 図 2.7.4.7-10 に示す。投与中止に至った有害事象がみられた各症例の叙述は「添付資料 5.3.5.1-1」、「添付資料 5.3.5.1-2」及び「添付資料 5.3.5.2-1」に示す。

比較対照試験 [CL-045, CL048] における投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 2.0% (12/591 例)、本剤 25 mg 群 2.4% (5/210 例)、50 mg 群 3.2% (19/587 例)、100 mg 群 3.8% (8/208 例)、トルテロジン群 3.2% (12/375 例) と低かった。本剤のいずれの用量群でも発現率はプラセボ群と大差なく、トルテロジン群との比較においては同程度であった。長期投与試験 [CL-051] における投与中止に至った有害事象の発現率は 7.4% (15/202 例) [50 mg 維持例 6.6% (10/152 例)、100 mg 増量例 10.0% (5/50 例)] であった。

本剤投与例合計（ミラベグロン 25～100 mg 全用量）で発現したすべての投与中止に至った有害事象は 47 例であり、このうち複数の症例で発現した事象は、頭痛、高血圧が各 3 例、動悸、便秘、口内乾燥、倦怠感、発疹が各 2 例であった（付録 表 2.7.4.7-11）。

表 2.7.4.2-10 OAB 患者を対象とした国内試験併合における投与中止に至った有害事象（発現率 0.5%以上）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048] ミラベグロン						長期投与試験 [CL-051] ミラベグロン			国内試験併合 ミラベグロン
	プラセボ (n=591)	25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	トルテロジン (n=375)	全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	全用量 (n=1207)
投与中止に至った すべての有害事象	12(2.0%)	5(2.4%)	19(3.2%)	8(3.8%)	32(3.2%)	12(3.2%)	15(7.4%)	10(6.6%)	5(10.0%)	47(3.9%)
胃腸障害										
口内乾燥	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	3(0.8%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
全身障害及び投与局所 様態										
倦怠感	0	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	2(0.5%)	0	0	0	2(0.2%)
神経系障害										
頭痛	0	0	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.3%)	0	0	0	0	3(0.2%)

例数（発現率）

Source : CTD 解析, 表 274_09_006, 表 274_09_009

2.7.4.2.1.4.2 注目すべき有害事象：心血管系の有害事象

本項では、 β_3 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に着目し、付録 表 2.7.4.7-1 に示す国内試験併合における有害事象の中から、心臓障害、臨床検査（心電図又は血圧に関連するもの）、血管障害に分類される有害事象を抽出した。該当した心血管系の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-11 に示す。

頻脈に関連する有害事象（頻脈、動悸及び心拍数増加）の発現率は、比較対照試験〔CL-045, CL-048〕ではいずれの投与群でも低く、本剤 3 投与量群での発現率はいずれもプラセボと同程度であった。長期投与試験〔CL-051〕では動悸が 50 mg 維持例の 1 例にみられた。なお、脈拍数の結果は「2.7.4.4.1 バイタルサイン」に示す。

心血管系の有害事象発現率は、比較対照試験〔CL-045, CL-048〕では本剤のいずれの用量群でも低く、プラセボ群と同程度であった。長期投与試験〔CL-051〕でも同様に発現率は低く、増量の有無別でみても 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。

表 2.7.4.2-11 OAB 患者を対象とした国内試験併合における心血管系の有害事象

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]				国内試験 併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロ ジン (n=375)	ミラベグロン				ミラベグ ロン (n=1207)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	全用量 (n=1207)	
すべての有害事象	449(76.0%)	169(80.5%)	452(77.0%)	175(84.1%)	796(79.2%)	305(81.3%)	189(93.6%)	139(91.4%)	50(100%)	985(81.6%)	
心臓障害											
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
上室性不整脈	2(0.3%)	0	0	0	0	0	2(1.0%)	2(1.3%)	0	2(0.2%)	
心房細動	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
第一度房室ブロック	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	
右脚ブロック	3(0.5%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	5(2.5%)	3(2.0%)	2(4.0%)	6(0.5%)	
伝導障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
動悸	2(0.3%)	3(1.4%)	5(0.9%)	1(0.5%)	9(0.9%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	10(0.8%)	
洞房ブロック	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
洞性不整脈	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	0	3(0.3%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	4(0.3%)	
洞性徐脈	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	3(1.5%)	3(2.0%)	0	4(0.3%)	
上室性期外収縮	5(0.8%)	1(0.5%)	4(0.7%)	4(1.9%)	9(0.9%)	6(1.6%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	10(0.8%)	
頻脈	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)	
心室性期外収縮	3(0.5%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.5%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)	5(0.4%)	
左室肥大	0	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
臨床検査											
血圧上昇	3(0.5%)	0	4(0.7%)	1(0.5%)	5(0.5%)	3(0.8%)	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)	12(1.0%)	
心電図 T 波振幅減少	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
心電図 T 波逆転	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
心拍数増加	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)	0	0	0	2(0.2%)	
心電図 R 波上昇不良	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
心電図異常 T 波	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	3(0.2%)	
Q R S 軸異常	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
心電図低電位	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
血管障害											
大動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)	
高血圧	2(0.3%)	2(1.0%)	4(0.7%)	1(0.5%)	7(0.7%)	3(0.8%)	0	0	0	7(0.6%)	
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
ほてり	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)	

例数（発現率）

Source : CTD 解析, 表 274_09_001

次に、OAB 患者を対象とした国内臨床試験 [CL-045, CL-048, CL-051] において、様々な内因性要因別に心血管系の有害事象発現率を検討した。

年齢別の心血管系有害事象発現率を付録 表 2.7.4.7-25 (65 歳以上) 及び付録 表 2.7.4.7-26 (65 歳未満) に示す。比較対照試験 [CL-045, CL-048] における心血管系有害事象発現率は、65 歳未満に比べ 65 歳以上で高かったものの、65 歳以上における発現率に投与群間で大きな違いはみられなかった (65 歳以上: プラセボ群 4.8%, 本剤 25 mg 群 7.9%, 50 mg 群 7.1%, 100 mg 群 8.2%, トルテロジン群 8.8%; 65 歳未満: プラセボ群 3.1%, 本剤 25 mg 群 2.0%, 50 mg 群 1.6%, 100 mg 群 3.7%, トルテロジン群 2.6%)。長期投与試験 [CL-051] においては、65 歳以上と 65 歳未満で個々の心血管系有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。また、65 歳以上において、本剤の増量や長期投与により発現率が増加した事象はなかった。

性別の心血管系有害事象発現率を付録 表 2.7.4.7-27 (男性) 及び付録 表 2.7.4.7-28 (女性) に示す。比較対照試験 [CL-045, CL-048] における心血管系有害事象発現率は、男女間で大きく異なることはなく、また各サブグループの投与群間で同程度であった (男性: プラセボ群 5.9%, 本剤 25 mg 群 4.8%, 50 mg 群 4.4%, 100 mg 群 5.7%, トルテロジン群 6.3%; 女性: プラセボ群 3.3%, 本剤 25 mg 群 3.6%, 50 mg 群 3.4%, 100 mg 群 5.2%, トルテロジン群 4.8%)。また、女性における個々の心血管系有害事象の発現率は、プラセボ群と本剤群で同程度であった。長期投与試験 [CL-051] における心血管系有害事象発現率は男性 (28.6%) に比べ女性 (12.0%) で低く、本剤の増量や長期投与により発現率が増加した事象はなかった。

低体重の女性における本剤の影響を検討した結果を付録 表 2.7.4.7-29 (45 kg 未満) 及び付録 表 2.7.4.7-30 (45 kg 以上) に示す。比較対照試験 [CL-045, CL-048] の女性において、45 kg 未満、45 kg 以上ともに、投与量の増加に伴う心血管系有害事象発現率の明らかな増加は認められなかった (45 kg 未満: プラセボ群 3.3%, 本剤 25 mg 群 12.5%, 50 mg 群 2.9%, 100 mg 群 8.3%, トルテロジン群 5.9%; 45 kg 以上: プラセボ群 3.3%, 本剤 25 mg 群 2.1%, 50 mg 群 3.5%, 100 mg 群 4.7%, トルテロジン群 4.7%)。また、45 kg 未満において 2 例以上にみられた心血管系有害事象はなかった。長期投与試験 [CL-051] の女性における心血管系有害事象発現率は 45 kg 以上 (12.8%) に比べ 45 kg 未満 (5.6%) で低く、本剤の増量や長期投与により発現率が増加した事象はなかった。

高血圧症合併の有無別の心血管系有害事象発現率を付録 表 2.7.4.7-31 (高血圧症合併あり) 及び付録 表 2.7.4.7-32 (高血圧症合併なし) に示す。なお、被験者背景の合併症として高血圧症が記載されていた被験者を高血圧症合併例とした。比較対照試験 [CL-045, CL-048] における心血管系有害事象発現率に、高血圧症合併の有無別で大きな違いはみられなかった (高血圧症合併あり: プラセボ群 4.7%, 本剤 25 mg 群 5.6%, 50 mg 群 7.6%, 100 mg 群 5.5%, トルテロジン群 10.3%, 高血圧症合併なし: プラセボ群 3.4%, 本剤 25 mg 群 3.4%, 50 mg 群 2.4%, 100 mg 群 5.2%, トルテロジン群 3.0%)。長期投与試験 [CL-051] における心血管系有害事象発現率についても、高血圧症合併の有無別で大きな違いはみられなかった (高血圧症合併あり 16.7%, 高血圧症合併なし 14.3%)。比較対照試験 [CL-045, CL-048], 長期投与試験 [CL-051] とともに、高血圧症合併例において本剤の増量や長期投与により発現率が増加した事象はなかった。

器質的心疾患の有無別の心血管系有害事象発現率を付録 表 2.7.4.7-33（器質的心疾患あり）及び付録 表 2.7.4.7-34（器質的心疾患なし）に示す。器質的心疾患を有する被験者において、心血管系の有害事象が本剤 25 mg 群及び 100 mg 群の各 1 例に認められた。25 mg 群でみられた事象は、狭心症合併被験者における軽度、非重篤な高血圧であり、本剤投与継続中に回復した。また、100 mg 群でみられた事象は、僧帽弁逆流症、僧帽弁逸脱症及び狭心症を合併する被験者における第一度房室ブロック及び伝導障害であり、投与中止に至ったが、いずれも心電図所見に伴う事象であった。

以上、検討した心血管系有害事象のリスク要因（高齢、高血圧症、器質的心疾患）及び本剤の曝露量を高める要因（高齢、女性、低体重）の中で、本剤投与時の心血管系有害事象発現率に明らかな悪影響を及ぼすものは認められなかった。

2.7.4.2.1.4.3 注目すべき有害事象：ムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な有害事象

本項では、既存の OAB 治療薬であるムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な有害事象に着目し、付録 表 2.7.4.7-1 に示す国内試験併合における有害事象の中から該当する有害事象を抽出した。ムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な有害事象として临床上問題となっている事象を表 2.7.4.2-12 に示す。

ムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な有害事象（口内乾燥、便秘、霧視、排尿困難）の発現率は、比較対照試験 [CL-045, CL-048] では本剤のいずれの用量群でも低く、プラセボ群と同程度であった。一方、トルテロジン群における口内乾燥の発現率は 14.1%（53/375 例）と、プラセボ群及び本剤投与例の発現率と比べて高かった。長期投与試験 [CL-051] でも同様に発現率は低く、増量の有無別でみても 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。なお、OAB 患者を対象とした国内臨床試験 [CL-045, CL-048, CL-051] において、尿閉は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-1）。

表 2.7.4.2-12 OAB 患者を対象とした国内試験併合におけるムスカリン受容体拮抗薬に特徴的な有害事象

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]				国内試験 併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロ ジン (n=375)	ミラベグロン				ミラベグ ロン (n=1207)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)		
すべての有害事象	449(76.0%)	169(80.5%)	452(77.0%)	175(84.1%)	796(79.2%)	305(81.3%)	189(93.6%)	139(91.4%)	50(100%)	985(81.6%)	
眼障害											
霧視	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	4(1.1%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)	
胃腸障害											
便秘	16(2.7%)	4(1.9%)	22(3.7%)	7(3.4%)	33(3.3%)	14(3.7%)	11(5.4%)	9(5.9%)	2(4.0%)	44(3.6%)	
口内乾燥	12(2.0%)	4(1.9%)	13(2.2%)	3(1.4%)	20(2.0%)	53(14.1%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	25(2.1%)	
腎及び尿路障害											
排尿困難	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)	

例数（発現率）

Source：CTD 解析，表 274_09_001

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

OAB 患者を対象とした国内試験併合における器官別大分類ごとの有害事象発現率を表 2.7.4.2-13 に示す。

本剤投与例合計（ミラベグロン 25～100 mg 全用量）で発現率が 10%以上の器官別大分類は、臨床検査（66.2%）に次いで、感染症及び寄生虫症（28.7%）、胃腸障害（13.7%）であった。これらの器官別大分類にみた有害事象の発現率は、比較対照試験〔CL-045, CL-048〕では本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と、またトルテロジン群との比較においても大差なく、よくみられた器官別大分類であった。また、投与量の増加に伴う明らかな発現率の上昇もみられなかった。長期投与試験〔CL-051〕では、50 mg 維持例と 100 mg 増量例で器官別大分類にみた有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-13 OAB 患者を対象とした国内試験併合における器官別大分類ごとの有害事象

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC）	比較対照試験〔CL-045, CL-048〕						長期投与試験〔CL-051〕				国内試験併合 ミラベグロン
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン				
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	全用量 (n=1207)	
すべての有害事象	449(76.0%)	169(80.5%)	452(77.0%)	175(84.1%)	796(79.2%)	305(81.3%)	189(93.6%)	139(91.4%)	50(100%)	985(81.6%)	
血液及びリンパ系障害	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	
心臓障害	16(2.7%)	6(2.9%)	12(2.0%)	6(2.9%)	24(2.4%)	10(2.7%)	18(8.9%)	14(9.2%)	4(8.0%)	42(3.5%)	
耳及び迷路障害	5(0.8%)	2(1.0%)	3(0.5%)	1(0.5%)	6(0.6%)	5(1.3%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	11(0.9%)	
眼障害	4(0.7%)	3(1.4%)	10(1.7%)	2(1.0%)	15(1.5%)	7(1.9%)	13(6.4%)	8(5.3%)	5(10.0%)	28(2.3%)	
胃腸障害	68(11.5%)	21(10.0%)	69(11.8%)	25(12.0%)	115(11.4%)	81(21.6%)	50(24.8%)	38(25.0%)	12(24.0%)	165(13.7%)	
全身障害及び投与局所様態	8(1.4%)	3(1.4%)	6(1.0%)	6(2.9%)	15(1.5%)	13(3.5%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	20(1.7%)	
肝胆道系障害	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)	
免疫系障害	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	3(1.5%)	3(2.0%)	0	4(0.3%)	
感染症及び寄生虫症	129(21.8%)	64(30.5%)	141(24.0%)	61(29.3%)	266(26.5%)	78(20.8%)	80(39.6%)	59(38.8%)	21(42.0%)	346(28.7%)	
傷害、中毒及び処置合併症	8(1.4%)	6(2.9%)	17(2.9%)	3(1.4%)	26(2.6%)	13(3.5%)	18(8.9%)	13(8.6%)	5(10.0%)	44(3.6%)	
臨床検査	371(62.8%)	142(67.6%)	351(59.8%)	146(70.2%)	639(63.6%)	241(64.3%)	160(79.2%)	116(76.3%)	44(88.0%)	799(66.2%)	
代謝及び栄養障害	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	3(0.2%)	
筋骨格系及び結合組織障害	21(3.6%)	6(2.9%)	13(2.2%)	6(2.9%)	25(2.5%)	7(1.9%)	20(9.9%)	16(10.5%)	4(8.0%)	45(3.7%)	
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1(0.2%)	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	4(0.3%)	
神経系障害	20(3.4%)	11(5.2%)	20(3.4%)	6(2.9%)	37(3.7%)	14(3.7%)	18(8.9%)	12(7.9%)	6(12.0%)	55(4.6%)	
精神障害	3(0.5%)	3(1.4%)	4(0.7%)	1(0.5%)	8(0.8%)	0	8(4.0%)	4(2.6%)	4(8.0%)	16(1.3%)	
腎及び尿路障害	8(1.4%)	4(1.9%)	11(1.9%)	1(0.5%)	16(1.6%)	6(1.6%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)	19(1.6%)	
生殖系及び乳房障害	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	2(1.0%)	5(0.5%)	2(0.5%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	6(0.5%)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5(0.8%)	9(4.3%)	10(1.7%)	3(1.4%)	22(2.2%)	6(1.6%)	11(5.4%)	10(6.6%)	1(2.0%)	33(2.7%)	
皮膚及び皮下組織障害	18(3.0%)	8(3.8%)	26(4.4%)	9(4.3%)	43(4.3%)	16(4.3%)	18(8.9%)	16(10.5%)	2(4.0%)	61(5.1%)	
血管障害	2(0.3%)	2(1.0%)	4(0.7%)	2(1.0%)	8(0.8%)	4(1.1%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)	12(1.0%)	

例数（発現率）

Source：CTD 解析，表 2.7.4_11_001

2.7.4.2.1.5.1 眼障害

OAB 患者を対象とした国内臨床試験 [CL-045, CL-048, CL-051] でみられた眼障害に分類される有害事象を付録 表 2.7.4.7-1 に示し、程度別に付録 表 2.7.4.7-8 に示す。

比較対照試験 [CL-045, CL-048] における眼障害に分類される全有害事象の発現率は、プラセボ群 0.7% (4/591 例)、本剤 25 mg 群 1.4% (3/210 例)、50 mg 群 1.7% (10/587 例)、100 mg 群 1.0% (2/208 例) であり、用量の増加に伴う発現率の増加はみられなかった。事象別にみると、各有害事象の発現率はプラセボ群と本剤群で同程度であった。また、緑内障の発現は認められなかった。なお、いずれの有害事象も軽度であった。

長期投与試験 [CL-051] における眼障害に分類される全有害事象の発現率は、50 mg 維持例 5.3% (8/152 例)、100 mg 増量例 10.0% (5/50 例) であった。事象別にみると、50 mg 維持例の眼精疲労 (3 例) 及び 100 mg 増量例の眼瞼炎 (2 例) を除き、2 例以上にみられた事象はなかった。また、緑内障の発現は認められなかった。なお、いずれの有害事象も軽度であった。

緑内障の合併症を有する被験者が OAB 患者を対象とした国内臨床試験 [CL-045, CL-048, CL-051] の本剤投与例に 10 例 (それぞれ 6, 2, 2 例) 含まれていたが (それぞれ添付資料 5.3.5.1-1, 5.3.5.1-2, 5.3.5.2-1 の付録 13.2.4.4), 上述のように、緑内障の悪化は報告されなかった。

次に、海外長期投与試験 [CL-049] で重篤な緑内障が 2 例報告されたことから、緑内障あるいは緑内障が疑われる有害事象の発現状況を国内及び海外で実施した本剤のすべての臨床試験で検討した。該当する有害事象の一覧を付録 表 2.7.4.7-35 に示す。

MedDRA 標準検索式 (standardized MedDRA query(s), 以下 SMQ(s)) [1] に基づき「緑内障」のカテゴリーに該当する有害事象を抽出した結果、緑内障又は緑内障が疑われる有害事象が 12 例 (本剤 11 例, トルテロジン 1 例) に認められた。いずれも海外の OAB 患者対象試験での症例であった。これらの被験者の眼科受診記録を追跡調査し、集められた情報を外部の眼科専門医も含めて再評価したところ、緑内障が治験期間中に発生したか又は治験開始時に合併していた緑内障が治験期間中に悪化したと判定されたのは、12 例中 3 例であった (本剤 2 例, トルテロジン 1 例)。このうち、本剤を投与した 2 例でみられた事象はいずれも重篤であった。また、緑内障が治験期間中に発生したか又は悪化した可能性を否定できなかったのは、12 例中 2 例であった (本剤 2 例)。本剤を投与した 2 例でみられた事象は、いずれも非重篤であった。残りの 7 例については、有害事象としての緑内障の可能性は否定された。

本剤が投与された安全性解析対象集団における緑内障又は緑内障が疑われる有害事象の発現率を投与期間別にみると、4～12 週間の短期投与試験で 0.04% (国内及び海外の第 II 相及び第 III 相試験 4759 例中 2 例)、12 カ月間の長期投与試験で 0.11% (国内及び海外の長期投与試験 1835 例中 2 例) であった。

なお、国内で実施した第 I 相単回及び反復投与試験 [CL-034] では、眼に及ぼす本剤の影響を検討するため、視力及び眼底検査を実施した (添付資料 5.3.3.1-1, 12.5.5 項)。その結果、臨床的

に意義のある視力の変動はみられなかった。また、眼底検査で異常所見がみられた被験者はいなかった。健康成人を対象に海外で実施した反復投与、性差及び高齢者試験 [CL-031] においても、臨床的に問題となる眼圧の変化がみられた被験者はいなかった（2.7.6.12 項，154 頁）。

2.7.4.2.1.5.2 腫瘍

OAB 患者を対象とした国内臨床試験 [CL-045, CL-048, CL-051] でみられた腫瘍（「良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」に分類される有害事象，以下同様）を付録表 2.7.4.7-1 に示す。

比較対照試験 [CL-045, CL048]（12 週間投与）における腫瘍の発現率は、プラセボ群 0.2%（1/591 例），本剤 25 mg 群 0.0%（0/210 例），50 mg 群 0.3%（2/587 例），100 mg 群 0.0%（0/208 例），トルテロジン群 0.0%（0/375 例）であり，投与群間で同程度であった。

長期投与試験 [CL-051]（52 週間投与）における腫瘍の発現率は，試験全体で 1.0%（2/202 例）であった。有害事象の内訳は，卵巣新生物が 1 例（本剤 50 mg 維持例）及び基底細胞癌が 1 例（100 mg 増量例）であった。

なお，欧州後期第 II 相試験 [CL-044]（12 週間投与）では，腫瘍の発現はみられなかった（付録表 2.7.4.7-36）。欧州第 III 相試験 [CL-046] 及び米国第 III 相試験 [CL-047]（ともに 12 週間投与）における腫瘍の発現率は，本剤のいずれの用量群でもプラセボ群又はトルテロジン群と同程度であった。海外長期投与試験 [CL-049] における腫瘍の発現率は，本剤 50 mg 群 0.9%（7/812 例），100 mg 群 1.8%（15/820 例），トルテロジン群 1.0%（8/812 例）であり，本剤 100 mg 群で最も高かった。しかし，本剤 100 mg 群でみられた腫瘍の種類に偏りは認められなかった（付録表 2.7.4.7-37）。また，本剤の長期投与に伴って腫瘍の発現率が高くなる傾向はみられなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象の詳細な記述については，各試験の報告書に示す。本剤の臨床的安全性を評価した試験の報告書の添付資料番号は表 2.7.4.1-1 に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

1. 比較対照試験

比較対照試験 [CL-045, CL-048] における臨床検査値の推移（平均値±標準偏差）に特記すべき変化はみられなかった（図 2.7.4.3-1，付録表 2.7.4.7-14）。

2.7.4 臨床的安全性

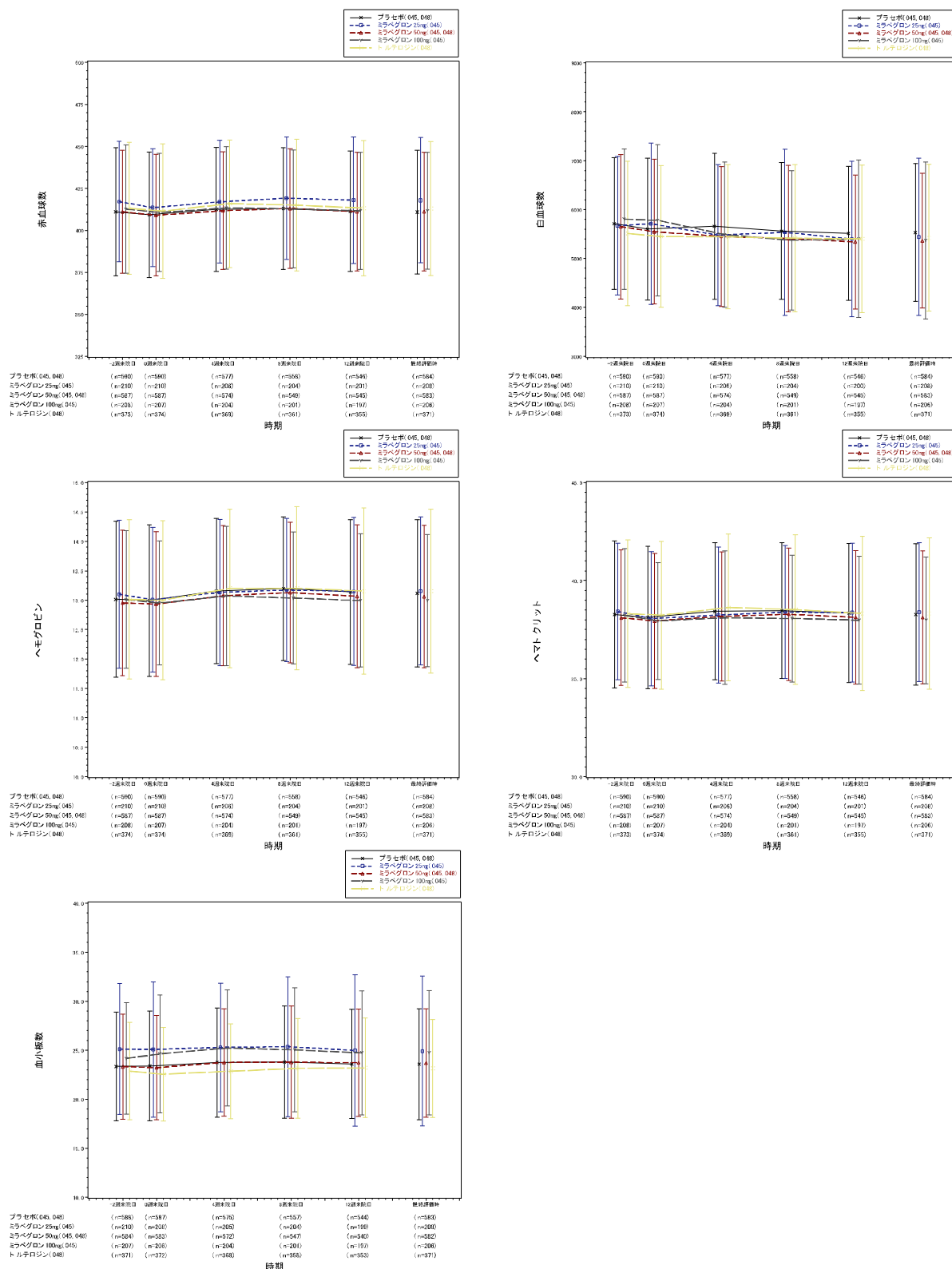


図 2.7.4.3-1 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における臨床検査値の推移 (1)

平均値±標準偏差

Source : CTD 解析, 図 274_07_011

2.7.4 臨床的安全性

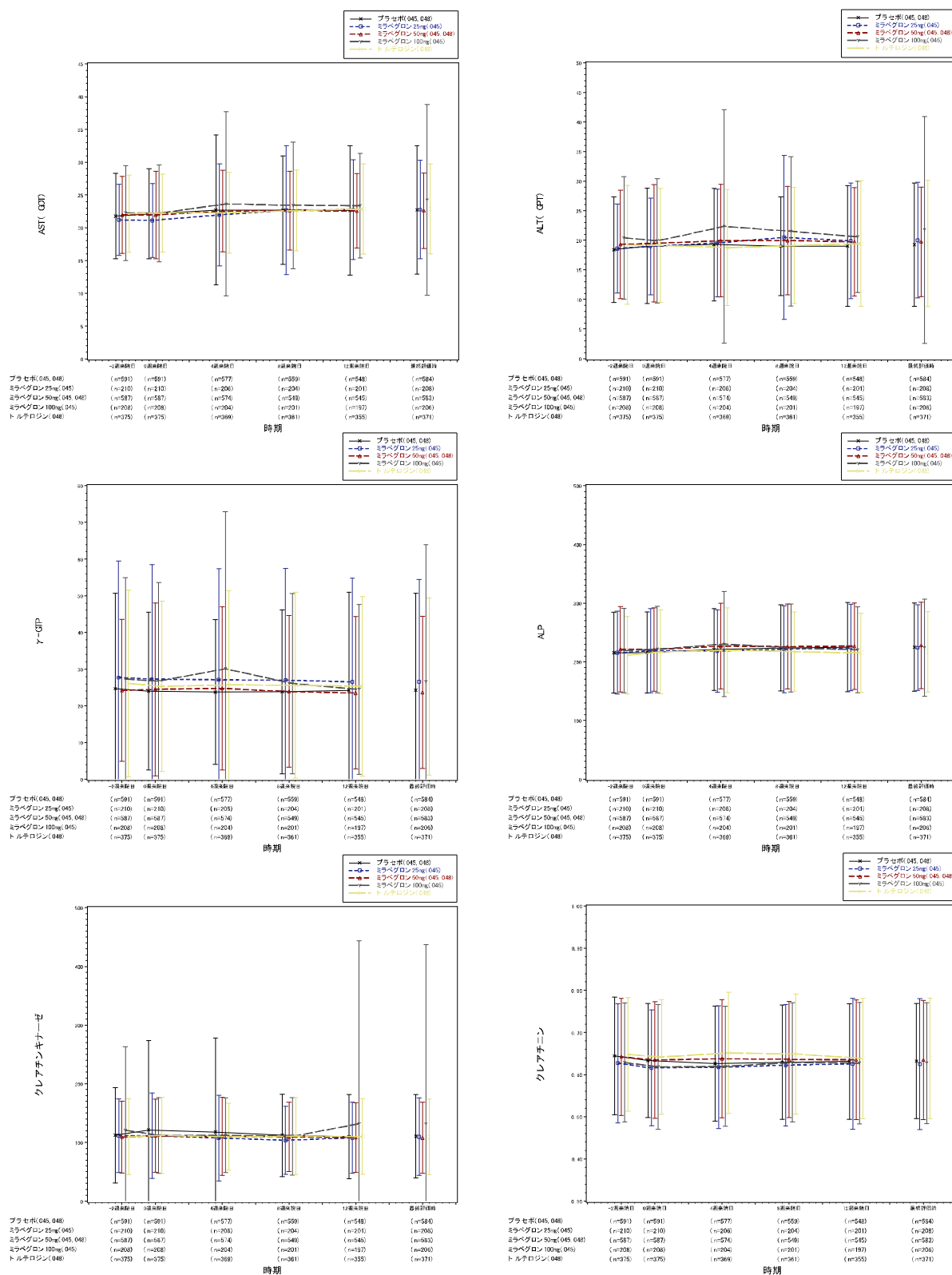


図 2.7.4.3-1 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における臨床検査値の推移 (2)

平均値±標準偏差

Source : CTD 解析, 図 274_07_012

2.7.4 臨床的安全性

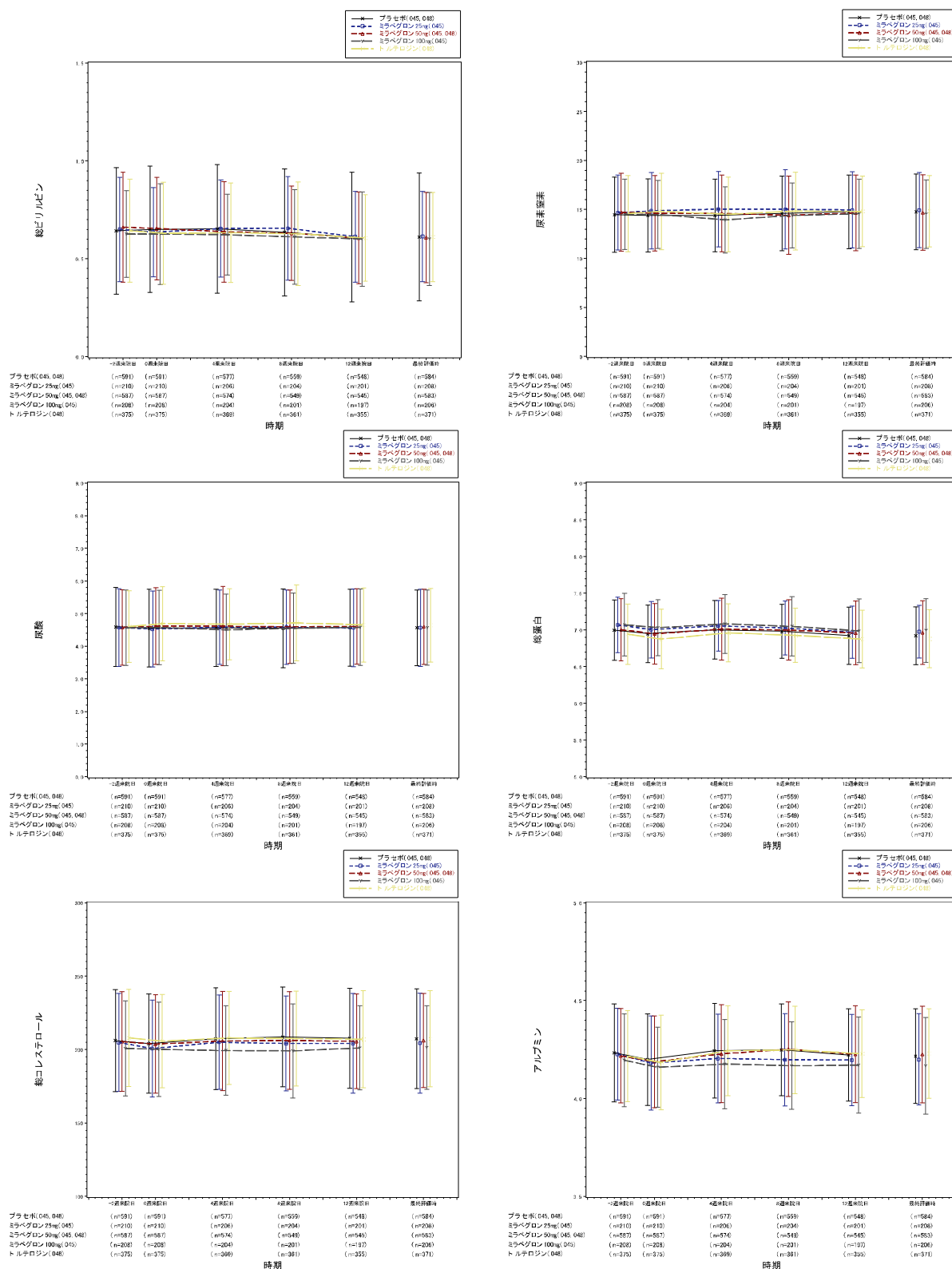


図 2.7.4.3-1 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における臨床検査値の推移 (3)

平均値±標準偏差

Source : CTD 解析, 図 274_07_012, 図 274_07_013

2.7.4 臨床的安全性

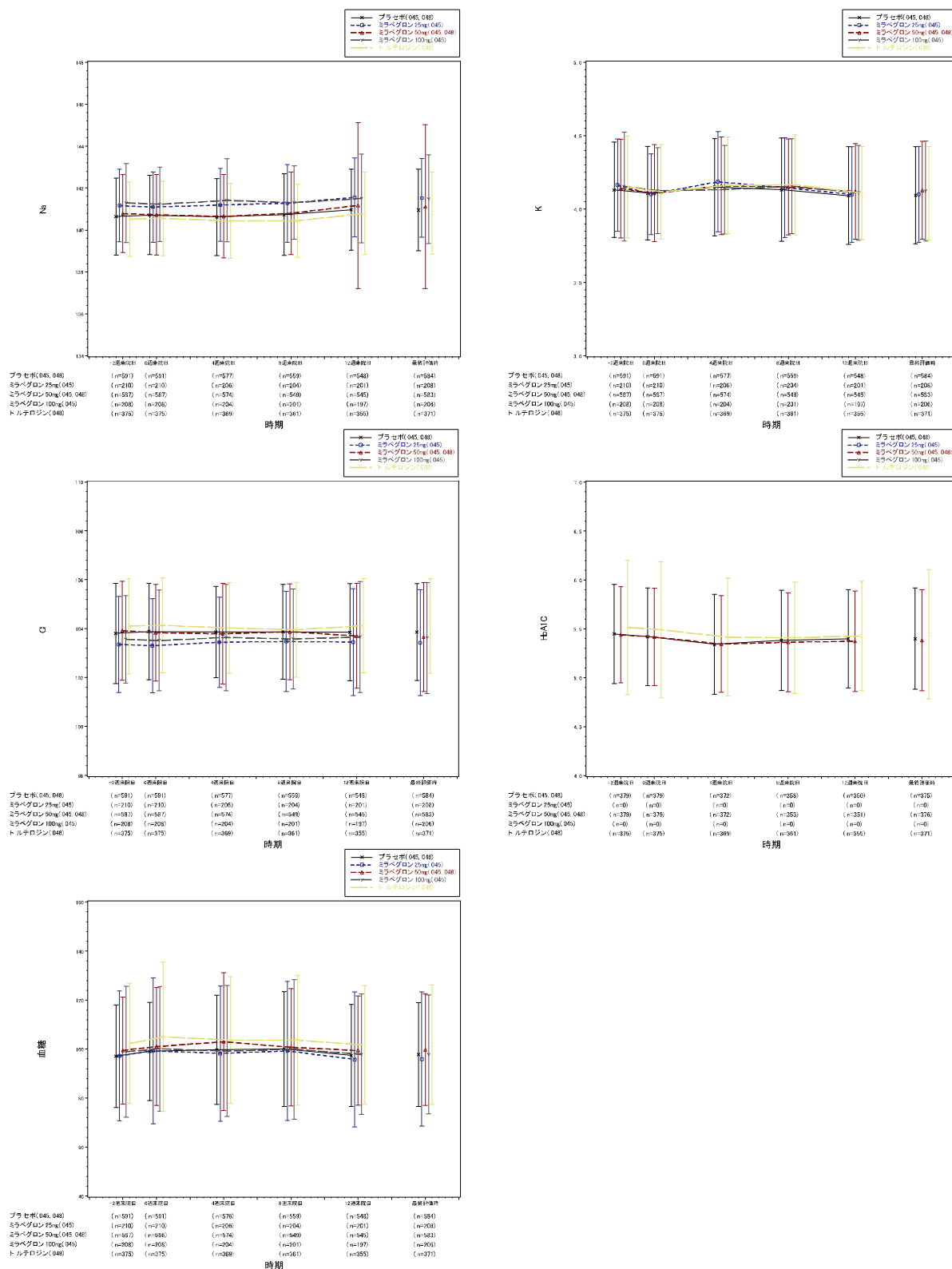


図 2.7.4.3-1 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における臨床検査値の推移 (4)

平均値±標準偏差

Source : CTD 解析, 図 274_07_013

2. 長期投与試験

長期投与試験〔CL-051〕における臨床検査値の推移（平均値±標準偏差）に特記すべき変化はみられなかった（図 2.7.4.3-2、付録 表 2.7.4.7-15）。

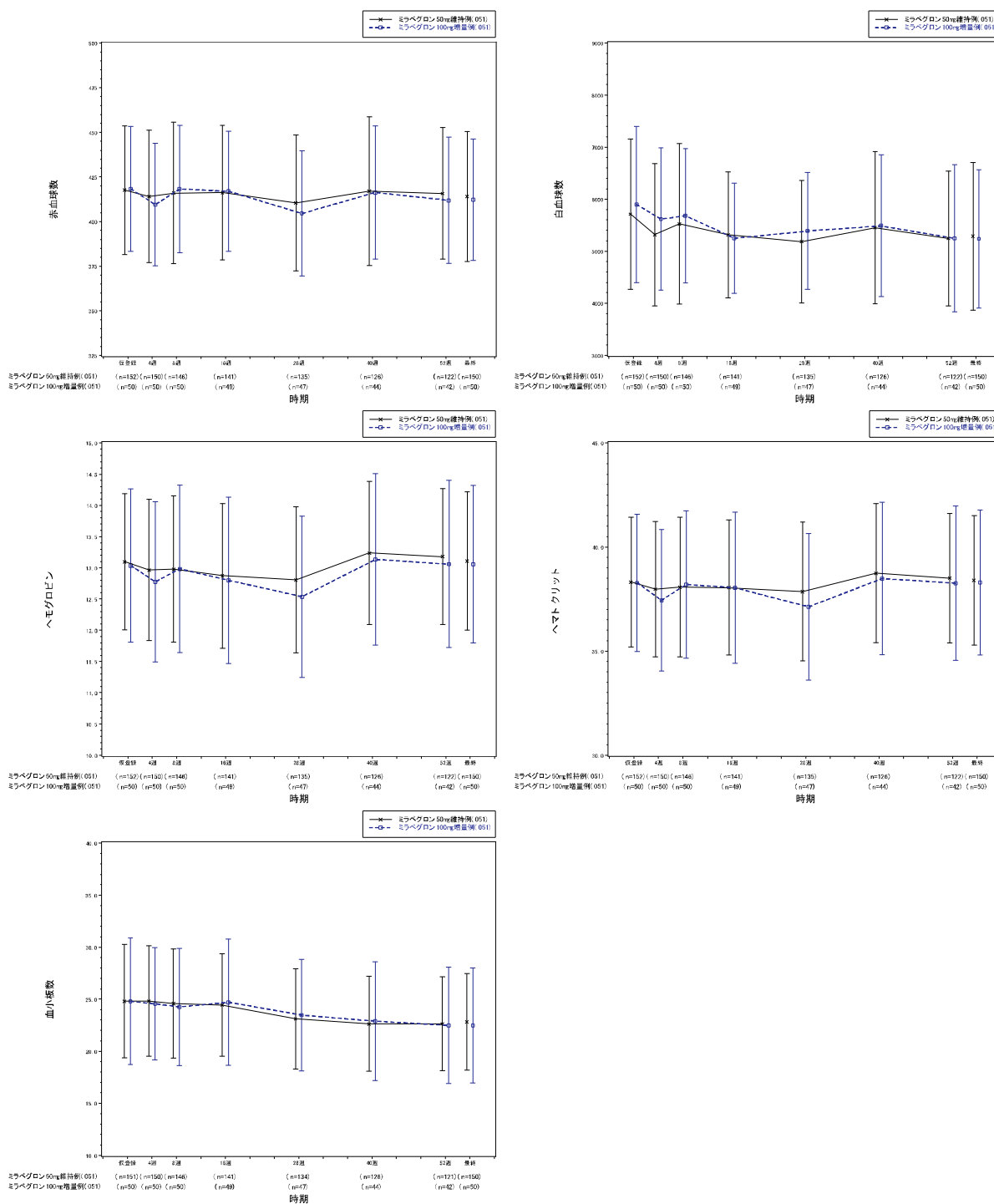


図 2.7.4.3-2 長期投与試験〔CL-051〕における臨床検査値の推移 (1)

平均値±標準偏差

Source : CTD 解析, 図 274_07_021

2.7.4 臨床的安全性

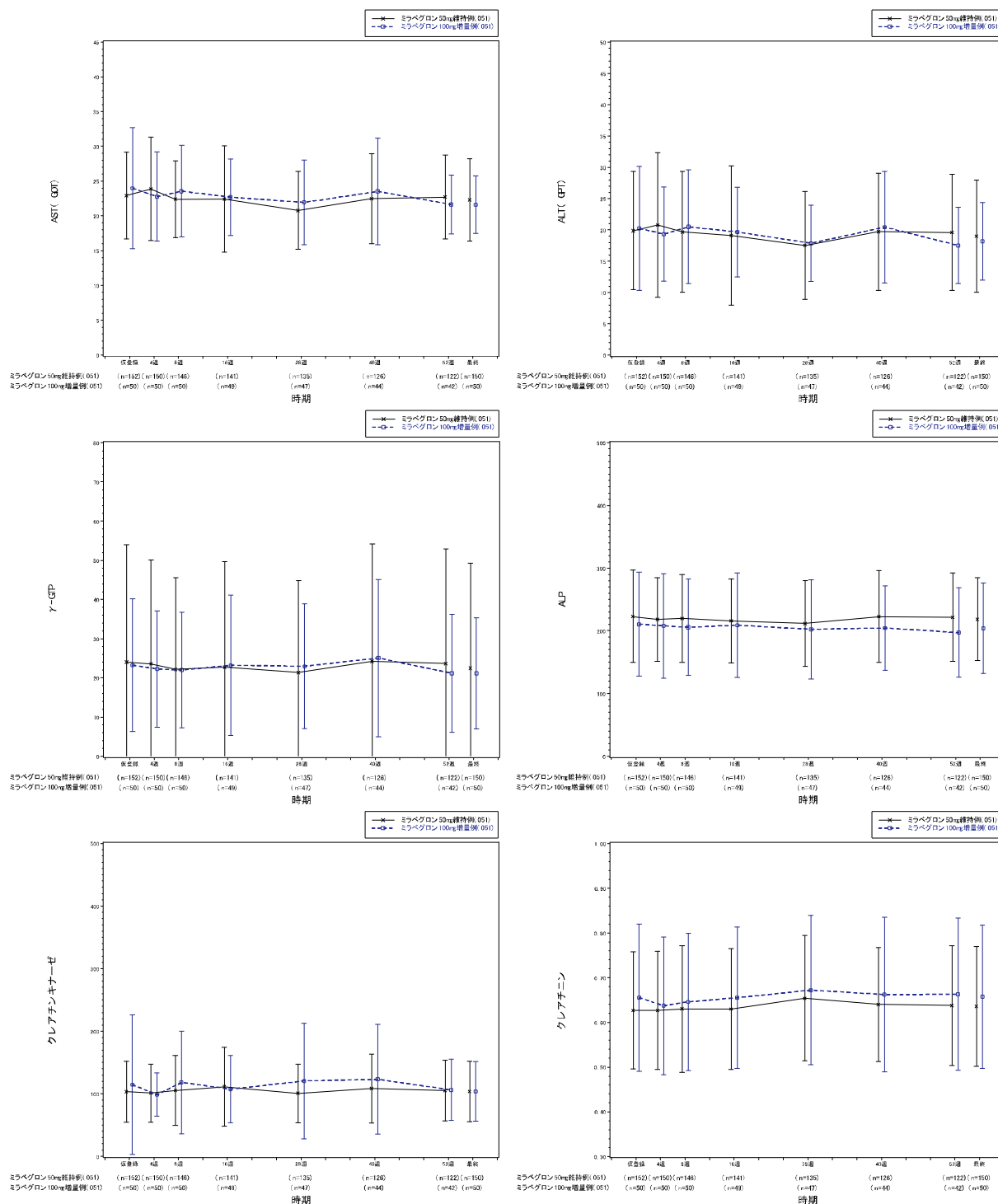


図 2.7.4.3-2 長期投与試験 [CL-051] における臨床検査値の推移 (2)

平均値±標準偏差

Source : CTD 解析, 図 274_07_022

2.7.4 臨床的安全性

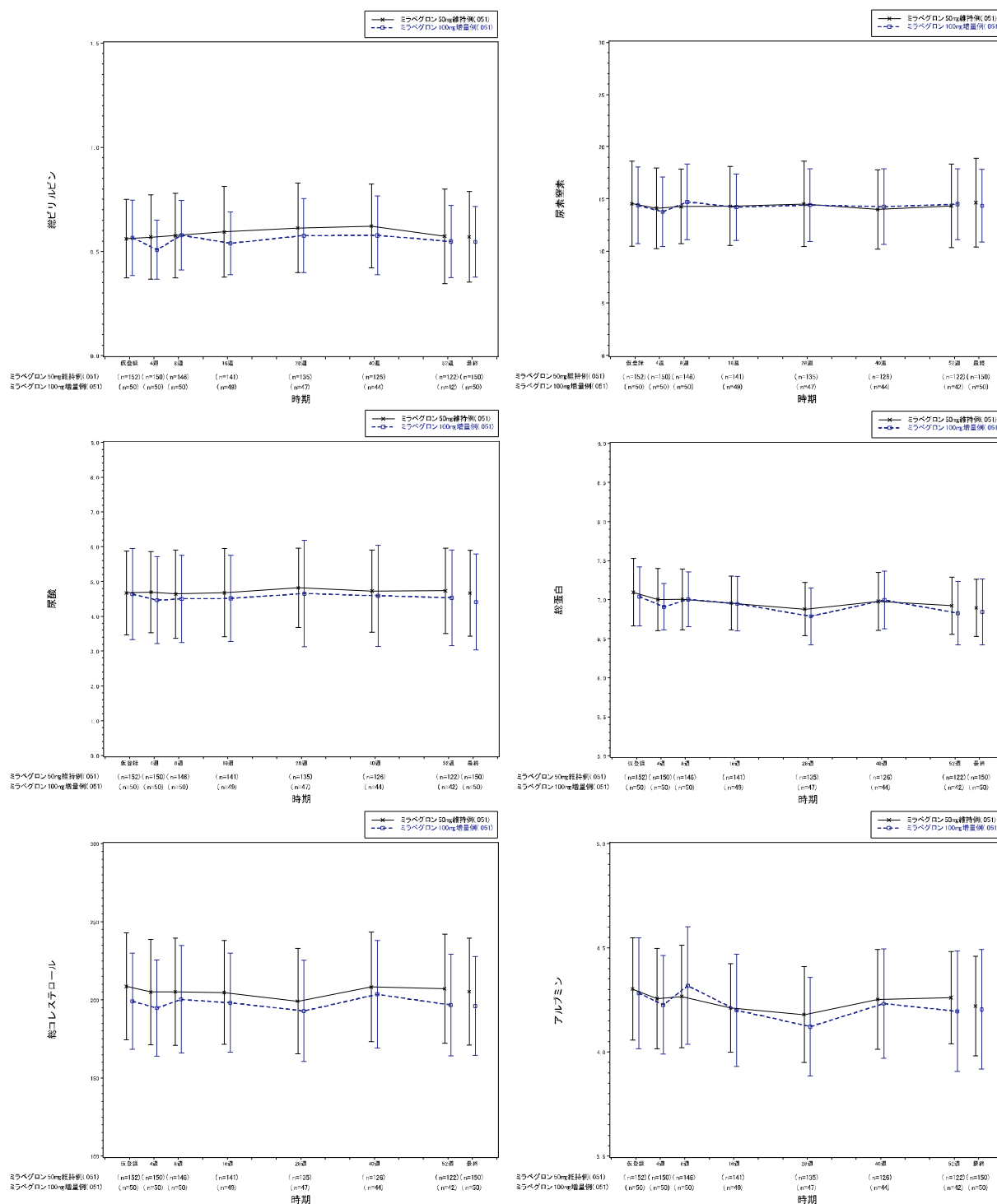


図 2.7.4.3-2 長期投与試験「CL-051」における臨床検査値の推移 (3)

平均値±標準偏差

Source : CTD 解析, 図 274_07_022, 図 274_07_023

2.7.4 臨床的安全性

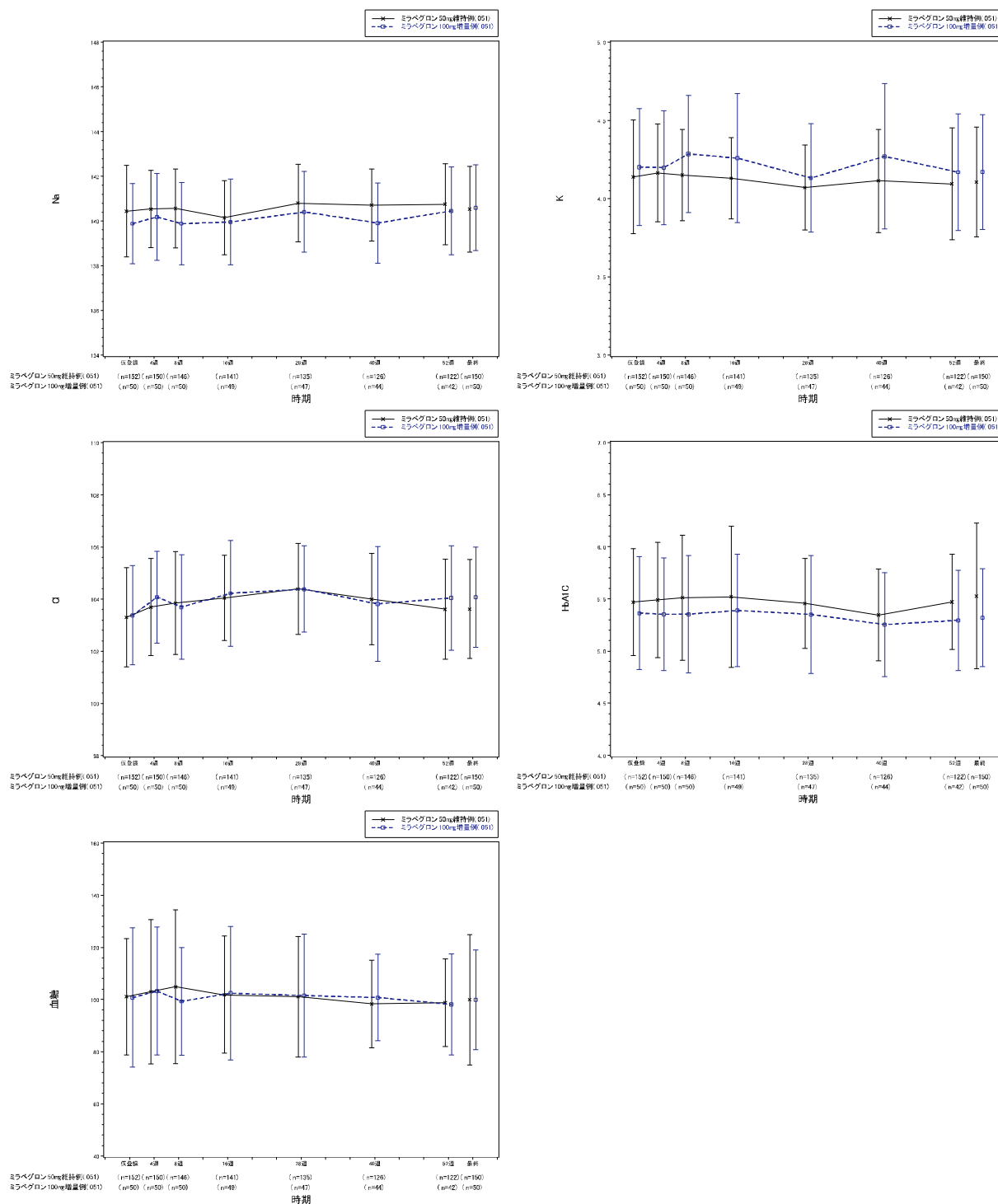


図 2.7.4.3-2 長期投与試験 [CL-051] における臨床検査値の推移 (4)

平均値±標準偏差

Source : CTD 解析, 図 274_07_023

2.7.4.3.2 重要な臨床検査値異常

重要な臨床検査値異常として、臨床検査において「副作用の重篤度分類基準」（平成4年6月29日薬安第80号別添）でグレード3に該当する臨床検査異常（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、血小板数、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、血糖、尿蛋白）について検討した。

1. 比較対照試験

比較対照試験〔CL-045, CL-048〕の本剤投与例合計（ミラベグロン 25～100 mg 全用量）でみられたグレード3の臨床検査値異常は、白血球数減少2例（50 mg 群, 100 mg 群で各1例）、ヘモグロビン減少2例（ともに50 mg 群）、ナトリウム増加2例（ともに50 mg 群）、カリウム増加3例（25 mg 群, 50 mg 群, 100 mg 群で各1例）、血糖増加2例（25 mg 群, 50 mg 群で各1例）であった。発現例数はいずれの投与群でも少数であり、投与群間で大きな差異は認められなかった（表 2.7.4.3-1）。

表 2.7.4.3-1 比較対照試験〔CL-045, CL-048〕におけるグレード3（副作用の重篤度分類基準）の臨床検査値異常

臨床検査項目	グレード基準	比較対照試験〔CL-045, CL-048〕					
		プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)
			25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
白血球数	2000 未満 (/uL)	0	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)
ヘモグロビン	8 未満 (g/dL)	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0
Na	160 以上 (mEq/L)	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0
K	5.5 以上 (mEq/L)	5(0.8%)	1(0.5%)	1(0.2%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0
血糖	301 以上 (mg/dL)	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.3%)

発現例数／例数（発現率）

Source：CTD 解析，表 274_07_051，表 274_07_052，表 274_07_055，表 274_07_056

2. 長期投与試験

長期投与試験〔CL-051〕でみられたグレード3の臨床検査値異常は、白血球数減少1例（50 mg 維持例）、カリウム増加2例（ともに100 mg 増量例）、血糖増加1例（50 mg 維持例）と、発現例数は少数であった（表 2.7.4.3-2）。

表 2.7.4.3-2 長期投与試験 [CL-051] におけるグレード 3（副作用の重篤度分類基準）の臨床検査値異常

臨床検査項目	グレード基準	ミラベグロン		
		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)
白血球数	2000 未満 (/uL)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
K	5.5 以上 (mEq/L)	2(1.0%)	0	2(4.0%)
血糖	301 以上 (mg/dL)	1(0.5%)	1(0.7%)	0

発現例数／例数（発現率）

Source : CL-051 総括報告書, 表 24

2.7.4.4 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

1. 比較対照試験

比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるバイタルサイン（医療機関測定）の推移を表 2.7.4.4-1, 付録 表 2.7.4.7-16, バイタルサイン（被験者測定）の推移を表 2.7.4.4-2, 図 2.7.4.4-1, 図 2.7.4.4-2, 付録 表 2.7.4.7-17 に示す。

比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるバイタルサインの推移（平均値±標準偏差）のうち、本剤投与例合計（ミラベグロン 25～100 mg 全用量）における最終評価時の収縮期血圧, 拡張期血圧はベースラインとほとんど変わらず, プラセボ群と同程度であった。本剤投与例合計の脈拍数はベースラインから最終評価時に, 医療機関測定で 71.8 bpm から 74.2 bpm, 被験者測定の起床時で 69.63 bpm から 72.25 bpm, 投与 6 時間後で 74.70 bpm から 76.35 bpm とわずかに増加した。また, 本剤のいずれの用量群でも, プラセボ群と比較し投与量の増加に伴う脈拍数の増加傾向がみられたが, その変化量は最大でも 5 bpm 未満と大きなものではなかった。

表 2.7.4.4-1 比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるバイタルサイン（医療機関測定）の推移

	プラセボ		ミラベグロン								トルテロジン	
	ベース ライン (n=591)	最終 評価時 (n=587)	25 mg		50 mg		100 mg		全用量		ベース ライン (n=375)	最終 評価時 (n=371)
収縮期血圧 (mmHg)			ベース ライン (n=210)	最終 評価時 (n=210)	ベース ライン (n=587)	最終 評価時 (n=584)	ベース ライン (n=208)	最終 評価時 (n=208)	ベース ライン (n=1005)	最終 評価時 (n=1002)		
平均値 (標準偏差)	122.4 (18.76)	121.5 (18.37)	120.7 (18.46)	121.6 (18.32)	121.3 (18.50)	121.5 (18.24)	121.6 (18.66)	122.0 (18.73)	121.2 (18.51)	121.7 (18.34)	123.4 (18.44)	122.9 (17.53)
拡張期血圧 (mmHg)			ベース ライン (n=210)	最終 評価時 (n=210)	ベース ライン (n=587)	最終 評価時 (n=584)	ベース ライン (n=208)	最終 評価時 (n=208)	ベース ライン (n=1005)	最終 評価時 (n=1002)		
平均値 (標準偏差)	73.4 (11.66)	72.9 (11.24)	72.9 (11.31)	73.7 (10.90)	72.8 (11.58)	73.3 (11.49)	73.0 (11.19)	73.7 (10.74)	72.9 (11.43)	73.5 (11.21)	73.6 (10.71)	74.0 (11.08)
脈拍数 (bpm)			ベース ライン (n=210)	最終 評価時 (n=210)	ベース ライン (n=587)	最終 評価時 (n=584)	ベース ライン (n=208)	最終 評価時 (n=208)	ベース ライン (n=1005)	最終 評価時 (n=1002)		
平均値 (標準偏差)	72.2 (9.27)	72.8 (9.92)	70.6 (9.17)	72.5 (10.01)	72.1 (10.01)	74.3 (10.22)	72.0 (9.64)	75.6 (11.03)	71.8 (9.77)	74.2 (10.39)	71.6 (8.85)	73.9 (9.57)

Source : CTD 解析, 表 274_08_006, 表 274_08_007

表 2.7.4.4-2 比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるバイタルサイン（被験者測定）の推移

プラセボ		ミラベグロン								トルテロジン		
		25 mg		50 mg		100 mg		全用量				
ベース ライン	最終 評価時	ベース ライン	最終 評価時	ベース ライン	最終 評価時	ベース ライン	最終 評価時	ベース ライン	最終 評価時	ベース ライン	最終 評価時	
起床時：収縮期血圧 (mmHg)												
n	586	577	207	203	585	573	205	203	997	979	375	367
平均値	125.89	127.24	123.40	123.91	125.35	127.17	125.30	127.22	124.94	126.50	125.86	127.34
(標準偏差)	(18.476)	(17.744)	(17.595)	(18.136)	(18.328)	(18.576)	(17.590)	(18.155)	(18.027)	(18.428)	(17.762)	(17.703)
起床時：拡張期血圧 (mmHg)												
n	586	577	207	203	585	573	205	203	997	979	375	367
平均値	77.18	77.60	76.05	76.20	76.90	78.14	77.08	78.14	76.76	77.74	76.61	77.56
(標準偏差)	(11.428)	(10.933)	(11.013)	(10.741)	(11.519)	(11.257)	(10.946)	(10.740)	(11.294)	(11.063)	(11.278)	(10.690)
起床時：脈拍数 (bpm)												
n	586	577	207	203	584	573	205	203	996	979	375	367
平均値	70.12	70.57	70.11	71.15	69.40	72.15	69.79	73.66	69.63	72.25	68.90	70.83
(標準偏差)	(8.988)	(9.050)	(9.117)	(9.697)	(8.399)	(8.216)	(8.495)	(8.707)	(8.569)	(8.673)	(8.378)	(8.849)
投与 6 時間後：収縮期血圧 (mmHg)												
n	584	574	207	208	585	575	207	207	999	990	370	366
平均値	124.05	125.42	123.93	125.20	124.19	125.21	124.47	126.90	124.19	125.56	123.71	125.65
(標準偏差)	(15.345)	(15.566)	(15.455)	(14.595)	(15.835)	(14.714)	(17.292)	(15.842)	(16.056)	(14.933)	(15.639)	(14.973)
投与 6 時間後：拡張期血圧 (mmHg)												
n	584	574	207	208	585	575	207	207	999	990	370	366
平均値	75.03	75.83	76.37	76.50	75.38	76.51	75.27	77.42	75.56	76.70	74.79	77.04
(標準偏差)	(9.758)	(10.023)	(10.096)	(9.723)	(10.087)	(9.291)	(10.756)	(10.097)	(10.229)	(9.553)	(10.313)	(9.744)
投与 6 時間後：脈拍数 (bpm)												
n	584	574	207	208	584	575	207	207	998	990	370	366
平均値	75.07	74.36	74.76	75.29	74.61	76.09	74.91	78.14	74.70	76.35	74.09	77.21
(標準偏差)	(9.471)	(9.181)	(9.525)	(9.869)	(9.065)	(8.561)	(9.651)	(9.007)	(9.277)	(8.987)	(8.773)	(9.379)

Source : CTD 解析, 表 274_08_001, 表 274_08_002

2.7.4 臨床的安全性

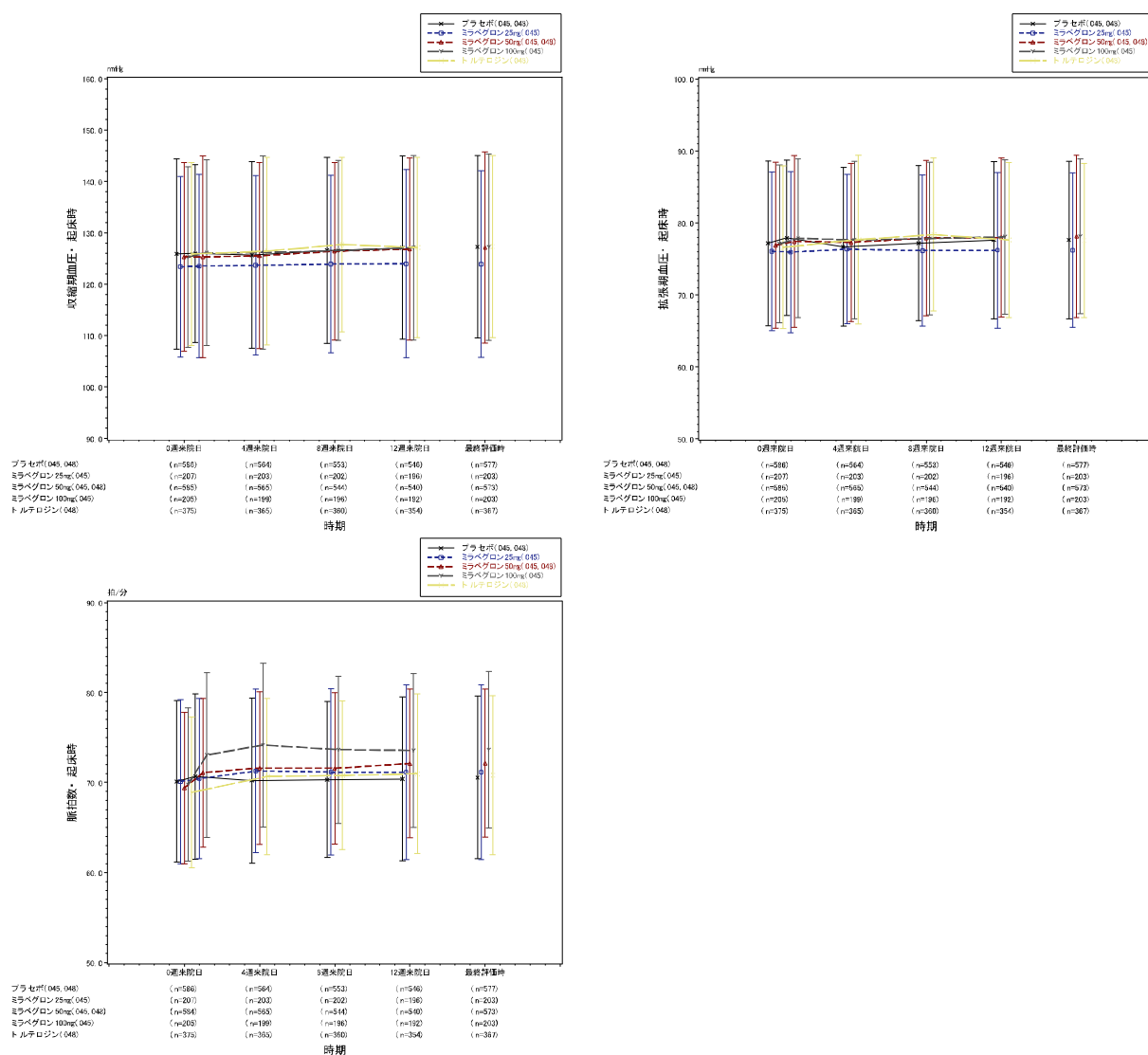


図 2.7.4.4-1 比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるバイタルサイン（被験者測定）の推移（起床時）

平均値±標準偏差

Source : CTD 解析, 図 274_08_051

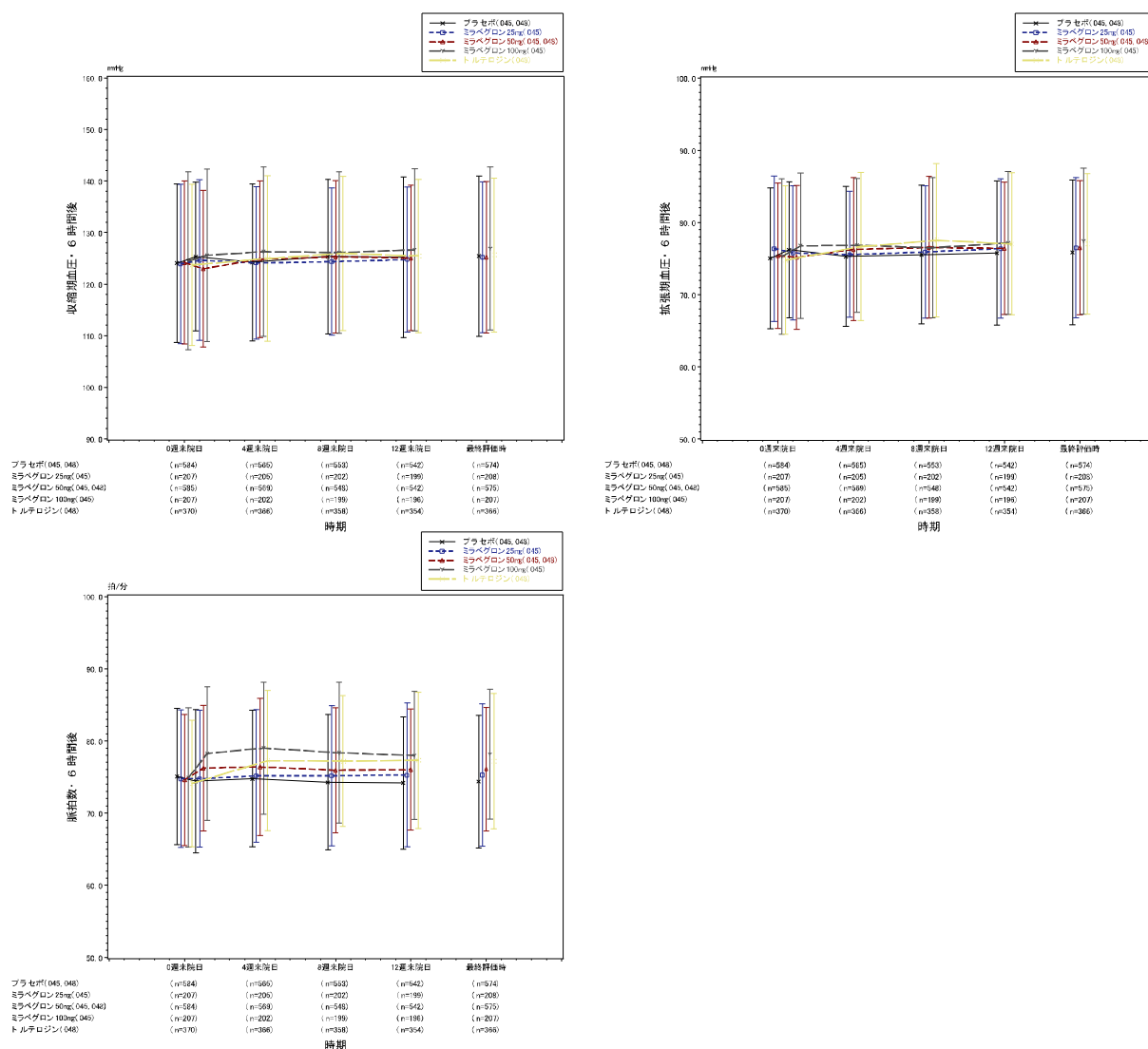


図 2.7.4.4-2 比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるバイタルサイン（被験者測定）の推移（投与 6 時間後）

平均値±標準偏差

Source : CTD 解析, 図 274_08_051

次に、脈拍数増加について更に詳細に検討する目的で、比較対照試験 [CL-045, CL-048] における平均脈拍数が起床時又は投与 6 時間後に 100 bpm を超えた割合を時期別に算出した（表 2.7.4.4-3）。

最終評価時の平均脈拍数が起床時に 100 bpm を超えた割合は、プラセボ群 0.2% (1/577 例)、本剤 25 mg 群 1.0% (2/203 例) であり、50 mg 群、100 mg 群及びトルテロジン群に該当する症例は認められなかった。最終評価時の平均脈拍数が投与 6 時間後に 100 bpm を超えた割合は、プラセボ群 1.2% (7/574 例)、本剤 25 mg 群 1.0% (2/208 例)、50 mg 群 0.9% (5/575 例)、100 mg 群 1.9%

(4/207 例), トルテロジン群 0.8% (3/366 例) であった。本剤のいずれの用量群でも, 発現割合は各最終評価時のプラセボ群と同程度であった。また, 試験期間を通じて, 平均脈拍数が起床時又は投与 6 時間後に 100 bpm を超えた割合は, いずれの投与群でも低かった。

表 2.7.4.4-3 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における平均脈拍数が 100 bpm を超えた割合

	プラセボ	ミラベグロン				トルテロジン
		25 mg	50 mg	100 mg	全用量	
起床時						
ベースライン	1/586(0.2%)	1/207(0.5%)	0/584	0/205	1/996(0.1%)	0/375
4 週	0/564	0/203	1/565(0.2%)	0/199	1/967(0.1%)	2/365(0.5%)
8 週	1/553(0.2%)	0/202	0/544	0/196	0/942	0/360
12 週	1/546(0.2%)	2/196(1.0%)	0/540	0/192	2/928(0.2%)	0/354
最終評価時	1/577(0.2%)	2/203(1.0%)	0/573	0/203	2/979(0.2%)	0/367
投与 6 時間後						
ベースライン	3/584(0.5%)	1/207(0.5%)	2/584(0.3%)	2/207(1.0%)	5/998(0.5%)	2/370(0.5%)
4 週	4/565(0.7%)	3/205(1.5%)	7/569(1.2%)	2/202(1.0%)	12/976(1.2%)	4/366(1.1%)
8 週	6/553(1.1%)	1/202(0.5%)	0/548	3/199(1.5%)	4/949(0.4%)	4/358(1.1%)
12 週	7/542(1.3%)	2/199(1.0%)	4/542(0.7%)	4/196(2.0%)	10/937(1.1%)	3/354(0.8%)
最終評価時	7/574(1.2%)	2/208(1.0%)	5/575(0.9%)	4/207(1.9%)	11/990(1.1%)	3/366(0.8%)

発現例数/症例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_08_011, 表 274_08_012

2. 長期投与試験

長期投与試験 [CL-051] におけるバイタルサイン (医療機関測定) の推移を表 2.7.4.4-4, 付録 表 2.7.4.7-18, バイタルサイン (被験者測定) の推移を表 2.7.4.4-5, 図 2.7.4.4-3, 図 2.7.4.4-4, 付録 表 2.7.4.7-19 に示す。

長期投与試験 [CL-051] におけるバイタルサインの推移 (平均値±標準偏差) のうち, 全症例でみた収縮期血圧, 拡張期血圧は試験期間を通じてベースラインとほとんど変わらず, 50 mg 維持例と 100 mg 増量例で推移は類似していた。脈拍数は, 全症例又は増量の有無別でみても, 医療機関測定, 被験者測定ともベースラインとほとんど変わらなかった。

表 2.7.4.4-4 長期投与試験 [CL-051] におけるバイタルサイン（医療機関測定）の推移

	ミラベグロン											
	全症例				50 mg 維持例				100 mg 増量例			
	ベース ライン (n=202)	8 週 (n=196)	28 週 (n=182)	最終 評価時 (n=200)	ベース ライン (n=152)	8 週 (n=146)	28 週 (n=135)	最終 評価時 (n=150)	ベース ライン (n=50)	8 週 (n=50)	28 週 (n=47)	最終 評価時 (n=50)
収縮期血圧 (mmHg)												
平均値	121.1	120.2	119.4	121.8	120.2	119.7	118.1	121.7	124.0	121.6	123.1	122.0
(標準偏差)	(18.83)	(16.48)	(17.86)	(16.76)	(19.44)	(17.17)	(17.50)	(17.26)	(16.70)	(14.38)	(18.53)	(15.30)
拡張期血圧 (mmHg)												
平均値	75.3	74.5	74.8	74.9	74.6	74.3	74.7	75.2	77.5	75.1	75.2	74.2
(標準偏差)	(11.10)	(10.72)	(11.39)	(10.70)	(11.45)	(11.05)	(11.51)	(11.29)	(9.73)	(9.78)	(11.14)	(8.77)
脈拍数 (bpm)												
平均値	72.4	73.3	71.3	72.0	72.2	73.0	70.7	71.2	73.3	74.0	73.1	74.4
(標準偏差)	(9.38)	(9.71)	(8.85)	(9.47)	(9.18)	(9.75)	(8.45)	(9.17)	(10.01)	(9.65)	(9.80)	(10.02)

Source : CL-051 総括報告書, 表 12.5.3.1.1.1, 表 12.5.3.1.2.1, 表 12.5.3.1.3.1, 表 12.5.3.1.4.1

表 2.7.4.4-5 長期投与試験 [CL-051] におけるバイタルサイン（被験者測定）の推移

	ミラベグロン											
	全症例				50 mg 維持例				100 mg 増量例			
	ベース ライン	8 週	28 週	最終 評価時	ベース ライン	8 週	28 週	最終 評価時	ベース ライン	8 週	28 週	最終 評価時
起床時：収縮期血圧 (mmHg)												
n	201	196	185	194	151	146	137	144	50	50	48	50
平均値	128.94	127.49	122.57	126.04	129.04	126.72	121.55	125.72	128.63	129.76	125.50	126.96
(標準偏差)	(19.669)	(18.753)	(17.590)	(18.302)	(20.094)	(18.849)	(17.614)	(19.048)	(18.517)	(18.470)	(17.372)	(16.104)
起床時：拡張期血圧 (mmHg)												
n	201	196	185	194	151	146	137	144	50	50	48	50
平均値	79.97	78.52	75.20	77.17	79.84	78.14	74.70	76.54	80.37	79.61	76.64	78.99
(標準偏差)	(11.654)	(10.520)	(10.683)	(10.544)	(12.021)	(10.644)	(11.036)	(10.751)	(10.575)	(10.172)	(9.568)	(9.799)
起床時：脈拍数 (bpm)												
n	201	196	185	194	151	146	137	144	50	50	48	50
平均値	70.54	71.50	70.62	71.65	70.51	71.78	70.08	71.52	70.63	70.67	72.17	72.02
(標準偏差)	(8.147)	(8.325)	(7.753)	(7.880)	(8.127)	(8.522)	(7.701)	(7.816)	(8.288)	(7.743)	(7.770)	(8.129)
投与 6 時間後：収縮期血圧 (mmHg)												
n	201	194	185	196	151	144	137	146	50	50	48	50
平均値	125.76	125.13	119.89	124.55	125.06	124.64	118.93	124.23	127.87	126.56	122.64	125.51
(標準偏差)	(16.537)	(15.636)	(15.271)	(15.731)	(16.148)	(15.413)	(15.001)	(16.383)	(17.663)	(16.337)	(15.853)	(13.756)
投与 6 時間後：拡張期血圧 (mmHg)												
n	201	194	185	196	151	144	137	146	50	50	48	50
平均値	77.19	76.32	72.84	75.76	76.64	76.09	72.41	75.32	78.86	77.01	74.05	77.06
(標準偏差)	(10.383)	(10.134)	(9.721)	(10.035)	(10.397)	(10.192)	(9.948)	(10.456)	(10.262)	(10.036)	(9.032)	(8.655)
投与 6 時間後：脈拍数 (bpm)												
n	201	194	185	196	151	144	137	146	50	50	48	50
平均値	74.67	75.29	75.53	74.77	74.80	75.54	75.02	74.41	74.27	74.55	76.98	75.79
(標準偏差)	(9.279)	(8.512)	(8.279)	(8.479)	(9.147)	(8.609)	(8.046)	(7.906)	(9.751)	(8.266)	(8.837)	(9.985)

Source : CL-051 総括報告書, 表 12.5.3.2.1.1, 表 12.5.3.2.1.2, 表 12.5.3.4.1.1

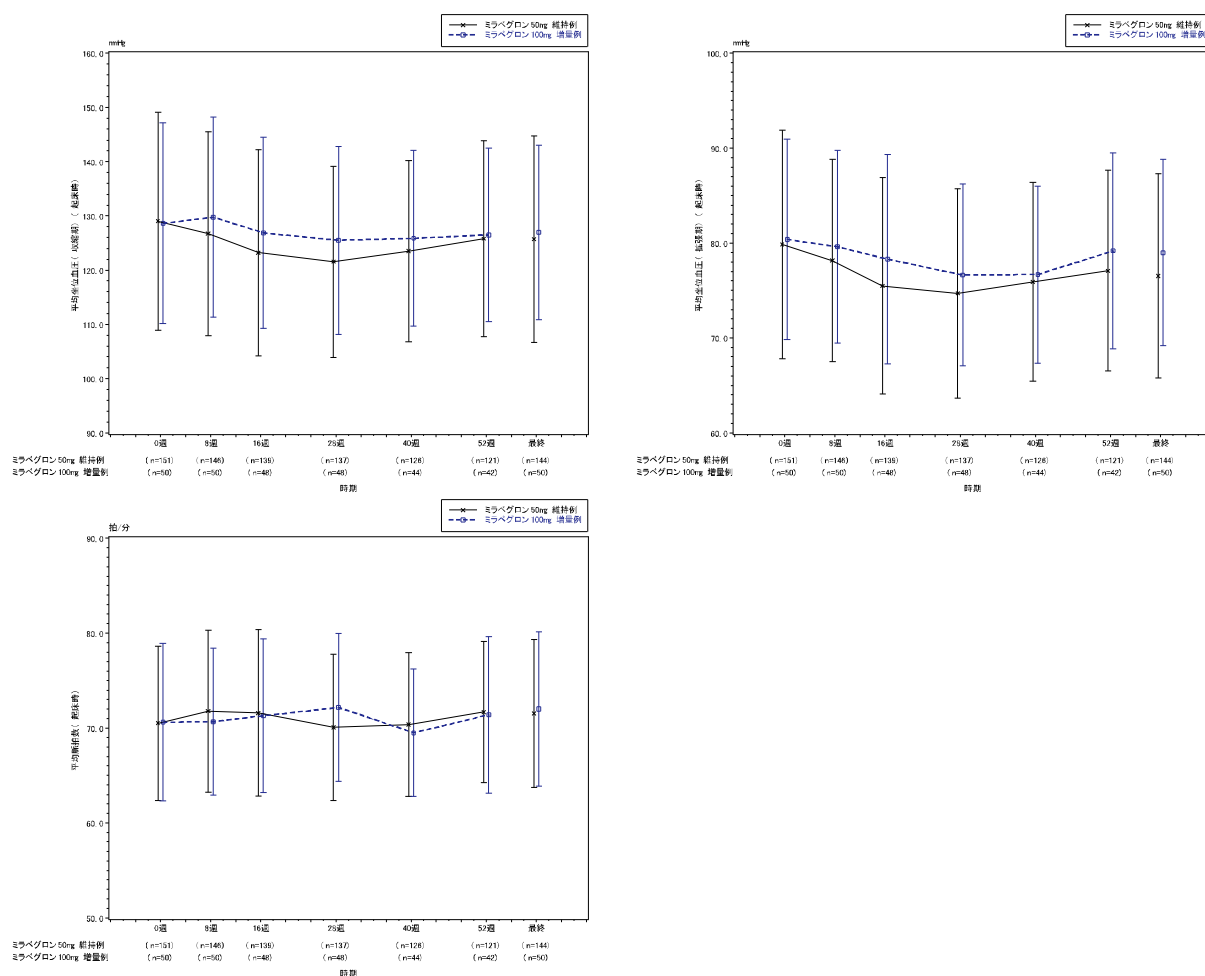


図 2.7.4.4-3 長期投与試験 [CL-051] におけるバイタルサイン（被験者測定）の推移（起床時）
平均値±標準偏差

Source : CL-051 総括報告書, 図 12.5.3.4.1.1, 図 12.5.3.4.1.2

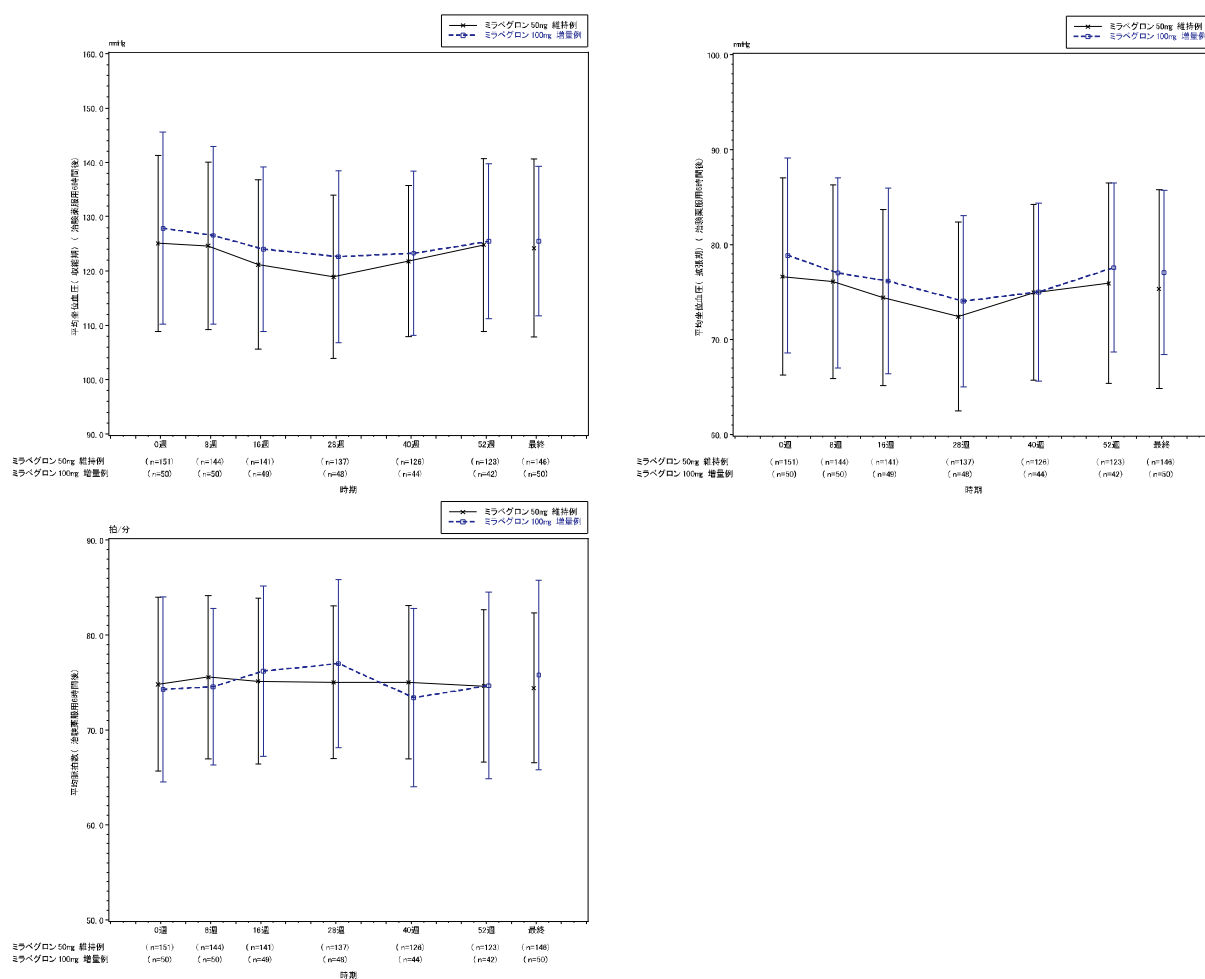


図 2.7.4.4-4 長期投与試験 [CL-051] におけるバイタルサイン（被験者測定）の推移（投与 6 時間後）

平均値±標準偏差

Source : CL-051 総括報告書, 図 12.5.3.4.1.1, 図 12.5.3.4.1.2

長期投与試験 [CL-051] における平均脈拍数が起床時又は投与 6 時間後に 100 bpm を超えた割合を時期別に表 2.7.4.4-6 に示す。

起床時では、試験期間を通じて平均脈拍数が 100 bpm を超えた症例は認められなかった。最終評価時に平均脈拍数が投与 6 時間後に 100 bpm を超えた割合は、0.5% (1/196 例) (100 mg 増量例の 1 例) であった。いずれの評価時期でも平均脈拍数が投与 6 時間後に 100 bpm を超えた割合は低かった。

表 2.7.4.4-6 長期投与試験 [CL-051] における平均脈拍数が 100 bpm を超えた割合

時期	ミラベグロン		
	全症例	50 mg 維持例	100 mg 増量例
起床時			
0 週来院時 (ベースライン)	0/201	0/151	0/50
8 週来院時	0/196	0/146	0/50
16 週来院時	0/187	0/139	0/48
28 週来院時	0/185	0/137	0/48
40 週来院時	0/170	0/126	0/44
52 週来院時	0/163	0/121	0/42
最終評価時	0/194	0/144	0/50
投与 6 時間後			
0 週来院時 (ベースライン)	1/201 (0.5%)	1/151 (0.7%)	0/50
8 週来院時	1/194 (0.5%)	1/144 (0.7%)	0/50
16 週来院時	1/190 (0.5%)	1/141 (0.7%)	0/49
28 週来院時	0/185	0/137	0/48
40 週来院時	1/170 (0.6%)	1/126 (0.8%)	0/44
52 週来院時	1/165 (0.6%)	0/123	1/42 (2.4%)
最終評価時	1/196 (0.5%)	0/146	1/50 (2.0%)

発現例数/症例数 (発現率)

Source : CL-051 総括報告書, 表 26, 表 12.5.3.3.2, 表 12.5.3.4.4.1

3. 内因性要因の影響

ベースラインでの収縮期血圧別 (140 mmHg 未満又は 140 mmHg 以上) の収縮期血圧の推移を付録 表 2.7.4.7-38 (起床時) 及び付録 表 2.7.4.7-39 (投与 6 時間後) に示し、ベースラインでの拡張期血圧別 (90 mmHg 未満又は 90 mmHg 以上) の拡張期血圧の推移を付録 表 2.7.4.7-40 (起床時) 及び付録 表 2.7.4.7-41 (投与 6 時間後) に示す。

比較対照試験 [CL-045, CL-048] 及び長期投与試験 [CL-051] における収縮期血圧 140 mmHg 以上の症例では、起床時、投与 6 時間後ともに、最終評価時の収縮期血圧はベースラインに比べ低下した。拡張期血圧 90 mmHg 以上の症例でも、起床時、投与 6 時間後ともに、最終評価時の拡張期血圧はベースラインに比べ低下した。このように、ベースラインで血圧高値を示した被験者で、本剤による更なる血圧の増加はみられなかった。

比較対照試験 [CL-045, CL-048] における収縮期血圧 140 mmHg 未満の症例では、最終評価時の収縮期血圧はベースラインに比べ増加したが、その変化量は、本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して大差なく、最大の変化量を示した投与 6 時間後の本剤 100 mg 群においてもプラセボ群との差は 1.29 mmHg であった。また、拡張期血圧 90 mmHg 未満の症例でも、最終評価時の拡張期血圧はベースラインに比べ増加したが、その変化量は、本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して大差なく、最大の変化量を示した投与 6 時間後の本剤 100 mg 群においてもプラセボ群との差は 1.61 mmHg であった。

OAB 患者を対象とした国内臨床試験 [CL-045, CL-048, CL-051] における男女別の平均脈拍数の変化量を表 2.7.4.4-7 に示す。

男性に比べて女性で平均脈拍数の変化量がやや大きい傾向がみられたものの、臨床的に問題となる著しい増加は認められなかった。また、第 III 相試験 [CL-048] の女性における平均脈拍数の変化量のプラセボ群に対する差は、起床時、投与 6 時間後ともに、本剤 50 mg 群とトルテロジン群の間で同程度であった。

表 2.7.4.4-7 OAB 患者を対象とした国内臨床試験における男女別の平均脈拍数変化量(最終評価時)

試験	測定時間	性別	投与群	例数	平均値 [†] (bpm)	平均値のプラセボとの差 (95%信頼区間)
第 II 相試験 [CL-045]	起床時	男性	プラセボ	42	1.94	—
			25 mg	39	1.59	-0.35 (-3.55, 2.86)
			50 mg	31	4.11	2.17 (-1.25, 5.58)
			100 mg	31	0.02	-1.92 (-5.33, 1.49)
		女性	プラセボ	168	-0.22	—
			25 mg	163	0.95	1.17 (-0.13, 2.48)
			50 mg	173	2.37	2.59 (1.31, 3.87)
			100 mg	169	4.63	4.86 (3.56, 6.15)
	投与 6 時間後	男性	プラセボ	42	-0.93	—
			25 mg	41	2.12	3.05 (-0.01, 6.11)
			50 mg	31	1.91	2.84 (-0.46, 6.13)
			100 mg	35	-0.46	0.47 (-2.71, 3.66)
		女性	プラセボ	167	-1.81	—
			25 mg	164	0.07	1.89 (0.56, 3.21)
			50 mg	175	1.37	3.18 (1.88, 4.49)
			100 mg	171	4.11	5.92 (4.60, 7.23)
第 III 相試験 [CL-048]	起床時	男性	プラセボ	57	2.07	—
			50 mg	58	2.31	0.24 (-1.86, 2.34)
			トルテロジン	64	1.29	-0.77 (-2.85, 1.30)
		女性	プラセボ	307	0.74	—
			50 mg	308	2.76	2.02 (1.05, 2.98)
			トルテロジン	303	1.86	1.12 (0.15, 2.09)
	投与 6 時間後	男性	プラセボ	57	0.97	—
			50 mg	58	1.73	0.75 (-1.77, 3.28)
			トルテロジン	64	2.77	1.80 (-0.67, 4.27)
		女性	プラセボ	304	-0.21	—
			50 mg	309	1.40	1.61 (0.57, 2.65)
			トルテロジン	297	2.91	3.12 (2.07, 4.18)
長期投与試験 [CL-051]	起床時	男性	—	34	1.96	—
		女性	—	159	0.95	—
	投与 6 時間後	男性	—	35	0.69	—
		女性	—	160	-0.01	—

† 第 II 相試験 [CL-045] , 第 III 相試験 [CL-048] はベースライン調整済みの平均値

Source : CL-045 総括報告書, 表 12.5.3.7 ; CL-048 総括報告書, 表 33 ; CL-051 総括報告書, 表 27

2.7.4.4.2 12 誘導心電図

OAB 患者を対象とした国内臨床試験では、測定した心電図について臨床的に意義のある変動があった場合、有害事象として取り扱った(2.7.4.2.1.4.2 注目すべき有害事象:心血管系の有害事象)。

2.7.4.4.3 QTc の評価

QTc 評価を目的とした海外第 I 相試験 (QT/QTc 評価試験 [CL-037]) において、全体の試験集団では本剤 100 mg 及び 200 mg が QT 間隔に及ぼす影響はみられなかったものの、事後に行った探索的な性別のサブグループ解析では、女性被験者の QTcI 間隔 (被験者ごとの補正計数により心拍数で補正した QT 間隔) が ICH E14 ガイドライン (平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」, 以下同様) で規定された閾値を超えて延長する傾向が認められた。さらに、再解析によってデータのばらつきが減少し、本剤の QT 間隔に及ぼす影響がみられ、QT 間隔を延長する可能性が示唆された (「2.7.2.2.5.1 QT/QTc 評価試験 [CL-037]」, 「2.7.2.3.4.2 用量/濃度-QT 関係」)。

そこで、QTc 間隔を評価した国内第 II 相試験 [CL-045] における治験薬投与前後の QTc 間隔及び変化量の結果を「2.7.4.4.3.1 QTc 間隔を評価した臨床試験」に示すとともに、临床上重要な QTc 延長が個々の症例で認められるか否かについて検討するため、QTc 間隔及び変化量を ICH E14 ガイドラインのカテゴリー別に分類した結果を示す。

次に、国内臨床試験において、QTc 延長に起因し致死性の不整脈を示唆する有害事象の発現頻度について検討した結果を「2.7.4.4.3.2 QTc 延長に関連する有害事象」に示す。

なお、上記の治験薬投与による QTc 延長の検討に際し、参考資料として、QTc 評価を実施した欧州第 III 相試験 [CL-046] 及び米国第 III 相試験 [CL-047] の QTc に関するデータ [添付資料 5.3.5.1-3 (参)], 添付資料 5.3.5.1-4 (参)] も併せて示す。

2.7.4.4.3.1 QTc 間隔を評価した臨床試験

1. 第 II 相試験 [CL-045]

OAB 患者を対象とした国内臨床試験のうち第 II 相試験 [CL-045] では、12 誘導心電図記録 (心電図チャート) から心電図パラメータを測定し、心電図第 II 誘導より計測された QT 間隔を用いて、Fridericia の補正式により QTc 間隔を算出した。その結果を表 2.7.4.4-8 及び性別に表 2.7.4.4-9 に示し、ICH E14 ガイドラインのカテゴリー別に表 2.7.4.4-10 に示す。

最終評価時の QTc 間隔の変化量は群間で大きく異ならず、本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計的に有意な QTc 間隔の延長は認められなかった。最終評価時の QTc 間隔の変化量を性別にみると、男女間で一定の傾向は認められず、また用量依存的に QTc 間隔が延長する傾向も認められなかった。

QTc 間隔とその変化量をカテゴリー別に分類したときも、最終評価時に QTc 間隔が 500 ms を超える「临床上重要な延長」は、いずれの投与群でもみられなかった。本剤投与例 (25 mg 群, 50 mg

群, 100 mg 群) における 480 ms 又は 450 ms を超えた QTc 間隔の発現頻度, また QTc 間隔 (変化量) が 30 ms 以上増加した頻度についても, プラセボ群と比較して大きな差は認められなかった。いずれの投与群においても 60 ms 以上の増加はみられなかった。

表 2.7.4.4-8 第 II 相試験 [CL-045] における QTc 間隔 (Fridericia の補正)

	プラセボ	ミラベグロン		
		25 mg	50 mg	100 mg
ベースライン (ms)	395.99 ± 20.053 (n=212)	399.44 ± 18.545 (n=209)	396.71 ± 18.518 (n=206)	396.97 ± 20.599 (n=206)
最終評価時 (ms)	398.73 ± 21.733 (n=206)	401.64 ± 19.706 (n=204)	401.30 ± 19.072 (n=202)	399.96 ± 19.847 (n=197)
変化量 (ms)	2.88 ± 14.450 (n=206)	1.93 ± 14.136 (n=204)	4.48 ± 13.374 (n=201)	3.22 ± 14.868 (n=196)
P 値†	—	—‡	—‡	0.314

平均値 ± 標準偏差 (例数)

† Williams の多重比較法 (上側) [有意水準: 片側 0.025]

‡ Williams の多重比較法のため, 検定対象外

Source: CL-045 総括報告書, 表 30

表 2.7.4.4-9 第 II 相試験 [CL-045] における男女別の QTc 間隔変化量 (Fridericia の補正)

性別	投与群	例数	平均値 ± 標準偏差 (ms)
男性	プラセボ	40	0.16 ± 12.790
	25 mg	39	5.42 ± 13.926
	50 mg	30	1.19 ± 13.175
	100 mg	33	-0.35 ± 16.531
女性	プラセボ	166	3.54 ± 14.783
	25 mg	165	1.10 ± 14.100
	50 mg	171	5.06 ± 13.363
	100 mg	163	3.94 ± 14.457

Source: CL-045 追加解析, CL045_ADD01_T01_01.rtf

表 2.7.4.4-10 第 II 相試験 [CL-045] におけるカテゴリー別の QTc 間隔 (Fridericia の補正)

カテゴリー	プラセボ	ミラベグロン		
		25 mg	50 mg	100 mg
ベースライン	(n=212)	(n=209)	(n=206)	(n=206)
> 450 ms かつ ≤ 480 ms	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
> 480 ms かつ ≤ 500 ms	0	0	0	0
> 500 ms	0	0	0	0
最終評価時	(n=206)	(n=204)	(n=202)	(n=197)
> 450 ms かつ ≤ 480 ms	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)
> 480 ms かつ ≤ 500 ms	1 (0.5%)	0	0	0
> 500 ms	0	0	0	0
変化量	(n=206)	(n=204)	(n=201)	(n=196)
> 30 ms かつ ≤ 60 ms	7 (3.4%)	3 (1.5%)	5 (2.5%)	7 (3.6%)
> 60 ms	0	0	0	0

例数 (割合)

Source: CL-045 総括報告書, 表 31

なお、Fridericia 法で補正した QTc（第 II 誘導から計測）について、最終評価時におけるベースラインからの変化量 (Δ QTc) と血漿中未変化体濃度との関連性を検討した濃度-QTc 相関解析の結果を「2.7.2.3.4.2 用量/濃度-QT 関係」に示す。切片を男女別に考慮し、直線モデルで検討した結果、血漿中未変化体濃度上昇と Δ QTc 延長の関連性は示されなかった（図 2.7.4.4-5）。また、ロジスティック回帰分析による探索的な検討において、 Δ QTc が 30 ms を超えて延長する被験者の発現頻度と血漿中未変化体濃度との間に関連性は示されなかった。このように濃度-QTc 相関解析で本剤の血漿中濃度と QT 間隔延長作用との間に関連性は示されなかった。

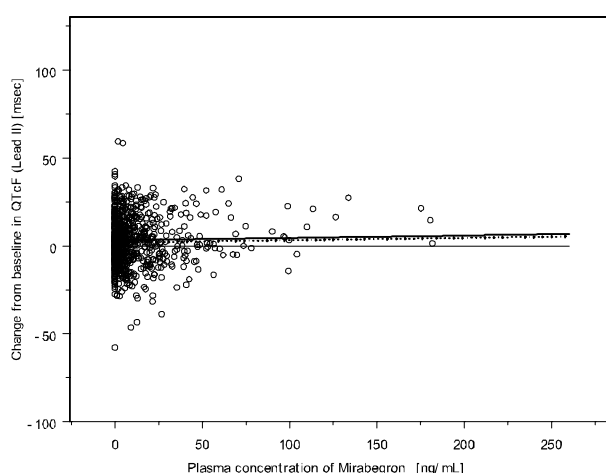


図 2.7.4.4-5 血漿中未変化体濃度と Δ QTc 予測値の関係（第 II 誘導）

破線：QTc ベースライン 386.9 ms の男性の Δ QTc 予測値，実線：QTc ベースライン 398.6 ms の女性の Δ QTc 予測値，細線：傾き 0 (Δ QTc=0) の直線

Source：CL-045 総括報告書，付録 13.1.13.2（図 4.1）

2. 欧州第 III 相試験 [CL-046] 及び米国第 III 相試験 [CL-047]（参考資料）

OAB 患者を対象に本剤（50 mg 又は 100 mg 1 日 1 回）の有効性及び安全性を評価するため、欧州第 III 相試験 [CL-046] ではプラセボ又はトルテロジン（4 mg）を対照として、また米国第 III 相試験 [CL-047] ではプラセボを対照として、それぞれ多施設共同無作為化並行二重盲検群間比較試験を実施した。参考資料として、これら 2 試験におけるカテゴリー別の QTc 間隔（Fridericia の補正）を表 2.7.4.4-11、表 2.7.4.4-13 に示す。

欧州第 III 相試験 [CL-046] では、QTc 間隔が 500 ms を超えた症例は 100 mg 群の 1 例（0.2%）及びトルテロジン群の 1 例（0.2%）でみられた。トルテロジン群の 1 例では有害事象（心房細動）がみられたが、これら 2 例に QTc 延長に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4.4-12）。本剤投与例（50 mg 群，100 mg 群）における 480 ms 又は 450 ms を超えた QTc 間隔の発現頻度，また QTc 間隔（変化量）が 30 ms 以上増加した頻度についても，プラセボ群と比較して大きな差

はなかった。QTc 間隔(変化量)が 60 ms 以上増加した症例はプラセボ群, 50 mg 群で各 1 例, 100 mg 群, トルテロジン群で各 2 例にみられた。

米国第 III 相試験 [CL-047] では, QTc 間隔が 500 ms を超えた症例はプラセボ群の 1 例 (0.2%) でみられたが, 本症例に QTc 延長に関連する有害事象は認められなかった (表 2.7.4.4-14)。本剤投与例 (50 mg 群, 100 mg 群) における 480 ms 又は 450 ms を超えた QTc 間隔の発現頻度は, プラセボ群と比較して大きな差はなかった。QTc 間隔 (変化量) が 30 ms 以上増加した頻度は投与群間で同程度であり, いずれの投与群においても 60 ms 以上の増加はみられなかった。

表 2.7.4.4-11 欧州第 III 相試験 [CL-046] におけるカテゴリー別 QTc 間隔 (Fridericia の補正)

カテゴリー	プラセボ (n=494)	ミラベグロン		トルテロジン (n=495)
		50 mg (n=493)	100 mg (n=496)	
絶対値 (最高値)	(n=446)	(n=434)	(n=445)	(n=435)
> 450 ms	9 (2.0%)	4 (0.9%)	14 (3.1%)	17 (3.9%)
> 480 ms	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)
> 500 ms	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
変化量 (最高値)	(n=425)	(n=418)	(n=428)	(n=418)
≥ 30 ms かつ < 60 ms	21 (4.9%)	28 (6.7%)	12 (2.8%)	22 (5.3%)
≥ 60 ms	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)	2 (0.5%)

二重盲検治験薬最終投与の 11 日目以降に収集されたデータは除外した。二重盲検治療期間中の患者の最高値を使用した。

Source : CL-046 総括報告書, Table 78

表 2.7.4.4-12 欧州第 III 相試験 [CL-046] における QTc 延長例 (>500 ms) の詳細

症例 No. 性別/年齢/人種 [最終服薬日†]	ベースライン 心電図所見 [検査日†]	最終評価時 心電図所見 [検査日†]	ベースライン 関連する 心電図パラ メータ	最終評価時 関連する 心電図パラ メータ	関連する 病歴の有無	有害事象の有無 (「あり」の場合, [発現日/終了日†])
ミラベグロン 100 mg 群						
2284 男/76/白人 [85 日]	ペースメー カーリズム [-20 日]	ペースメー カーリズム [85 日] QTc 間隔延長 [85 日]	QTcF 495 ms	QTcF 512 ms	あり (心筋虚血)	なし
トルテロジン群						
2607 女/61/白人 [81 日]	左房拡大 [-15 日]	上室性期外収縮 [81 日] 心室性期外収縮 (多源性) [81 日] QTc 間隔延長 [81 日] 洞性頻脈 [81 日]	QTcF 399 ms, 心拍数 61 bpm	QTcF 506 ms, 心拍数 108 bpm	あり (不整脈, 心房細動)	あり 心房細動 [29 日/29 日] 心房細動 [81 日/81 日]

† 治療期用試験薬の投与開始日を第 1 日とする

QTcF : QTc 間隔 (Fridericia の補正)

Source : CL-046 総括報告書, Table 79, Table 81

表 2.7.4.4-13 米国第 III 相試験 [CL-047] におけるカテゴリー別 QTc 間隔 (Fridericia の補正)

カテゴリー	プラセボ (n=453)	ミラベグロン	
		50 mg (n=442)	100 mg (n=433)
絶対値 (最高値)	(n=403)	(n=392)	(n=388)
> 450 ms	21 (5.2%)	17 (4.3%)	13 (3.4%)
> 480 ms	2 (0.5%)	1 (0.3%)	4 (1.0%)
> 500 ms	1 (0.2%)	0	0
変化量 (最高値)	(n=402)	(n=391)	(n=385)
≥ 30 ms かつ < 60 ms	11 (2.7%)	12 (3.1%)	10 (2.6%)
≥ 60 ms	0	0	0

二重盲検試験薬最終投与の 11 日目以降に収集されたデータは除外した。二重盲検治療期間中の患者の最高値を使用した。

Source : CL-047 総括報告書, Table 70

表 2.7.4.4-14 米国第 III 相試験 [CL-047] における QTc 延長例 (>500 ms) の詳細

症例 No. 性別/年齢/人種 [最終服薬日†]	ベースライン 心電図所見 [検査日†]	最終評価時 心電図所見 [検査日†]	ベースライン 関連する 心電図パラ メータ	最終評価時 関連する 心電図パラ メータ	関連する 病歴の有無	有害事象の有無 (「あり」の場合, [発現日/終了日†])
プラセボ群						
U00020406833 女/82/白人 [84 日]	左脚ブロック [-14 日]	QTc 間隔延長 [85 日] 左脚ブロック [85 日]	QTcF 490 ms	QTcF 513 ms	あり (心筋梗塞)	なし

† 治療期用治験薬の投与開始日を第 1 日とする

QTcF : QTc 間隔 (Fridericia の補正)

Source : CL-047 総括報告書, Table 72

2.7.4.4.3.2 QTc 延長に関連する有害事象

潜在的な不整脈誘発作用の徴候となる可能性がある有害事象、すなわち QTc 延長に関連する有害事象として、SMQ(s) [1] に基づき、「トルサード・ド・ポワンツ (以下、TdP) /QT 延長 (SMQ)」のカテゴリーに該当する有害事象 (心電図 QT 延長, TdP, 先天性 QT 延長症候群, 心電図 QT 間隔異常, 心室性頻脈, QT 延長症候群, 心肺停止, 意識消失, 突然死, 失神, 心室性不整脈, 心停止, 心室粗動, 心臓死, 心電図再分極異常, 心電図 U 波異常, 心電図 2 相性 U 波, 心細動, 心室性頻脈性不整脈, 心突然死, 心室細動) を抽出した。

1. 比較対照試験

比較対照試験 [CL-045, CL-048] における QTc 延長に関連する有害事象を表 2.7.4.4-15 に示す。

比較対照試験 [CL-045, CL-048] で QTc 延長に関連する有害事象は、第 III 相試験 [CL-048] におけるプラセボ群の 1 例に認められた意識消失であり、重篤な有害事象と判定された。本事象は発現日同日に回復し、以降も自己判断で治験薬服用を継続していたが、再発はみられなかった。

表 2.7.4.4-15 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における QTc 延長に関連する有害事象

症例 No. 性別/年齢	有害事象 (PT) † (医師記載用語)	発現日 ‡/ 終了日 ‡/ 最終服薬日 ‡	程度/ 転帰	治験薬との 関連性	QTcF (ベースライ ン/投与後)	心電図所見 (中央判定) [検査日 ‡]
プラセボ群						
P07504 男/62	意識消失 (一過性意識消失)	26 日/ 26 日/ 66 日	軽度/ 回復	関連あるか もしれない	- §	I 度房室ブロック ¶ [-21 日] I 度房室ブロック ¶ [0 日] I 度房室ブロック ¶ [69 日] I 度房室ブロック ¶ [84 日]

† MedDRA/J Version 12.1

‡ 治療期用治験薬の投与開始日を第 1 日とする

§ 第 III 相試験 [CL-048] では QTc データは測定していない

¶ 臨床的に重要でない異常

Source : CL-048 総括報告書, 付録 13.2.7.2, 付録 13.2.8.4, 別添 1

2. 長期投与試験

長期投与試験 [CL-051] では, QTc 延長に関連する有害事象は認められなかった。

3. 欧州第 III 相試験 [CL-046] 及び米国第 III 相試験 [CL-047] (参考資料)

欧州第 III 相試験 [CL-046] における QTc 延長に関連する有害事象は, トルテロジン群の 2 例に認められた (表 2.7.4.4-16)。1 例 (症例 No. 1506) では, 心室性期外収縮の心電図所見とともにみられた QT 延長が有害事象と判断され, 試験終了時点で未回復であった。他の 1 例 (症例 No. 2700) では, QT 延長及び上室性不整脈が有害事象と判断されたが, 両事象は第 118 日目に回復した。いずれの事象も非重篤であった。

なお, 米国第 III 相試験 [CL-047] では, QTc 延長に関連する有害事象はなかった。

表 2.7.4.4-16 欧州第 III 相試験 [CL-046] における QTc 延長に関連する有害事象

症例 No. 性別/年齢/人種	有害事象 (PT) † (医師記載用語)	発現日‡/ 終了日‡/ 最終服薬日‡	程度/ 転帰	治験薬と の関連性	QTcF (ベースライン /投与後) [検査日‡]	心電図所見 (中央判定) [検査日‡]
トルテロジン群						
1506 女/76/白人	心電図 QT 延長 (心電図の QT 延長)	84 日/ 不明/ 84 日	軽度/ 未回復	関連ある かもしれない	430 ms [-15 日]/ 441 ms [84 日]	左房拡大 [-15 日] 心室性期外収縮 (頻発) (>2) [84 日] 左房拡大 [84 日]
2700 女/69/白人	上室性不整脈 (心電図異常: 上 室性不整脈)	84 日/ 118 日/ 84 日	軽度/ 回復	関連ある かもしれない	434 ms [-22 日]/ 441 ms [84 日]	左房拡大 [-22 日] 左房拡大 [84 日]
	心電図 QT 延長 (心電図異常: QT 間隔延長)	84 日/ 118 日/ 84 日	軽度/ 回復	関連ある かもしれない	434 ms [-22 日]/ 441 ms [84 日]	左房拡大 [-22 日] 左房拡大 [84 日]

† MedDRA/J Version 12.1

‡ 治療期用治験薬の投与開始日を第 1 日とする

Source : CL-046 総括報告書, Table 42

2.7.4.4.3.3 QTc 延長に関する結論・考察

QTc 間隔を評価した第 II 相試験 [CL-045], 欧州第 III 相試験 [CL-046] (参考資料), 米国第 III 相試験 [CL-047] (参考資料) のデータを精査したところ, 本剤投与により QTc 延長を示唆する結果は得られなかった。また, これら 3 試験及び国内で実施された第 III 相試験 [CL-048], 長期投与試験 [CL-051] の本剤投与例には, SMQ に基づいて抽出した QTc 延長に関連する有害事象は 1 例も発現していなかった。

QT/QTc 評価試験 [CL-037] において男性に比べて女性の方が QTc 間隔延長のリスクが高い可能性が示唆されたことから, 本剤の QTc 間隔への作用をより定量的に検討するため, 規模の大きい 2 回目の QT/QTc 評価試験 2 [CL-077] を実施した (2.7.2.2.5.2 QT/QTc 評価試験 2 [CL-077])。性別による層別解析の結果, 女性被験者に本剤 50 及び 100 mg を投与したときの ddQTcI (QTcI 間隔の同じ時刻のベースラインからの変化量の実薬投与時とプラセボ投与時との差) の 90%信頼区間の上限は 10 ms を超えなかったが, 本剤 200 mg を投与したときの ddQTcI の 90%信頼区間の上限は 10 ms を超えた。一方, 男性被験者では本剤 50, 100 及び 200 mg のいずれの用量でも, ddQTcI の 90%信頼区間の上限は 10 ms を超えなかった。また, 国内 3 試験 [CL-045, CL-048, CL-051] で心血管系有害事象や QTc 間隔の延長について男女間の違いは認められなかった。

以上, 臨床試験の成績から, 本剤の投与が致死性の不整脈の発生に結びつく可能性は低いと考えられた。

2.7.4.4.4 残尿量

1. 比較対照試験

比較対照投与試験 [CL-045, CL-048] における残尿量のベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4.7-20 に示す。

最終評価時の残尿量の変化量は、プラセボ群 1.21 mL, 本剤 25 mg 群-0.55 mL, 50 mg 群 0.82 mL, 100 mg 群 0.10 mL, トルテロジン群 0.44 mL であり、いずれの投与群でも同程度であった。

2. 長期投与試験

長期投与試験 [CL-051] における残尿量のベースラインからの変化量を付録 表 2.7.4.7-21 に示す。

最終評価時の残尿量の変化量は、全症例で 0.32 mL であり、50 mg 維持例、100 mg 増量例でもそれぞれ 0.48 mL, -0.20 mL と同程度であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別、年齢、体重

OAB 患者を対象とした国内試験併合の本剤投与例合計（ミラベグロン 25～100 mg 全用量）で 2%以上発現した有害事象について、本剤の安全性に影響を及ぼす可能性のある因子による部分集団別解析を行い、表 2.7.4.5-1 に示す。国内試験併合におけるすべての有害事象の部分集団別発現率は付録 表 2.7.4.7-22 に示す。また、国内試験併合における副作用の部分集団別発現率を付録 表 2.7.4.7-23, 付録 表 2.7.4.7-24 に示す。

性別でみた有害事象発現率は、男性と女性で同程度であった。また、年齢別 [非高齢者（65 歳未満）又は高齢者（65 歳以上)], 体重別の有害事象発現率でも大きな差は認められず、同程度であった。個別の有害事象発現率においても、各層で特記すべき大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-1 国内試験併合における発現率 2%以上の有害事象（部分集団別発現率）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	国内試験併合	性別		年齢		体重	
	ミラベグロン 全用量 (n=1207)	男 (n=202)	女 (n=1005)	65 歳未満 (n=797)	65 歳以上 (n=410)	55 kg 未満 (n=597)	55 kg 以上 (n=610)
すべての有害事象	985(81.6%)	165(81.7%)	820(81.6%)	646(81.1%)	339(82.7%)	477(79.9%)	508(83.3%)
心臓障害							
上室性期外収縮	10(0.8%)	5(2.5%)	5(0.5%)	3(0.4%)	7(1.7%)	4(0.7%)	6(1.0%)
胃腸障害							
便秘	44(3.6%)	4(2.0%)	40(4.0%)	28(3.5%)	16(3.9%)	20(3.4%)	24(3.9%)
下痢	25(2.1%)	4(2.0%)	21(2.1%)	18(2.3%)	7(1.7%)	17(2.8%)	8(1.3%)
口内乾燥	25(2.1%)	7(3.5%)	18(1.8%)	18(2.3%)	7(1.7%)	9(1.5%)	16(2.6%)
感染症及び寄生虫症							
膀胱炎	49(4.1%)	1(0.5%)	48(4.8%)	24(3.0%)	25(6.1%)	23(3.9%)	26(4.3%)
鼻咽頭炎	248(20.5%)	31(15.3%)	217(21.6%)	180(22.6%)	68(16.6%)	119(19.9%)	129(21.1%)
臨床検査							
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	50(4.1%)	13(6.4%)	37(3.7%)	39(4.9%)	11(2.7%)	18(3.0%)	32(5.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39(3.2%)	7(3.5%)	32(3.2%)	26(3.3%)	13(3.2%)	18(3.0%)	21(3.4%)
血中ビリルビン増加	25(2.1%)	6(3.0%)	19(1.9%)	17(2.1%)	8(2.0%)	10(1.7%)	15(2.5%)
血中コレステロール増加	48(4.0%)	10(5.0%)	38(3.8%)	29(3.6%)	19(4.6%)	21(3.5%)	27(4.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	167(13.8%)	26(12.9%)	141(14.0%)	111(13.9%)	56(13.7%)	89(14.9%)	78(12.8%)
血中ブドウ糖減少	32(2.7%)	9(4.5%)	23(2.3%)	24(3.0%)	8(2.0%)	20(3.4%)	12(2.0%)
血中ブドウ糖増加	260(21.5%)	63(31.2%)	197(19.6%)	162(20.3%)	98(23.9%)	93(15.6%)	167(27.4%)
血中尿素減少	28(2.3%)	0	28(2.8%)	26(3.3%)	2(0.5%)	15(2.5%)	13(2.1%)
血中尿素増加	25(2.1%)	4(2.0%)	21(2.1%)	9(1.1%)	16(3.9%)	11(1.8%)	14(2.3%)
血中尿酸増加	15(1.2%)	9(4.5%)	6(0.6%)	10(1.3%)	5(1.2%)	2(0.3%)	13(2.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	124(10.3%)	9(4.5%)	115(11.4%)	83(10.4%)	41(10.0%)	53(8.9%)	71(11.6%)
尿中ブドウ糖陽性	66(5.5%)	26(12.9%)	40(4.0%)	25(3.1%)	41(10.0%)	18(3.0%)	48(7.9%)
白血球数減少	53(4.4%)	3(1.5%)	50(5.0%)	37(4.6%)	16(3.9%)	35(5.9%)	18(3.0%)
白血球数増加	30(2.5%)	8(4.0%)	22(2.2%)	25(3.1%)	5(1.2%)	9(1.5%)	21(3.4%)
血小板数増加	31(2.6%)	4(2.0%)	27(2.7%)	23(2.9%)	8(2.0%)	19(3.2%)	12(2.0%)
尿中蛋白陽性	109(9.0%)	18(8.9%)	91(9.1%)	69(8.7%)	40(9.8%)	46(7.7%)	63(10.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	56(4.6%)	7(3.5%)	49(4.9%)	33(4.1%)	23(5.6%)	28(4.7%)	28(4.6%)
尿沈渣異常	175(14.5%)	13(6.4%)	162(16.1%)	119(14.9%)	56(13.7%)	85(14.2%)	90(14.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	23(1.9%)	5(2.5%)	18(1.8%)	16(2.0%)	7(1.7%)	8(1.3%)	15(2.5%)
筋骨格系及び結合組織障害							
背部痛	20(1.7%)	4(2.0%)	16(1.6%)	13(1.6%)	7(1.7%)	7(1.2%)	13(2.1%)
神経系障害							
頭痛	36(3.0%)	2(1.0%)	34(3.4%)	28(3.5%)	8(2.0%)	24(4.0%)	12(2.0%)
皮膚及び皮下組織障害							
湿疹	17(1.4%)	4(2.0%)	13(1.3%)	8(1.0%)	9(2.2%)	5(0.8%)	12(2.0%)

例数（発現率）

Source：CTD 解析，表 274_06_004

2.7.4.5.1.2 腎機能，肝機能

OAB 患者を対象とした国内臨床試験では，患者の安全性を確保するため，臨床上問題となる腎疾患，肝疾患を有する患者を除外した。海外で実施された腎機能障害患者における薬物動態試験 [CL-038]，肝機能障害患者における薬物動態試験 [CL-039] において，本剤の薬物動態は腎機能障害又は肝機能障害に影響されることが示唆されたことから（「2.7.2.3.2.4 腎機能障害の影響」，「2.7.2.3.2.5 肝機能障害の影響」），腎機能障害患者，肝機能障害患者では，それぞれの機能障害の程度に応じた用量調節や注意喚起等の配慮が必要と考えられた。これら薬物動態試験における

安全性の成績は「2.7.4.5.9 第 I 相試験及び薬物動態試験（評価資料）における安全性」に示す。機能障害の程度により本剤の曝露は異なったものの、腎機能障害患者、肝機能障害患者に対する安全性のプロファイルに大きな影響はみられなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因的要因として、食事が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性について検討した。OAB 患者を対象とした国内臨床試験ではいずれも朝食後に本剤を投与する用法としており、本剤の薬物動態への食事の影響については、国内で実施した 2 つの食事の影響試験 [CL-064], [CL-078] 及び米国で実施した食事の影響試験 [CL-041] にて検討した。その結果、本剤の吸収は食事の影響を受け、その曝露量は食事により減少することが明らかになったことから（「2.7.1.3.5 食事の影響」）、本剤の用法として食後投与とすることが望ましいと考えられた。これら薬物動態試験における安全性の成績は「2.7.4.5.9 第 I 相試験及び薬物動態試験（評価資料）における安全性」に示す。いずれの食事の影響試験においても食事の安全性に及ぼす顕著な影響はみられず、空腹時又は食後投与とも安全性上特に大きな問題はみられなかった。

比較対照試験 [CL-045, CL-048] における OAB に対する前治療薬の有無別の有害事象の要約を付録 表 2.7.4.7-46 及び付録 表 2.7.4.7-47 に示し、前治療薬の有無別の有害事象発現状況を付録 表 2.7.4.7-48 及び付録 表 2.7.4.7-49 に示す。前治療薬の有無によって、有害事象の発現率、治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。中止に至った有害事象、治験薬との関連性が否定できない中止に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象の発現率についても、前治療薬の有無による大きな違いは認められなかった。また、前治療薬の有無によって特定の有害事象の発現率が大きく異なる傾向は認められなかった。以上の結果から、OAB 前治療薬の有無が本剤の安全性に及ぼす影響はないと考えられた。

欧州第 III 相試験 [CL-046] 及び米国第 III 相試験 [CL-047] では、前立腺肥大症を合併した患者の組入れを可としており、それらの患者における α_1 受容体遮断薬の投与有無が本剤の安全性に及ぼす影響を検討した（付録 表 2.7.4.7-42, 付録 表 2.7.4.7-43, 付録 表 2.7.4.7-44, 付録 表 2.7.4.7-45）。その結果、すべての有害事象発現率、個別の有害事象発現率ともに、 α_1 受容体遮断薬の併用有無による大きな違いは認められなかった。また、 α_1 受容体遮断薬に懸念される起立性低血圧は、 α_1 受容体遮断薬の併用有無にかかわらず認められなかった。血圧及び脈拍数についても、医療機関測定、被験者測定ともに、 α_1 受容体遮断薬の併用有無による大きな違いは認められなかった。さらに、残尿量が α_1 受容体遮断薬の併用有無により大きく異なることはなかった。以上のように、 α_1 受容体遮断薬と本剤の併用時に安全性上大きな問題はみられなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ケトコナゾール，リファンピシン，ワルファリン，メトプロロール，デシプラミン，ジゴキシン，メトホルミン，経口避妊薬との相互作用の有無を検討した。その結果を「2.7.2.2.4 薬物相互作用試験」及び「2.7.2.3.3 薬物間相互作用」に示す。また，これら薬物相互作用試験における安全性の成績は「2.7.4.5.9 第Ⅰ相試験及び薬物動態試験（評価資料）における安全性」に示す。いずれの薬物相互作用試験においても，本剤との併用時に安全性上大きな問題はみられなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

OAB 患者を対象とした国内 3 試験では「妊婦，授乳中の女性又は治験期間中の妊娠を希望する女性（妊娠の可能性がある患者には，検査により妊娠の有無を確認すること）」を除外すべき患者と規定したため，妊娠及び授乳時における安全性についての成績は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

OAB 患者を対象とした国内臨床試験でみられた本剤の過量投与例として，第Ⅱ相試験[CL-045]では，1 日のみ治療期用治験薬を倍量（4 錠/日）服用した症例が 4 例（25 mg 群，50 mg 群で各 1 例，100 mg 群 2 例），第Ⅲ相試験[CL-048]では，第 2～3 及び第 3～4 来院日に治験薬を服用したかどうか忘れて 1 錠（本剤 50 mg 錠）多く服用した可能性のある症例が 1 例（50 mg 群）あったが，これら症例に重篤あるいは投与中止に至った有害事象はみられず，発現した有害事象はいずれも軽度であった。長期投与試験[CL-051]に過量投与例はなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤における薬物依存性は検討されていないが，これまでに薬物乱用につながる作用は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤における離脱症状及び反跳減少は検討されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する有害事象として，OAB 患者を対象とした国内試験併合において，器官別大分類の神経系障害，精神障害，眼障害，耳及び迷路障害に分類されるすべての有害事象を表 2.7.4.5-2 に示す。

本剤投与例合計（ミラベグロン 25～100 mg 全用量）で発現率が最も高かった有害事象は頭痛（3.0%）であり，それ以外の事象ではいずれも発現率は 1%未満と低かった。また，重度の有害事

象は、第Ⅱ相試験〔CL-045〕でみられた25mg群の脳出血1例（0.1%）であり、ほとんどの事象は軽度であった。

器官別大分類をみると、眼障害ではプラセボ群（0.7%）と比べて本剤投与例合計（2.3%）でわずかに高く、またいずれの器官別大分類も、比較対照試験〔CL-045, CL-048〕に比べて長期投与試験〔CL-051〕における発現率がやや高い傾向がみられたものの、全般的に、本剤の投与が自動車運転及び機械操作に対し、明らかな影響を及ぼす可能性は高くないと考えられた。

表 2.7.4.5-2 OAB 患者を対象とした国内試験併合における神経系障害、精神障害、眼障害、耳及び迷路障害に分類される有害事象

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合	
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン	
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	全用量 (n=1207)	
すべての有害事象	449(76.0%)	169(80.5%)	452(77.0%)	175(84.1%)	796(79.2%)	305(81.3%)	189(93.6%)	139(91.4%)	50(100%)	985(81.6%)	
神経系障害	20(3.4%)	11(5.2%)	20(3.4%)	6(2.9%)	37(3.7%)	14(3.7%)	18(8.9%)	12(7.9%)	6(12.0%)	55(4.6%)	
脳出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
脳梗塞	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
頸腕症候群	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
浮動性めまい	3(0.5%)	1(0.5%)	4(0.7%)	0	5(0.5%)	2(0.5%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)	8(0.7%)	
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	2(0.2%)	
頭痛	10(1.7%)	9(4.3%)	14(2.4%)	6(2.9%)	29(2.9%)	10(2.7%)	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)	36(3.0%)	
感覚鈍麻	3(0.5%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)	
頭蓋内動脈瘤	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
意識消失	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
片頭痛	0	0	0	0	0	2(0.5%)	0	0	0	0	
神経痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)	
坐骨神経痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
くも膜下出血	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
緊張性頭痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
肋間神経痛	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
肘部管症候群	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
尺骨神経麻痺	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
顔面痙攣	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	
精神障害	3(0.5%)	3(1.4%)	4(0.7%)	1(0.5%)	8(0.8%)	0	8(4.0%)	4(2.6%)	4(8.0%)	16(1.3%)	
不安	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)	
うつ病	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	3(0.2%)	
不眠症	2(0.3%)	1(0.5%)	2(0.3%)	1(0.5%)	4(0.4%)	0	6(3.0%)	3(2.0%)	3(6.0%)	10(0.8%)	
睡眠障害	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
不安障害	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
眼障害	4(0.7%)	3(1.4%)	10(1.7%)	2(1.0%)	15(1.5%)	7(1.9%)	13(6.4%)	8(5.3%)	5(10.0%)	28(2.3%)	
眼精疲労	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	1(0.5%)	4(0.4%)	0	3(1.5%)	3(2.0%)	0	7(0.6%)	
眼瞼炎	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0	2(1.0%)	0	2(4.0%)	4(0.3%)	
眼瞼痙攣	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)	
白内障	2(0.3%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	3(0.2%)	
結膜出血	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
結膜炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)	
アレルギー性結膜炎	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	4(0.3%)	
糖尿病性網膜症	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
眼乾燥	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	3(0.2%)	
眼脂	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	
眼痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
飛蚊症	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
眼充血	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
網膜静脈閉塞	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)	
霧視	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	4(1.1%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)	
硝子体混濁	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	
耳及び迷路障害	5(0.8%)	2(1.0%)	3(0.5%)	1(0.5%)	6(0.6%)	5(1.3%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	11(0.9%)	
メニエール病	0	0	0	0	0	0	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)	3(0.2%)	
耳鳴	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
回転性めまい	3(0.5%)	1(0.5%)	3(0.5%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(1.1%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	7(0.6%)	
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	
耳不快感	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 2.7.4_09_001

2.7.4.5.9 第Ⅰ相試験及び薬物動態試験（評価資料）における安全性

2.7.4.5.9.1 国内試験

1. 食事の影響試験 1 [CL-064] 添付資料 5.3.1.1-2

非高齢健康成人男性（目標被験者数：24 例）を対象に、クロスオーバー試験として、ミラベグロン 50 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与した（空腹時投与先行群 12 例，食後投与先行群 12 例）。無作為化された 24 例全例に治験薬が投与され，23 例が試験を完了し，1 例は第 2 期（空腹時投与）に有害事象（頭痛，発熱，下痢）のため試験中止となった。

試験全体で有害事象は 10/24 例（41.7%）に 17 件みられ，このうち副作用は 7/24 例（29.2%）に 10 件みられた。有害事象は，空腹時投与では 9/24 例（37.5%）に 13 件，食後投与では 3/24 例（12.5%）に 4 件であった。このうち副作用は，空腹時投与では 6/24 例（25.0%）に 9 件，食後投与では 1/24 例（4.2%）に 1 件であり，有害事象及び副作用とも空腹時投与時の発現が多かった。

2 例以上の被験者でみられた有害事象は，異常便，下痢，鼻咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，頭痛及び血管迷走神経性失神であった。ほとんどの有害事象は軽度であり，重度と判定された有害事象はなかった。中等度と判定された有害事象のうち，血管迷走神経性失神は治験薬投与後 2 例に認められたが，一連の症状は採血直後に出現し，6 分後又は約 30 分後にそれぞれ消失したことから，採血操作によるものと考えられ治験薬との関連性は否定された。

本試験期間中に死亡例はなかった。重篤な有害事象は，空腹時投与（食後投与先行群，第 2 期）の 1 例に 3 件（頭痛，発熱及び下痢）みられ，本症例は投与中止に至った。いずれも中等度で「関連あるかもしれない」と判定され，事後検査時点での転帰は未回復であったが，追跡調査で発現日の翌日又は翌々日に回復した。

2. 食事の影響試験 2 [CL-078] 添付資料 5.3.1.1-3

非高齢健康成人（目標被験者数：72 例）を対象に，クロスオーバー試験として，ミラベグロン 50 mg，100 mg を空腹時，通常食又は高脂肪食後に単回経口投与した。50 mg 群又は 100 mg 群に無作為化された各 36 例全例が第 1～3 期にそれぞれ異なる投与条件下（空腹時，通常食後，高脂肪食後）で治験薬を投与された。70 例が試験を完了し，2 例は自己都合によりそれぞれ第 1 期及び第 2 期に試験中止となった。

有害事象の発現率は，50 mg 群 55.6%（20/36 例），100 mg 群 44.4%（16/36 例）であった。いずれの用量及び投与条件においても，有害事象発現率に明らかな差は認められなかった。

最もよくみられた有害事象の SOC は胃腸障害と神経系障害であった。投与条件（空腹時，通常食後，高脂肪食後）にかかわらず 2 例以上の被験者でみられた有害事象は下痢，頭痛，傾眠，熱感，倦怠感，血中ホスホキナーゼ増加，体温上昇であった。有害事象は 1 例でみられた中等度の霰粒腫（治験薬との関連性なし）を除きすべて軽度であった。各投与条件及び各投与量における有害事象発現率に明らかな差はみられなかった。

本試験期間中に死亡例，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、100 mg 群において、臥位脈拍数の平均値が投与 6 時間後に増加し約 24 時間以内にベースライン値に復する傾向がみられた（空腹時、通常食後、高脂肪食後投与の 6 時間後の脈拍数の増加はそれぞれ 7.5, 5.5, 5.4 bpm）。

3. 第 I 相単回及び反復投与試験 [CL-034] 添付資料 5.3.3.1-1

健康成人男性を対象にミラベグロンの単回並びに反復経口投与時の安全性及び薬物動態を第一部（単回投与）、第二部（反復投与）に分けて検討した。第一部では健康成人男性（目標被験者数：40 例）にミラベグロン（50, 100, 200, 300, 400 mg）あるいはプラセボを空腹時に単回経口投与した。また、第二部では健康成人男性（目標被験者数：24 例）にミラベグロン（100, 200 mg）あるいはプラセボを朝食後に単回経口投与し、2 日間の休薬後、更に 7 日間反復経口投与した。第一部では無作為化された 40 例全例（プラセボ群 10 例、各本剤群 6 例）、第二部では無作為化された 24 例全例（プラセボ群 8 例、各本剤群 8 例）に治験薬が投与され、すべての被験者が試験を完了した。

(1) 第一部（単回投与）

第一部では、有害事象が 100 mg 群、300 mg 群、400 mg 群の各 6 例中それぞれ 1 例、3 例、4 例、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。プラセボ群、50 mg 群、200 mg 群では有害事象は認められなかった。

400 mg 群で心拍数増加が 6 例中 3 例に発現し、いずれも副作用と判定された。心拍数増加の 1 例には動悸も発現しており、当該事象も副作用と判定された。心拍数増加、動悸いずれも 400 mg 群以外の投与群では認められなかった。300 mg 群では血中アミラーゼ増加が 6 例中 2 例に発現し、ともに副作用と判定された。血中アミラーゼ増加は 100 mg 群の 6 例中 1 例にも発現した。第一部で認められた有害事象はすべて軽度であり、また、同一被験者に同一有害事象が複数回発現することはなかった。本試験で認められた有害事象のうち、今後本剤の高用量を投与する際に注意を要する可能性がある有害事象として、心拍数増加、動悸が考えられた。心拍数増加の有害事象がみられた被験者では、治験薬投与 4～6 時間後に 100 bpm を超え、投与 14 時間後でも 90 bpm 前後の高値の状態が持続していたが、投与 24 時間後には投与前と同レベルの値に戻った。動悸は治験薬投与 3 時間後に認められ、投与 10 時間後に回復した。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、脈拍数では、200 mg 群以上の投与群でプラセボ群と比較し、投与 6 時間後をピークに用量に依存して増加する傾向がみられた。投与 24 時間後及びそれ以降の脈拍数はプラセボ群とほぼ同レベルであった。

(2) 第二部（反復投与）

第二部では、有害事象がプラセボ群、100 mg 群、200 mg 群の各 8 例中それぞれ 2 例、2 例、1 例、副作用は 100 mg 群、200 mg 群の各 8 例中 1 例ずつに認められた。

200 mg 群で頭痛が 8 例中 1 例に発現し、副作用と判定された。その他、200 mg 群で有害事象及び副作用は認められなかった。100 mg 群では発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿中血陽性がそれぞれ 8 例中 1 例ずつ発現し、発熱のみが副作用と判定された。プラセボ群でも有害事象が認められたが、いずれも治験薬との関連性が否定された。第二部で認められた有害事象はすべて軽度であり、また、同一被験者に同一有害事象が複数回発現することはなかった。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。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、脈拍数では、200 mg 群でプラセボ群と比較して初回投与 6 時間後に増加する傾向がみられ、7 日間の反復投与終了後には、100 mg 群、200 mg 群でプラセボ群と比較して、最終投与 6 時間後をピークに用量に依存して増加する傾向がみられた。

4. 用量比例性試験 [CL-066] 添付資料 5.3.3.1-2

非高齢健康成人男性(目標被験者数:12 例)を対象に、同一被験者にミラベグロン 25 mg, 50 mg, 100 mg を低用量から順次、空腹時に単回経口投与した。登録された 12 例全例に治験薬が投与され、すべての被験者が試験を完了した。

有害事象は 4/12 例 (33.3%) に計 6 件みられた (25 mg : 2 例 2 件, 50 mg : 3 例 4 件)。本試験中にみられた有害事象は、異常感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加、好中球数減少、頭痛及び傾眠であった。程度はすべて軽度であり、いずれも 1 例のみで認められた事象であった。6 件の有害事象のうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加以外の 5 件の有害事象はすべて治験薬投与当日から退院時までの間に発現した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬投与日から 13 日後に発現し、治験薬との関連性は「関連なし」と判定された。発現した有害事象はすべて無処置にて回復した。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、平均脈拍数が投与 6 時間後に用量依存的に増加し、その後ほぼ 24 時間以内にベースライン値に戻る傾向がみられた。収縮期血圧の平均値は投与後 3 ～6 時間にわずかに増加する傾向がみられたが、日内変動の範囲内の変動と考えられた。

2.7.4.5.9.2 海外試験

1. 絶対バイオアベイラビリティ試験 [CL-033] 添付資料 5.3.1.1-1

健康男性(目標被験者数:12 例)を対象に、ミラベグロン OCAS-M 製剤の絶対バイオアベイラビリティを検討するため、被験者を 6 例ずつから成る A 群と B 群の 2 つの群(A 群:ミラベグロン OCAS-M 50 mg の単回経口投与とミラベグロン 15 mg の単回静脈内投与、B 群:ミラベグロン OCAS-M 150 mg の単回経口投与とミラベグロン 50 mg の単回静脈内投与、いずれも空腹時投与)に分けた。第 1 期に OCAS-M 製剤を経口投与する 3 例と注射用製剤を投与する 3 例に無作為割付し、第 2 期で被験者に第 1 期とは別の製剤を投与し、クロスオーバー試験として実施した。無作為化された 12 例全例に治験薬が投与され、すべての被験者が試験を完了した。

治験薬投与期間中に計 38 件の有害事象がみられ、このうち 5 件が副作用と判定された。有害事象の内訳は、静脈内投与期間中に 15 mg 群では 5 例に 13 件、50 mg 群では 6 例に 9 件、経口投与期間中に 50 mg 群では 4 例に 9 件、150 mg 群では 5 例に 7 件であった。すべての有害事象は試験終了時までには消失した。

よくみられた有害事象は、頭痛、腹部不快感及び鼓腸であった。重度の有害事象はなく、ほとんどの有害事象は軽度であり、4 件の有害事象は中等度と判断された。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、経口投与の 2 群（50 mg 及び 150 mg）で脈拍数のベースラインからの平均増加量を比較すると、150 mg 群の方がわずかに高かったが、用量に依存した明確な増加傾向は認められなかった。静脈内投与の 2 群（15 mg 及び 50 mg）では、投与後 8 時間まで 2 群間で差は認められず、投与後 10、12 及び 24 時間では 15 mg 群の方が 50 mg 群に比べわずかに大きかった。

2. 食事の影響試験（米国）[CL-041] 添付資料 5.3.1.1-4

健康男女被験者（目標被験者数：72 例）を対象に、クロスオーバー試験として、ミラベグロン 50 mg、100 mg を空腹時、通常食又は高脂肪食の朝食後に単回経口投与した。50 mg 群では無作為化された 38 例全例に治験薬が投与され、35 例が試験を完了し（3 例中止：同意撤回、治験実施計画書違反、その他の各 1 例）、100 mg 群では無作為化された 38 例全例に治験薬が投与され、29 例が試験を完了した（9 例中止：治験実施計画書違反 3 例、同意撤回 3 例、有害事象 2 例、追跡不能 1 例）。

50 mg 群の 38 例中 21 例（55.3%）に有害事象がみられた。投与状況別の有害事象発現例数（発現率）は、空腹時投与で 16 例（45.7%）、通常食後投与で 8 例（21.1%）、高脂肪食後投与で 8 例（22.2%）であった。重度の有害事象（頭痛等）が通常食後投与期間中の 1 例（2.6%）にみられ、中等度の有害事象が 6 例（15.8%）、軽度の有害事象が 14 例（36.8%）にみられた。

100 mg 群の 38 例中 23 例（60.5%）に有害事象がみられた。投与状況別の有害事象発現例数（発現率）は、空腹時投与で 11 例（34.4%）、通常食後投与で 8 例（25.0%）、高脂肪食後投与で 11 例（31.4%）であった。中等度の有害事象が 9 例（23.7%）に、軽度の有害事象が 14 例（36.8%）にみられたが、100 mg 群では重度の有害事象はなかった。

よくみられた有害事象（全体で 2 例以上の被験者に発現）は、胃腸障害（悪心）及び神経系障害（頭痛）であった。よくみられた有害事象の発現率において、各投与条件及び各投与量の間で明らかな傾向は認められなかった。有害事象の発現率は低く、全体としては各投与状況間で大きく異ならなかった。特に注目すべき有害事象は、2 例にみられた丘疹とそう痒性皮膚疹の過敏性型反応、また第二度房室ブロック、高血圧の各 1 例であり、これらはいずれも 100 mg 群のみでみられた。失神、発作、肝胆道系疾患又は尿閉の有害事象はなかった。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象は、100 mg 群の 2 例（第二度房室ブロック、高血圧）でみられた。

その他の特記すべき安全性評価項目として、収縮期及び拡張期血圧の軽度の上昇が投与量や投与条件にかかわらずみられた。また、投与量や投与条件にかかわらず、脈拍数が 10 bpm を超えて増加した被験者数は 10 bpm を超えて減少した被験者数を上回った。男女間でバイタルサインに明らかな違いは認められなかった。心電図では 1 件の臨床的に有意な変化が認められた（第二度房室ブロック）。

3. OCAS 製剤選択試験 [CL-030] 添付資料 5.3.1.2-1

健康成人男性（目標被験者数：36 例）を対象に、クロスオーバー試験として、空腹時又は食後に 3 種のミラベグロン OCAS 製剤（200 mg）[OCAS-Fast (F)錠, OCAS-Slow (S)錠, OCAS-Medium (M)錠] と空腹時に IR 錠（200 mg）を反復経口投与した。無作為化された 36 例全例に治験薬が投与され、34 例が試験を完了し、2 例はそれぞれ有害事象、治験実施計画書からの逸脱のため試験中止となった。

OCAS 製剤投与後と IR 錠投与後で副作用（件数）を比較したところ、副作用が最も多く発現したのは OCAS-F 錠／空腹時（20 件、IR／空腹時 6 件）で、次いで OCAS-S 錠／空腹時（7 件、IR 錠／空腹時 4 件）であった。OCAS-M 錠／空腹時で発現した副作用（12 件）は IR／空腹時で発現した副作用（16 件）よりも少なかった。

SOC 別の有害事象の発現状況に明らかな傾向は認められなかった。全体として、最も多く発現した副作用は頭痛で、次いで乾性角結膜炎と動悸が多かった。頭痛は OCAS-M 群のみでやや高頻度に発現したが、4 例中 3 例は治療期の後に発現したものであった。頭痛と本剤の C_{max} 又は AUC_{24h} の増加との間に明らかな相関はみられなかった。また、OCAS-F 錠／空腹時投与でも比較的多くの被験者（3 例、25%）で動悸（心臓障害）がみられたが、平均値を超えるバイタルサイン、特に心拍数の増加は認められず、治験薬の曝露の上昇もみられなかった。OCAS 製剤及び IR 錠投与期間中に発現した有害事象の内容はおおむね同様であった。中等度と判断された 3 件以外の有害事象は軽度で、その大部分は無処置にて消失したが、頭痛を発現した 10 例は有害事象の治療（パラセタモール）を要した。

本試験期間中に死亡例はなかった。第 3 期（OCAS-F 錠／空腹時）の Day 4 にみられた有害事象 [末梢性ニューロパチー（尺骨神経障害）] のため 1 例が投与中止に至った。本事象は病状の訴えが進行し入院したため、後に重篤な有害事象（治験薬との関連なし）と判断された。

その他の特記すべき安全性評価項目として、本剤の OCAS 製剤及び IR 錠の空腹時投与後に脈拍数、収縮期及び拡張期血圧の一時的な増加が認められたが、臨床上問題ないと判断された。1 日 1 回の OCAS 製剤投与後の推移は 1 日 2 回の IR 錠投与後のそれとかなり似ており、日内変動と考えられた。しかし、本試験ではプラセボ対照群がなく、試験期間中の測定は 1 時点のみであったため、測定値の増加が治療によるものかの統計的な結論を導き出すことはできなかった。

なお、本試験における薬物動態の結果から、OCAS 錠のうち OCAS-M 錠が IR 錠に最も類似した薬物動態プロファイルを示すと判断し、これ以降の開発は OCAS-M 錠を使うこととした。

4. In vitro-in vivo 相関 (IVIVC) 試験 [CL-076] 添付資料 5.3.1.3-1

健康成人男女（目標被験者数：90 例）を対象に、異なる放出速度を持つ 3 種のミラベグロン OCAS 製剤の 3 用量（25, 50 及び 100 mg）を経口投与したときと、3 用量（7.5, 15 及び 30 mg）を静脈内投与したときの薬物動態プロファイルを確認するため、クロスオーバー試験（空腹時、単回投与）として実施した。無作為化された 91 例全例に治験薬が投与され、75 例（7.5 mg IV/25 mg PO 群 30 例中 26 例、15 mg IV/50 mg PO 群 30 例中 25 例、30 mg IV/100 mg PO 群 31 例中 24 例）が試験を完了した。

3 投与量群での有害事象の発現率は 66.7～80.6%であった。有害事象の程度は、1 例（15 mg IV/50 mg PO 群）でみられた頭痛が重度であったが、これ以外のすべての有害事象は軽度又は中等度であった。

3 投与量群で最もよくみられた有害事象は頭痛であった。最も頭痛の発現率が高かったのは 15 mg IV/50 mg PO 群で 43.3% (13/30 例)、最も低かったのは 30 mg IV/100 mg PO 群の 22.6% (7/31 例) であった。有害事象に関して投与量間又は製剤間で特記すべき違いは認められなかった。本試験において、特に注目すべき有害事象 [心血管系の有害事象（不整脈、高血圧、頻脈等）、肝機能系の事象、失神、発作、過敏性の有害事象及び皮膚に関連するすべての有害事象と定義] は 30 mg IV/100 mg PO 群の 4 例に発現した。1 例は心電図検査において V3 で δ 波の出現がみられ、リエントリー回路が存在する可能性があるウォルフ・パーキンソン・ホワイต์症候群と判定された。2 例でみられた事象は過敏性反応の可能性がある事象（それぞれ斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹）、1 例では頻脈と重篤有害事象となった白血球破碎性血管炎であった。

本試験期間中に死亡例はなかった。重篤な有害事象は 15 mg IV/50 mg PO 群の 1 例（妊娠及び自然流産）、30 mg IV/100 mg PO 群の 1 例（白血球破碎性血管炎）でみられた。投与中止に至った有害事象は、30 mg IV/100 mg PO 群の 3 例（斑状丘疹状皮疹、白血球破碎性血管炎、ウォルフ・パーキンソン・ホワイต์症候群）と 15 mg IV/50 mg PO 群の 1 例（細菌尿道感染）でみられた。

その他の特記すべき安全性評価項目として、脈拍数は投与量及び製剤によらず投与 6 時間後にベースラインからの変動が最大となったが、30 mg IV/100 mg PO 群では投与後 2 時間で最大になった。静脈内投与時の脈拍数のベースラインからの変化量はいずれの投与量でも大差なく、経口投与に比べると概して小さかった。経口投与では 100 mg 投与時に最も脈拍数の変化量が大きく、速い放出速度製剤及び目標の放出速度製剤投与時には最大で 10.1 bpm の脈拍数の増加がみられた。50 mg 及び 100 mg 経口投与時には、投与後 6 時間の変化量の平均値は速い放出速度製剤が最も大きく、緩やかな放出速度製剤が最も小さい傾向がみられた。12 誘導心電図では、ウォルフ・パーキンソン・ホワイต์症候群と判定された 1 例を除き、心電図の異常は認められなかった。

5. マスバランス試験 [CL-007] 添付資料 5.3.3.1-5

健康成人男性（目標被験者数：4 例）を対象に、160 mg の ¹⁴C 標識ミラベグロンを空腹時に単回経口投与した。組み入れられた 4 例全例に治験薬が投与され、すべての被験者が試験を完了した。

有害事象は4例中3例に4件発現した。傾眠の1件と頭痛はそれぞれ投与後7及び31時間に発現し、治験薬との関連性を「関連あるかもしれない」と判断された。もう1件の傾眠と疲労はいずれも投与後7～8日に発現し、治験薬との関連性はないと判断された。すべての有害事象は軽度であり、いずれも消失した。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。

6. 反復投与、性差及び高齢者試験 [CL-031] 添付資料 5.3.3.1-7

健康非高齢男女及び健康高齢男女（目標被験者数：96例）を対象に、プラセボ対照二重盲検試験として、ミラベグロン OCAS-M 製剤を空腹時に反復経口投与した（非高齢男女：50, 100, 200, 300 mg, 高齢男女：50, 200 mg）。無作為化された96例全例に治験薬が投与され、すべての被験者が試験を完了した。

有害事象は77/96例（80%）に計430件（OCAS-M 製剤投与群の79%に355件、プラセボ投与群の83%に75件）みられた。有害事象の程度は、ほとんどが軽度（423件）であり、6件が中等度、1件が重度であった。中等度と重度の有害事象は、いずれも OCAS-M 製剤投与群で発現した。重度の有害事象1件は OCAS-M 製剤 200 mg 群の高齢女性被験者に発現した筋痙縮であった。副作用の発現率と OCAS-M 製剤の用量との間の明らかな関係はないと考えられた。副作用の件数は用量に依存して増加し、200 mg と 300 mg 群での件数は相当する同性のプラセボ群より多かった。非高齢者の 300 mg 群で発現した副作用の件数は 200 mg 群の約2倍であった。高齢者の 200 mg 群で発現した副作用は25件とプラセボ群の10件と比べて多かった。非高齢者と高齢者の比較では、高齢者より非高齢者で副作用の発現率が高かった。

最もよくみられた副作用は、頭痛（30%）、浮動性めまい（18%）、動悸（14%）、腹痛（10%）及び下痢（10%）であり、他の副作用は、いずれも発現率が10%未満であった。いずれの有害事象も試験終了時及び経過観察時に消失していた。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、非高齢者の OCAS-M 群（特に 100, 200 及び 300 mg 群）では、最終投与時の投与前平均脈拍数が、初回投与時より高かった。脈拍数の平均値は、初回投与後及び最終投与後に、ベースラインから増加した。高齢者での平均脈拍数は、50 mg 群より 200 mg 群で高く、また初回投与後より最終投与後でわずかに高かった。全体として、脈拍数の平均増加量は非高齢者より高齢者でわずかに低かった。脈拍数の最大増加量は投与群間で異なったが、最大値は OCAS-M 製剤の初回投与後3～7時間及び最終投与後4～10時間でみられた。また、非高齢者では、投与量 100 mg 以上の群で初回投与後及び最終投与後に収縮期血圧の平均値がベースラインと比べて増加する傾向がみられたが、高齢者では収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は初回投与後及び最終投与後で同程度であった。時間経過に対する明らかな傾向はみられなかった。

7. 性差及び高齢者試験 [CL-072] 添付資料 5.3.3.3-1

健康非高齢男女及び健康高齢男女〔目標被験者数：72 例（非高齢被験者，高齢被験者各 36 例，うち男女各 18 例）〕を対象に，クロスオーバー試験として，ミラベグロン 25，50，100 mg を各投与期（食後）に反復経口投与した。登録された 75 例全例に治験薬が投与され，67 例が試験を完了し，8 例は試験中止となった。

有害事象は 24 例（全被験者の 32%）に計 42 件みられ，25 mg，50 mg，100 mg の 3 投与量群で同程度であった。有害事象の程度は，てんかんの 1 件が重度であった他は，すべて軽度又は中等度であった。中等度の有害事象は 10 例に発現し，このうち本剤との関連性が否定されなかった中等度の有害事象は頭痛，ほてり，筋痛，口内乾燥及び嘔吐であった。

最もよくみられた有害事象は，ほてり，頭痛，悪心及び口内乾燥であった。これら事象の発現に，用量に依存した関連性はみられなかった。また，注目すべき有害事象が 2 件〔てんかん（重篤な有害事象），丘疹〕認められた。丘疹の程度は軽度であり，本剤との関連性は「関連あるかもしれない」と判断され，無処置で消失した。

本試験期間中に死亡例はなかった。重篤な有害事象は 1 例にみられ（てんかん），有害事象のため投与中止に至った。本被験者では，第 2 期の Day 7，本剤 100 mg 最終投与予定時間の約 8 時間前に重度のてんかんが発現し，治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判断された。治療薬による処置をすることなく回復したが，入院となった。

その他の特記すべき安全性評価項目として，本剤を投与されたすべての部分集団において最大平均脈拍数の増加がみられた。最高投与量である 100 mg 投与群におけるベースラインからの増加量は，65 歳以上の高齢者男性の 11.4 bpm から非高齢女性での 20.1 bpm の範囲であった。本剤投与後の血圧上昇はわずかであった。収縮期血圧，拡張期血圧ともその最大平均変化量は，55 歳以上の高齢男性及び女性，あるいは全被験者に比べ，非高齢男性及び女性でわずかに高かった。部分集団では最大平均血圧の増加と投与量の間に相関性はみられなかったが，全被験者を対象とする解析では明らかな相関性が認められた。12 誘導心電図では，てんかんを発現した 1 例において，てんかん発現から約 15 分後に臨床的に意味のある心電図異常（洞性頻脈）がみられた。

8. 腎機能障害患者における薬物動態試験 [CL-038] 添付資料 5.3.3.3-2

軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者並びに正常な腎機能を有する被験者（目標被験者数：32 例）を対象に，非盲検群間比較試験として，ミラベグロン 100 mg を空腹時に単回経口投与した。無作為化された 33 例全例（正常被験者 8 例，軽度腎機能障害 8 例，中等度腎機能障害 8 例，重度腎機能障害 9 例）に治験薬が投与され，32 例が試験を完了した。重度腎機能障害群の 1 例が，治験責任医師の判断により試験中止となった。

有害事象の発現率は低く，すべての有害事象の程度は軽度であった。特に注目すべき有害事象である動悸が軽度腎機能障害群の 1 例に 1 件発現した。肝胆道系疾患，失神，発作，過敏性又は尿閉の有害事象はなかった。

本試験期間中に死亡例，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、すべての腎機能障害群で脈拍数の増加がみられ、ベースラインからの変化量は重度の腎機能障害群で最も大きかった。本剤の曝露量は腎機能群により異なったが、群間で安全性に特に違いはみられなかった。

9. 肝機能障害患者における薬物動態試験 [CL-039] 添付資料 5.3.3.3-3

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者並びに正常肝機能被験者（目標被験者数：最大 32 例）を対象に、非盲検群間比較試験として、ミラベグロン 100 mg を空腹時に単回経口投与した。無作為化された 32 例全例（軽度肝機能障害被験者 8 例及び対応する正常肝機能被験者 8 例，中等度肝機能障害被験者 8 例及び対応する正常肝機能被験者 8 例）に治験薬が投与され、すべての被験者が試験を完了した。

有害事象は、正常肝機能被験者及び軽度肝機能障害被験者ではみられなかった。中等度肝機能障害の女性被験者 1 例に軽度の下痢 1 件が Day 2 に発現した。下痢は 8 時間持続し、本剤との関連性は「関連あるかもしれない」と判断され、無治療で消失した。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、肝機能障害被験者では臨床検査値の異常変動が多くみられ、肝機能障害に関連した異常変動であると判断された。また、本剤の投与後に、正常肝機能被験者、軽度及び中等度肝機能障害被験者のすべてにおいて、収縮期血圧の平均値の減少がみられた。中等度肝機能障害被験者での減少が最も大きく、正常肝機能被験者と軽度肝機能障害被験者では同程度の減少であった。心拍数の平均値は正常肝機能被験者と軽度肝機能障害被験者では増加したが、中等度肝機能障害被験者では減少した。

10. 薬物相互作用試験（ケトコナゾール）[CL-036] 添付資料 5.3.3.4-1

健康成人男女（目標被験者数：24 例）を対象に、ミラベグロン単回投与の薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復投与の相互作用を検討するため、クロスオーバー試験として、第 1 期と第 2 期に各 1 回ずつミラベグロン 100 mg を空腹時に単回経口投与し、第 2 期（Day 1～Day 9）にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回、空腹時に反復経口投与した。登録された 24 例全例（男性 12 例，女性 12 例）に第 1 期のミラベグロンが投与された。このうち 1 例は、バイタルサインの基準を満たさなかったため第 2 期には登録されず、他の 23 例全例（男性 12 例，女性 11 例）に第 2 期のケトコナゾール及びミラベグロンが投与され、23 例が試験を完了した。

投与時期、治験薬との関連性にかかわらず、本剤を投与された被験者でよくみられた有害事象は頭痛（15/24 例；62.5%）、悪心（5/24 例；20.8%）、鼻漏（5/24 例；20.8%）及び疲労（4/24 例；16.7%）であった。第 1 期 Day 1 の本剤投与から第 2 期のケトコナゾール投与前までに発現した有害事象のうち、2 例以上の被験者でみられた副作用は、頭痛（3/24 例；12.5%）、便秘（2/24 例；8.3%）、傾眠（2/24 例；8.3%）及び鼻漏（2/24 例；8.3%）であった。また、本剤及びケトコナゾールの併用投与時に 2 例以上の被験者でみられた副作用は、頭痛（11/23 例；47.8%）、悪心（5/23

例；21.7%），腹痛（2/23 例；8.7%）及び疲労（2/23 例；8.7%）であった。有害事象のほとんどは軽度であり、重度のものはなかった。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、脈拍数のわずかな上昇が第 1 期 Day 1 の本剤単独投与から 5～12 時間後にみられたが、変化量はわずかであり臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

11. 薬物相互作用試験（リファンピシン）[CL-070] 添付資料 5.3.3.4-2

健康被験者（目標被験者数：24 例）を対象に、ミラベグロン（100 mg）単回経口投与時の薬物動態に及ぼすリファンピシン（600 mg）反復経口投与の影響を検討するため、16 日間の投与期間に、Day 1、Day 12 にミラベグロンを空腹時に単回投与し、Day 5～Day 15 にリファンピシンを空腹時に反復投与した。組み入れられた 24 例全例（男性 13 例、女性 11 例）に治験薬が投与され、すべての被験者が試験を完了した。

有害事象全体及び個々の有害事象の発現率は低く、各投与期間とも同程度であった。重度の有害事象はなく、中等度の有害事象は 1 例に発現した頭痛であった。全体で 2 例以上の被験者でみられた有害事象は、着色尿（24 例）、変色便（11 例）、頭痛（3 例）、動悸、浮動性めまい、女性陰部そう痒症（以上、各 2 例）であった。リファンピシン単独投与時、1 例を除くすべての被験者が着色尿の有害事象を発現し、ほぼ半数の被験者が変色便の有害事象を発現したが、これらはリファンピシン投与時に発現が予想された事象であった。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、脈拍数が 10 bpm を超えて増加した被験者は、リファンピシン単独投与時に比べ、本剤単独投与時及び本剤とリファンピシンの併用投与時に多くみられた。

12. 薬物相互作用試験（ワルファリン）[CL-040] 添付資料 5.3.3.4-3

健康成人男女（目標被験者数：24 例、男女各 12 例）を対象に、ワルファリンの薬物動態に及ぼすミラベグロン反復投与の影響を検討するため、クロスオーバー試験として、Day 1 及び Day 23 にワルファリンを空腹時に単回経口投与し、Day 15～Day 30 にミラベグロンを空腹時に反復経口投与した。Day 23 にはミラベグロンとワルファリンを併用投与した。登録された 24 例全例（男女各 12 例）に治験薬が投与され、すべての被験者が試験を完了した。

有害事象は 7 例（全被験者の 29.2%）に計 10 件発現したが、そのほとんどは 1 例のみでみられたものであった。有害事象の程度は多くが軽度であり、気管支炎、リンパ節炎及び嘔吐の各 1 例が中等度と判定され、重度の有害事象はなかった。ワルファリン単独、本剤単独、両剤併用の各投与条件期間で発現率に偏りはなかった。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなかった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、ワルファリンの単回投与から6時間後に心拍数の増加がみられ、ベースラインからの増加量の平均値は5.4 bpmであった。本剤単回投与後（Day 15）の増加量の平均値は15.5 bpm、本剤とワルファリンの併用投与後の増加量の平均値は11.6 bpmであった。ワルファリン投与後の拡張期又は収縮期血圧の変化に対し、本剤の影響は認められなかった。

13. 薬物相互作用試験（デシプラミン）[CL-058] 添付資料 5.3.3.4-5

健康被験者（目標被験者数：28例、男女各14例）を対象に、CYP2D6の基質であるデシプラミンの薬物動態に及ぼすミラベグロン反復経口投与の影響を検討するため、クロスオーバー試験として、第1期（Day 1～Day 23）のDay 1にデシプラミン50 mgを空腹時に単回経口投与し、Day 5～Day 23までミラベグロン100 mgを空腹時に反復経口投与した。Day 18にはミラベグロンとデシプラミンを併用投与した。13日間のウォッシュアウト期間後、第2期（Day 37～Day 41）のDay 38にデシプラミン50 mgを単回経口投与した。登録された28例全例（男女各14例）に治験薬が投与され、27例が試験を完了した。

有害事象は9例（全被験者の32.1%）に計17件認められた。有害事象の件数は、デシプラミン単独投与後に比べ本剤単独投与後に多く認められたが、これはデシプラミンが単回投与であったのに対し本剤が反復投与であったためと考えられた。有害事象の程度はすべて軽度又は中等度であった。中等度の有害事象は6例に発現し、その内訳は月経困難症、硬便、起立性低血圧、悪心、副鼻腔炎、洞性頻脈及び失神寸前の状態であった。デシプラミン単独投与時の副作用はDay 1の投与後に1例（悪心）、Day 38の投与後に1例（洞性頻脈）にみられた。一方、本剤単独投与時の副作用は5例にみられ、このうち4例の器官別大分類は胃腸障害であった。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象はなかった。1例ではウォッシュアウト期間中（デシプラミンの初回投与後、本剤の初回投与前）に中等度の副鼻腔炎及び鼻茸（ともに治験薬との関連性なし）が発現し、その治療として処方された治療薬が除外基準に抵触したため、投与中止に至った。

その他の特記すべき安全性評価項目として、各投与期でデシプラミン投与後に平均脈拍数が投与前値に比べわずかに減少したが、その後徐々に増加し、脈拍数の平均変化量は投与後8時間に最大となった（Day 1では9.14 bpm、Day 38では9.3 bpm）。Day 18の本剤とデシプラミンの併用投与後に、デシプラミン単独投与後にみられた平均脈拍数の推移に対する影響はみられなかった。本剤100 mgの反復投与により、脈拍数のトラフ値にわずかな影響がみられ、平均変化量はDay 17の朝に最大の2.29 bpmとなった。本剤の投与により収縮期及び拡張期血圧のトラフ値にわずかな増加が認められ、ベースラインからの平均変化量はDay 17の朝に約4.5 mmHgであった。心電図の大部分は正常であったが、1例で臨床的に意味のある心電図異常（洞性頻脈）がDay 38（デシプラミン単独投与時）にみられた。洞性頻脈は有害事象とみなされ、程度は中等度、デシプラミンとの関連性は「関連あるかもしれない」とされた。

14. 薬物相互作用試験（ジゴキシン）[CL-059] 添付資料 5.3.3.4-6

健康成人男女（目標被験者数：24 例，男女各 12 例）を対象に，ジゴキシンの薬物動態に及ぼすミラベグロン反復投与の影響を検討するため，クロスオーバー試験として，Day 1 にジゴキシン 0.250 mg を空腹時に単回経口投与し，Day 10～Day 23 までミラベグロン 100 mg を 1 日 1 回，空腹時に反復経口投与した。Day 18 にはミラベグロンとジゴキシンを併用投与した。登録された 25 例全例（男性 13 例，女性 12 例）に治験薬が投与され，23 例が試験を完了した。

有害事象は 11 例（全被験者の 44%）に計 16 件認められた。有害事象の程度は軽度が 7 例，中等度が 6 例であり，重度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は，背部痛（併用投与時），月経困難症（ジゴキシン単独投与時），頭痛（2 例；1 例はジゴキシン単独投与時，1 例は本剤単独投与時），筋骨格系胸痛（本剤単独投与時），蕁麻疹（併用投与投与時）であった。ほとんどの有害事象は，本剤の投与後（単独投与後又はジゴキシンとの併用投与後）に発現した。すべての事象は 1 例か 2 例に発現し，特徴的な傾向は認められなかった。

本試験期間中に死亡例はなかった。重篤な有害事象は，1 例（試験後の来院時に妊娠検査結果が陽性）にみられた。投与中止に至った有害事象は 1 例（蕁麻疹）でみられ，本男性被験者では併用投与後の Day 21 に蕁麻疹（頭部を除く全身に広がった 1 cm 未満の大きな紅斑病変及びそう痒）が発現し，本剤との関連性は「関連あるかもしれない」と判断され，Day 21～Day 23 にジルテック[®]（セチリジン）を投与し，症状は回復した。

その他の特記すべき安全性評価項目として，ジゴキシン単独単回投与後（Day 1）に平均心拍数が増加し，投与後 8 時間におけるベースラインからの増加量は 4.3 bpm，ジゴキシン及び本剤投与後（Day 18）の増加量は 6.8 bpm であった。また，ジゴキシン投与後の収縮期及び拡張期血圧に対し，本剤投与による影響は認められなかった。本剤 100 mg の反復投与後に脈拍数，収縮期及び拡張期血圧のトラフ値の増加が認められ，脈拍数（トラフ値）のベースラインからの平均変化量は Day 14 の朝に最大（9.4 bpm），収縮期及び拡張期血圧（トラフ値）の平均変化量は Day 16 の朝に最大（それぞれ 7.0 mmHg，4.1 mmHg）となった。

15. 薬物相互作用試験（経口避妊薬）[CL-068] 添付資料 5.3.3.4-8

混合型経口避妊薬（以下，COC）に含まれるエチニルエストラジオール（以下，EE）とレボノルゲストレル（以下，LNG）の薬物動態に及ぼすミラベグロン 100 mg 反復経口投与の影響について検討するため，女性被験者（目標被験者数：24 例）を対象に，クロスオーバー試験とした。経口避妊薬は各被験者の月経周期にあわせて第 1 期の Day 1 に経口避妊薬の服用を開始し，21 日間継続して空腹時に投与した。7 日間の経口避妊薬休薬後，再度第 2 期に 21 日間経口避妊薬を投与した。各期の Day 12 からミラベグロン若しくはプラセボを 10 日間併用した。登録された 30 例全例に治験薬が投与され，このうち 23 例が試験を完了した。

有害事象は 11 例（全被験者の 36.7%）に計 16 件発現した。有害事象の発現例数は COC 単独，COC＋本剤，COC＋プラセボの各投与群で類似していた。有害事象はすべて軽度又は中等度であった。8 例の被験者に中等度の有害事象（COC 単独投与後：咳嗽，悪心，単純ヘルペス，胃腸炎，

COC+本剤投与後：尿道感染，頭痛，嘔吐，COC+プラセボ投与後：片頭痛，腹痛，咽頭炎）がみられた。発現した有害事象はすべて1ないし2例でみられたものであり，各投与期でみられた有害事象の種類及び頻度に明らかな傾向は認められなかった。COC単独又はCOC+プラセボが投与された被験者に治験薬との関連性を否定できない有害事象はみられなかった。COC+本剤を投与された2例で本剤との関連性を否定できない有害事象がみられた。

本試験期間中に死亡例，重篤な有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象は1例（尿道感染，治験薬との関連性なし）でみられた。

その他の特記すべき安全性評価項目として，COC+本剤の併用反復投与後に収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値のわずかな増加（収縮期血圧は5.5 mmHg，拡張期血圧は3.3 mmHg）がみられた。COC+本剤及びCOC+プラセボの反復投与後にいずれも，心拍数の平均値のわずかな増加（それぞれ7.7 bpm，4.8 bpm）がみられた。血圧及び心拍数の増加は治験薬最終投与後のトラフ相においても同様に観察された。

16. QT/QTc 評価試験 [CL-037] 添付資料 5.3.4.1-1

健康成人男女（目標被験者数：48例）を対象として，QT間隔に対するミラベグロンの反復経口投与の影響をプラセボ及び実薬対照と比較検討するため，クロスオーバー試験として，ミラベグロン 100 mg 及び 200 mg（1日1回7日間，反復経口投与），モキシフロキサシン 400 mg（単回経口投与），並びに対応するプラセボを空腹時に投与した。無作為化された49例のうち48例（各投与順序12例）に各治験薬が投与され，このうち5例は試験中止となった。

各治験薬投与期の有害事象発現率は，本剤 100 mg 投与 66.7% (32/48 例)，本剤 200 mg 投与 60.0% (27/45 例)，モキシフロキサシン 400 mg 投与 55.6% (25/45 例)，プラセボ投与 56.5% (26/46 例)であった。ほとんどの有害事象は軽度であり，中等度は少なく，頭痛，背部痛，交通事故などであった。各有害事象の発現率は低く，投与群間で同様であった。

よくみられた有害事象（いずれかの投与群で2名以上の被験者に発現）は，接触性皮膚炎，洞性頻脈，上気道感染，頭痛，血圧上昇，月経困難症，不安であった。このうち，最もよくみられた有害事象は接触性皮膚炎（心電図電極の留置に伴った事象）であり，4つの各投与期間で39.1%～47.9%の被験者に発現した。

本試験期間中に死亡例はなかった。重篤な有害事象は，第1期（本剤 100 mg 投与時）の Day 9 にみられた1例（交通事故）であり，投与中止に至った。この1例以外に，第4期に本剤 100 mg を5回投与された後の有害事象（頭痛）のため，1例が投与中止に至った。

その他の特記すべき安全性評価項目として，本剤 200 mg 投与後に，収縮期及び拡張期血圧がベースラインと比較して男女ともにわずかに増加した。本剤 100 mg 投与後の収縮期及び拡張期血圧の変化量の平均値はプラセボ投与後と同じ範囲内であり，男性に比べ女性ではわずかに大きい変化がみられた。脈拍数の平均変化量は，本剤投与後に投与量に依存して増加し，平均脈拍数のベースラインからの変化量は男性に比べ女性で大きかった。

17. 尿流動態試験 [CL-060] 添付資料 5.3.4.2-1

下部尿路症状（LUTS）及び下部尿路閉塞（BOO）を有する男性患者（目標被験者数：195 例）を対象に、ミラベグロンの尿流動態及び安全性を評価するため、プラセボ対照二重盲検試験として、プラセボ又はミラベグロン 50, 100 mg を 1 日 1 回 12 週間、食後に投与した。無作為化された 200 例全例（プラセボ 65 例, 50 mg 群 70 例, 100 mg 群 65 例）に治験薬が投与され、このうちプラセボ群 2 例（3.1%）、50 mg 群 3 例（4.3%）、100 mg 群 7 例（10.8%）の計 12 例は試験中止となった。

最大尿流率（ $Q_{\max}$ ）のベースラインからの平均変化量に対する投与群間差（本剤各群－プラセボ群）の 95%信頼下限は、事前に定めた非劣性マージン -3 mL/s より大きかった。また、最大尿流率での排尿筋圧（ $P_{\det Q_{\max}}$ ）のベースラインからの平均変化量に対する投与群間差（本剤各群－プラセボ群）の 95%信頼上限も、事前に定めた非劣性マージン $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ より小さかった。これにより、 $Q_{\max}$ と $P_{\det Q_{\max}}$ で 50 mg 及び 100 mg のプラセボに対する非劣性が示された。また、投与終了時における膀胱収縮指数と膀胱排尿効率のベースラインからの変化量の調整済み平均値では、本剤とプラセボの間に統計的有意差は認められなかった。

有害事象の発現率は、プラセボ群（43.1%）より 100 mg 群（52.3%）で高く、50 mg 群（40.0%）で最も低かった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。個々の有害事象の発現率は低く投与群間で同程度であり、用量反応は明らかでなかった。副作用の発現率は、プラセボ群 12.3%（8/65 例）、50 mg 群 7.1%（5/70 例）、100 mg 群 16.9%（11/65 例）であった。

尿閉は 2 例で認められた（プラセボ群 1 例及び 100 mg 群 1 例）。いずれの事象も約 1 日持続し、100 mg 群の 1 例では侵襲的介入（腹部触診）を行うことなく回復したが、プラセボ群の 1 例はカテーテル留置を要した。高血圧又は血圧上昇の有害事象が認められた被験者数と発現率は、プラセボ群 2 例（3.1%）、50 mg 群 3 例（4.3%）、100 mg 群 2 例（3.1%）であった。

本試験期間中に死亡例、重篤な有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例（3.1%）、50 mg 群 1 例（1.4%）、100 mg 群 2 例（3.1%）と低く、3 つの投与群間で同程度であった。

その他の特記すべき安全性評価項目として、本剤による用量依存的な脈拍数の増加がわずかにみられた。また、高血圧患者で事前に規定した閾値（収縮期血圧； ≥ 10 , ≥ 15 及び $\geq 20 \text{ mmHg}$, 拡張期血圧； ≥ 5 , ≥ 10 及び $\geq 15 \text{ mmHg}$ ）を上回る血圧上昇を示した割合は、プラセボ群より 100 mg 群でやや高く、事前に規定した閾値（ ≥ 5 , ≥ 10 及び $\geq 15 \text{ bpm}$ ）を上回る脈拍数増加を示した割合は、プラセボ群より 50 mg 群と 100 mg 群で高かった。試験開始前に正常血圧であった被験者では、この傾向は明らかでなかった。

2.7.4.6 市販後データ

新規有効成分医薬品であり、該当なし。

2.7.4.7 付録

付録 表一覧

表 2.7.4.7-1	国内試験併合におけるすべての有害事象.....	87
表 2.7.4.7-2	国内試験併合におけるすべての副作用	94
表 2.7.4.7-3	比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるすべての有害事象.....	97
表 2.7.4.7-4	長期投与試験 [CL-051] におけるすべての有害事象	103
表 2.7.4.7-5	長期投与試験 [CL-051] におけるすべての有害事象（発現時期別）	107
表 2.7.4.7-6	比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるすべての副作用	111
表 2.7.4.7-7	長期投与試験 [CL-051] におけるすべての副作用	114
表 2.7.4.7-8	国内試験併合におけるすべての有害事象（程度別集計）（1）.....	115
表 2.7.4.7-9	国内試験併合におけるすべての副作用（程度別集計）（1）.....	136
表 2.7.4.7-10	国内試験併合における重篤な副作用の発現率	145
表 2.7.4.7-11	国内試験併合における投与中止に至った有害事象の発現率	146
表 2.7.4.7-12	国内試験併合における投与中止に至った副作用の発現率（発現率 0.5%以上）	148
表 2.7.4.7-13	国内試験併合における投与中止に至った副作用の発現率	149
表 2.7.4.7-14	比較対照試験 [CL-045, CL-048] における臨床検査値の要約統計量.....	150
表 2.7.4.7-15	長期投与試験 [CL-051] における臨床検査値の要約統計量	158
表 2.7.4.7-16	比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるバイタルサインの要約統計量（医療機関測定）	161
表 2.7.4.7-17	比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるバイタルサインの要約統計量（被験者測定）	162
表 2.7.4.7-18	長期投与試験 [CL-051] におけるバイタルサインの要約統計量（医療機関測定）	164
表 2.7.4.7-19	長期投与試験 [CL-051] におけるバイタルサインの要約統計量（被験者測定）	165
表 2.7.4.7-20	比較対照試験 [CL-045, CL-048] における残尿量の要約統計量（変化量）	166
表 2.7.4.7-21	長期投与試験 [CL-051] における残尿量の要約統計量（変化量）	167
表 2.7.4.7-22	国内試験併合におけるすべての有害事象（部分集団別）	168
表 2.7.4.7-23	国内試験併合における発現率 2%以上の副作用（部分集団別）	173
表 2.7.4.7-24	国内試験併合におけるすべての副作用（部分集団別）	174
表 2.7.4.7-25	年齢別の心血管系有害事象発現率（65 歳以上）[CL-045, CL-048, CL-051]	176

表 2.7.4.7-26	年齢別の心血管系有害事象発現率 (65 歳未満) [CL-045, CL-048, CL-051]	177
表 2.7.4.7-27	性別の心血管系有害事象発現率 (男性) [CL-045, CL-048, CL-051]	178
表 2.7.4.7-28	性別の心血管系有害事象発現率 (女性) [CL-045, CL-048, CL-051]	179
表 2.7.4.7-29	女性における体重別の心血管系有害事象発現率 (45 kg 未満) [CL-045, CL-048, CL-051]	180
表 2.7.4.7-30	女性における体重別の心血管系有害事象発現率 (45 kg 以上) [CL-045, CL-048, CL-051]	181
表 2.7.4.7-31	高血圧症合併の有無別の心血管系有害事象発現率 (高血圧症合併あり) [CL-045, CL-048, CL-051]	182
表 2.7.4.7-32	高血圧症合併の有無別の心血管系有害事象発現率 (高血圧症合併なし) [CL-045, CL-048, CL-051]	183
表 2.7.4.7-33	器質的心疾患の有無別の心血管系有害事象発現率 (器質的心疾患あり) [CL-045, CL-048, CL-051]	184
表 2.7.4.7-34	器質的心疾患の有無別の心血管系有害事象発現率 (器質的心疾患なし) [CL-045, CL-048, CL-051]	185
表 2.7.4.7-35	国内外で実施したミラベグロンのすべての臨床試験でみられた緑内障又は緑内障が疑われる有害事象	186
表 2.7.4.7-36	海外試験 [CL-044, CL-046, CL-047, CL-049] における腫瘍の発現率	187
表 2.7.4.7-37	海外長期投与試験 [CL-049] における腫瘍の発現時期	188
表 2.7.4.7-38	収縮期血圧ベースライン値別の収縮期血圧の推移 (被験者測定, 起床時) [CL-045, CL-048, CL-051]	190
表 2.7.4.7-39	収縮期血圧ベースライン値別の収縮期血圧の推移 (被験者測定, 投与 6 時間後) [CL-045, CL-048, CL-051]	191
表 2.7.4.7-40	拡張期血圧ベースライン値別の拡張期血圧の推移 (被験者測定, 起床時) [CL-045, CL-048, CL-051]	192
表 2.7.4.7-41	拡張期血圧ベースライン値別の拡張期血圧の推移 (被験者測定, 投与 6 時間後) [CL-045, CL-048, CL-051]	193
表 2.7.4.7-42	前立腺肥大症を合併した男性患者における有害事象発現状況 [CL-046, CL-047]	194
表 2.7.4.7-43	前立腺肥大症を合併した男性患者におけるバイタルサインの変化 (医療機関測定) [CL-046, CL-047]	199
表 2.7.4.7-44	前立腺肥大症を合併した男性患者におけるバイタルサインの変化 (被験者測定) [CL-046, CL-047]	200
表 2.7.4.7-45	前立腺肥大症を合併した男性患者における残尿量の変化 [CL-046, CL-047]	202

表 2.7.4.7-46	OAB 前治療薬の有無別の有害事象の要約 [CL-045]	203
表 2.7.4.7-47	OAB 前治療薬の有無別の有害事象の要約 [CL-048]	203
表 2.7.4.7-48	OAB 前治療薬の有無別の有害事象発現状況 [CL-045]	204
表 2.7.4.7-49	OAB 前治療薬の有無別の有害事象発現状況 [CL-048]	210

付録 図一覧

図 2.7.4.7-1	比較対照試験 [CL-045, CL-048] における有害事象の累積発現率曲線	216
図 2.7.4.7-2	比較対照試験 [CL-045, CL-048] における副作用の累積発現率曲線	216
図 2.7.4.7-3	比較対照試験 [CL-045, CL-048] における重篤な有害事象の累積発現率 曲線	217
図 2.7.4.7-4	比較対照試験 [CL-045, CL-048] における重篤な副作用の累積発現率曲 線	217
図 2.7.4.7-5	長期投与試験 [CL-051] における重篤な有害事象の累積発現率曲線	218
図 2.7.4.7-6	長期投与試験 [CL-051] における重篤な副作用の累積発現率曲線	219
図 2.7.4.7-7	比較対照試験 [CL-045, CL-048] における投与中止に至った有害事象の 累積発現率曲線	220
図 2.7.4.7-8	比較対照試験 [CL-045, CL-048] における投与中止に至った副作用の累 積発現率曲	220
図 2.7.4.7-9	長期投与試験 [CL-051] における投与中止に至った有害事象の累積発現 率曲線	221
図 2.7.4.7-10	長期投与試験 [CL-051] における投与中止に至った副作用の累積発現率 曲線	222

表 2.7.4.7-1 国内試験併合におけるすべての有害事象

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合 ミラベグロン
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
すべての有害事象	449(76.0%)	169(80.5%)	452(77.0%)	175(84.1%)	796(79.2%)	305(81.3%)	189(93.6%)	139(91.4%)	50(100%)	985(81.6%)
血液及びリンパ系障害	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
貧血	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
心臓障害	16(2.7%)	6(2.9%)	12(2.0%)	6(2.9%)	24(2.4%)	10(2.7%)	18(8.9%)	14(9.2%)	4(8.0%)	42(3.5%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
上室性不整脈	2(0.3%)	0	0	0	0	0	2(1.0%)	2(1.3%)	0	2(0.2%)
心房細動	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
第一度房室ブロック	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
右脚ブロック	3(0.5%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	5(2.5%)	3(2.0%)	2(4.0%)	6(0.5%)
伝導障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
動悸	2(0.3%)	3(1.4%)	5(0.9%)	1(0.5%)	9(0.9%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	10(0.8%)
洞房ブロック	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
洞性不整脈	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	0	3(0.3%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	4(0.3%)
洞性徐脈	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	3(1.5%)	3(2.0%)	0	4(0.3%)
上室性期外収縮	5(0.8%)	1(0.5%)	4(0.7%)	4(1.9%)	9(0.9%)	6(1.6%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	10(0.8%)
頻脈	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
心室性期外収縮	3(0.5%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.5%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)	5(0.4%)
左室肥大	0	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
耳及び迷路障害	5(0.8%)	2(1.0%)	3(0.5%)	1(0.5%)	6(0.6%)	5(1.3%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	11(0.9%)
メニエール病	0	0	0	0	0	0	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)	3(0.2%)
耳鳴	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	3(0.5%)	1(0.5%)	3(0.5%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(1.1%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	7(0.6%)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
耳不快感	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
眼障害	4(0.7%)	3(1.4%)	10(1.7%)	2(1.0%)	15(1.5%)	7(1.9%)	13(6.4%)	8(5.3%)	5(10.0%)	28(2.3%)
眼精疲労	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	1(0.5%)	4(0.4%)	0	3(1.5%)	3(2.0%)	0	7(0.6%)
眼瞼炎	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0	2(1.0%)	0	2(4.0%)	4(0.3%)
眼瞼痙攣	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
白内障	2(0.3%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	3(0.2%)
結膜出血	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
結膜炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)
アレルギー性結膜炎	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	4(0.3%)
糖尿病性網膜症	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
眼乾燥	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	3(0.2%)
眼脂	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
眼痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
飛蚊症	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
網膜静脈閉塞	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
霧視	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	4(1.1%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)
硝子体混濁	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
胃腸障害	68(11.5%)	21(10.0%)	69(11.8%)	25(12.0%)	115(11.4%)	81(21.6%)	50(24.8%)	38(25.0%)	12(24.0%)	165(13.7%)
腹部不快感	6(1.0%)	1(0.5%)	5(0.9%)	1(0.5%)	7(0.7%)	2(0.5%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	12(1.0%)
腹部膨満	2(0.3%)	0	4(0.7%)	2(1.0%)	6(0.6%)	1(0.3%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	8(0.7%)
腹痛	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.5%)	0	0	0	2(0.2%)
上腹部痛	5(0.8%)	1(0.5%)	2(0.3%)	3(1.4%)	6(0.6%)	2(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	8(0.7%)
口唇炎	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	3(0.2%)
大腸炎	0	0	0	0	0	2(0.5%)	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験〔CL-045, CL-048〕						長期投与試験〔CL-051〕			国内試験併合 ミラベグロン
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
結腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
便秘	16(2.7%)	4(1.9%)	22(3.7%)	7(3.4%)	33(3.3%)	14(3.7%)	11(5.4%)	9(5.9%)	2(4.0%)	44(3.6%)
齲歯	2(0.3%)	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0	4(2.0%)	4(2.6%)	0	7(0.6%)
下痢	9(1.5%)	2(1.0%)	9(1.5%)	5(2.4%)	16(1.6%)	4(1.1%)	9(4.5%)	7(4.6%)	2(4.0%)	25(2.1%)
口内乾燥	12(2.0%)	4(1.9%)	13(2.2%)	3(1.4%)	20(2.0%)	53(14.1%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	25(2.1%)
十二指腸潰瘍	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
消化不良	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.5%)	1(0.5%)	6(0.6%)	2(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	8(0.7%)
腸炎	0	1(0.5%)	2(0.3%)	0	3(0.3%)	0	0	0	0	3(0.2%)
おくび	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
硬便	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
食中毒	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1(0.2%)	2(1.0%)	5(0.9%)	2(1.0%)	9(0.9%)	2(0.5%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)	12(1.0%)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
歯肉痛	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
歯肉炎	2(0.3%)	0	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.3%)	1(0.3%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	5(0.4%)
舌炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
痔核	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
口唇乾燥	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)	5(0.4%)
歯周病	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
歯周炎	2(0.3%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)	5(0.4%)
直腸炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
がま腫	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
逆流性食道炎	0	0	0	0	0	0	2(1.0%)	2(1.3%)	0	2(0.2%)
口内炎	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	2(0.5%)	2(1.0%)	0	2(4.0%)	4(0.3%)
舌変色	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	2(0.3%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
嘔吐	2(0.3%)	2(1.0%)	2(0.3%)	0	4(0.4%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	5(0.4%)
口唇のひび割れ	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
口の感覚鈍麻	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
全身障害及び投与局所 様態	8(1.4%)	3(1.4%)	6(1.0%)	6(2.9%)	15(1.5%)	13(3.5%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	20(1.7%)
胸部不快感	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)
胸痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)	0	0	0	1(0.1%)
悪寒	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
疲労	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
宿酔	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1(0.2%)	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	3(0.8%)	0	0	0	3(0.2%)
浮腫	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
発熱	1(0.2%)	1(0.5%)	3(0.5%)	0	4(0.4%)	0	0	0	0	4(0.3%)
口渇	3(0.5%)	2(1.0%)	0	2(1.0%)	4(0.4%)	8(2.1%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)	7(0.6%)
肝胆道系障害	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)
胆嚢炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
胆管拡張	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
レンメル症候群	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
免疫系障害	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	3(1.5%)	3(2.0%)	0	4(0.3%)
薬物過敏症	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
季節性アレルギー	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	3(1.5%)	3(2.0%)	0	4(0.3%)
感染症及び寄生虫症	129(21.8%)	64(30.5%)	141(24.0%)	61(29.3%)	266(26.5%)	78(20.8%)	80(39.6%)	59(38.8%)	21(42.0%)	346(28.7%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
虫垂炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	2(1.0%)	2(1.3%)	0	2(0.2%)
気管支炎	0	1(0.5%)	1(0.2%)	1(0.5%)	3(0.3%)	1(0.3%)	0	0	0	3(0.2%)
膀胱炎	13(2.2%)	7(3.3%)	21(3.6%)	5(2.4%)	33(3.3%)	15(4.0%)	16(7.9%)	12(7.9%)	4(8.0%)	49(4.1%)
せつ	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	7(1.2%)	2(1.0%)	5(0.9%)	1(0.5%)	8(0.8%)	3(0.8%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	9(0.7%)
ウイルス性胃腸炎	0	4(1.9%)	1(0.2%)	1(0.5%)	6(0.6%)	1(0.3%)	0	0	0	6(0.5%)
陰部ヘルペス	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
帯状疱疹	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	2(1.0%)	5(0.5%)	4(1.1%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	7(0.6%)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
インフルエンザ	6(1.0%)	3(1.4%)	5(0.9%)	2(1.0%)	10(1.0%)	4(1.1%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)	14(1.2%)
鼻咽頭炎	94(15.9%)	43(20.5%)	99(16.9%)	46(22.1%)	188(18.7%)	41(10.9%)	60(29.7%)	44(28.9%)	16(32.0%)	248(20.5%)
外耳炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
急性中耳炎	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
歯根膜感染	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
扁桃周囲膿瘍	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	5(0.8%)	2(1.0%)	3(0.5%)	3(1.4%)	8(0.8%)	3(0.8%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	9(0.7%)
原発性異型肺炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
鼻炎	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
副鼻腔炎	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
股部白癬	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
足部白癬	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
扁桃炎	0	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
歯膿瘍	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	2(0.3%)	2(1.0%)	2(0.3%)	0	4(0.4%)	5(1.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	5(0.4%)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
外陰部炎	0	1(0.5%)	3(0.5%)	0	4(0.4%)	0	0	0	0	4(0.3%)
ウイルス性胃炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
感染性表皮嚢胞	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
白癬感染	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	0	2(1.0%)	2(1.3%)	0	2(0.2%)
化膿	0	0	0	2(1.0%)	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
細菌性外耳炎	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
口腔ヘルペス	0	0	3(0.5%)	0	3(0.3%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	4(0.3%)
傷害、中毒及び処置合併症	8(1.4%)	6(2.9%)	17(2.9%)	3(1.4%)	26(2.6%)	13(3.5%)	18(8.9%)	13(8.6%)	5(10.0%)	44(3.6%)
動物咬傷	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	2(1.0%)	2(1.3%)	0	2(0.2%)
凍瘡	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.5%)	0	0	0	2(0.2%)
鎖骨骨折	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
外傷性難聴	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
顔面骨骨折	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒・転落	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
大腿骨頸部骨折	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
前腕骨折	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
骨折	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
損傷	0	0	0	0	0	1(0.3%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	2(0.2%)
関節捻挫	1(0.2%)	1(0.5%)	4(0.7%)	1(0.5%)	6(0.6%)	1(0.3%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)	10(0.8%)
急性高山病	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
筋損傷	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
膝蓋骨骨折	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
交通事故	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
脊椎圧迫骨折	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
脊椎骨折	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
むち打ち損傷	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
手首関節骨折	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)	0	0	0	1(0.1%)
筋挫傷	1(0.2%)	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0	0	0	0	3(0.2%)
挫傷	2(0.3%)	0	3(0.5%)	1(0.5%)	4(0.4%)	3(0.8%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)	8(0.7%)
創傷	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
熱傷	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
半月板障害	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)
皮膚裂傷	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
骨亀裂	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
臨床検査	371(62.8%)	142(67.6%)	351(59.8%)	146(70.2%)	639(63.6%)	241(64.3%)	160(79.2%)	116(76.3%)	44(88.0%)	799(66.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13(2.2%)	7(3.3%)	21(3.6%)	12(5.8%)	40(4.0%)	13(3.5%)	10(5.0%)	9(5.9%)	1(2.0%)	50(4.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20(3.4%)	10(4.8%)	12(2.0%)	9(4.3%)	31(3.1%)	13(3.5%)	8(4.0%)	7(4.6%)	1(2.0%)	39(3.2%)
血中アルブミン増加	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血中ビリルビン増加	18(3.0%)	5(2.4%)	11(1.9%)	5(2.4%)	21(2.1%)	11(2.9%)	4(2.0%)	4(2.6%)	0	25(2.1%)
血中コレステロール減少	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
血中コレステロール増加	45(7.6%)	14(6.7%)	20(3.4%)	3(1.4%)	37(3.7%)	14(3.7%)	11(5.4%)	10(6.6%)	1(2.0%)	48(4.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	82(13.9%)	25(11.9%)	70(11.9%)	31(14.9%)	126(12.5%)	57(15.2%)	41(20.3%)	31(20.4%)	10(20.0%)	167(13.8%)
血中クレアチニン減少	4(0.7%)	0	3(0.5%)	3(1.4%)	6(0.6%)	3(0.8%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	7(0.6%)
血中クレアチニン増加	5(0.8%)	4(1.9%)	4(0.7%)	2(1.0%)	10(1.0%)	4(1.1%)	6(3.0%)	5(3.3%)	1(2.0%)	16(1.3%)
血中ブドウ糖減少	15(2.5%)	9(4.3%)	12(2.0%)	8(3.8%)	29(2.9%)	9(2.4%)	3(1.5%)	3(2.0%)	0	32(2.7%)
血中ブドウ糖増加	109(18.4%)	36(17.1%)	119(20.3%)	43(20.7%)	198(19.7%)	72(19.2%)	62(30.7%)	43(28.3%)	19(38.0%)	260(21.5%)
血中カリウム減少	3(0.5%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血中カリウム増加	7(1.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	2(1.0%)	5(0.5%)	1(0.3%)	4(2.0%)	1(0.7%)	3(6.0%)	9(0.7%)
血圧上昇	3(0.5%)	0	4(0.7%)	1(0.5%)	5(0.5%)	3(0.8%)	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)	12(1.0%)
血中ナトリウム増加	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	1(0.3%)	0	0	0	2(0.2%)
血中尿素減少	12(2.0%)	4(1.9%)	12(2.0%)	4(1.9%)	20(2.0%)	8(2.1%)	8(4.0%)	6(3.9%)	2(4.0%)	28(2.3%)
血中尿素増加	16(2.7%)	6(2.9%)	13(2.2%)	2(1.0%)	21(2.1%)	4(1.1%)	4(2.0%)	4(2.6%)	0	25(2.1%)
血中尿酸減少	8(1.4%)	2(1.0%)	6(1.0%)	4(1.9%)	12(1.2%)	5(1.3%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)	15(1.2%)
血中尿酸増加	6(1.0%)	4(1.9%)	1(0.2%)	3(1.4%)	8(0.8%)	4(1.1%)	7(3.5%)	4(2.6%)	3(6.0%)	15(1.2%)
心電図T波振幅減少	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
心電図T波逆転	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	45(7.6%)	22(10.5%)	54(9.2%)	26(12.5%)	102(10.1%)	38(10.1%)	22(10.9%)	17(11.2%)	5(10.0%)	124(10.3%)
尿中ブドウ糖陽性	25(4.2%)	13(6.2%)	30(5.1%)	10(4.8%)	53(5.3%)	20(5.3%)	13(6.4%)	7(4.6%)	6(12.0%)	66(5.5%)
グリコヘモグロビン減少	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
ヘマトクリット減少	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
ヘモグロビン減少	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
心拍数増加	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)	0	0	0	2(0.2%)
血小板数減少	4(0.7%)	2(1.0%)	1(0.2%)	3(1.4%)	6(0.6%)	0	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	11(0.9%)
総蛋白減少	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白増加	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
体重減少	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
体重増加	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
白血球数減少	7(1.2%)	6(2.9%)	21(3.6%)	11(5.3%)	38(3.8%)	11(2.9%)	15(7.4%)	13(8.6%)	2(4.0%)	53(4.4%)
白血球数増加	17(2.9%)	7(3.3%)	11(1.9%)	7(3.4%)	25(2.5%)	11(2.9%)	5(2.5%)	5(3.3%)	0	30(2.5%)
心電図R波上昇不良	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
心電図異常T波	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	3(0.2%)
血小板数増加	13(2.2%)	5(2.4%)	15(2.6%)	8(3.8%)	28(2.8%)	3(0.8%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)	31(2.6%)
尿中蛋白陽性	40(6.8%)	22(10.5%)	44(7.5%)	28(13.5%)	94(9.4%)	15(4.0%)	15(7.4%)	10(6.6%)	5(10.0%)	109(9.0%)
Q R S 軸異常	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血中アルカリホスファターゼ減少	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	30(5.1%)	8(3.8%)	30(5.1%)	9(4.3%)	47(4.7%)	12(3.2%)	9(4.5%)	6(3.9%)	3(6.0%)	56(4.6%)
便潜血陽性	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
尿沈渣異常	66(11.2%)	29(13.8%)	74(12.6%)	25(12.0%)	128(12.7%)	42(11.2%)	47(23.3%)	30(19.7%)	17(34.0%)	175(14.5%)
心電図低電位	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	10(1.7%)	3(1.4%)	8(1.4%)	5(2.4%)	16(1.6%)	6(1.6%)	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)	23(1.9%)
代謝及び栄養障害	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	3(0.2%)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
低血糖症	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
食欲減退	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)
筋骨格系及び結合組織障害	21(3.6%)	6(2.9%)	13(2.2%)	6(2.9%)	25(2.5%)	7(1.9%)	20(9.9%)	16(10.5%)	4(8.0%)	45(3.7%)
関節痛	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
関節炎	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	10(1.7%)	3(1.4%)	6(1.0%)	2(1.0%)	11(1.1%)	3(0.8%)	9(4.5%)	6(3.9%)	3(6.0%)	20(1.7%)
尾骨痛	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
筋痙攣	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
筋肉痛	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
頸部痛	2(0.3%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)
骨関節炎	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
関節周囲炎	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.3%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	3(0.2%)
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
関節リウマチ	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎炎	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
筋緊張	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
筋骨格硬直	1(0.2%)	1(0.5%)	3(0.5%)	0	4(0.4%)	1(0.3%)	3(1.5%)	3(2.0%)	0	7(0.6%)
腱痛	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1(0.2%)	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	4(0.3%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
子宮平滑筋腫	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸の悪性新生物	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
卵巣新生物	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
神経系障害	20(3.4%)	11(5.2%)	20(3.4%)	6(2.9%)	37(3.7%)	14(3.7%)	18(8.9%)	12(7.9%)	6(12.0%)	55(4.6%)
脳出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
脳梗塞	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
頸腕症候群	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
浮動性めまい	3(0.5%)	1(0.5%)	4(0.7%)	0	5(0.5%)	2(0.5%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)	8(0.7%)
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	2(0.2%)
頭痛	10(1.7%)	9(4.3%)	14(2.4%)	6(2.9%)	29(2.9%)	10(2.7%)	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)	36(3.0%)
感覚鈍麻	3(0.5%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
頭蓋内動脈瘤	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	2(0.5%)	0	0	0	0
神経痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
坐骨神経痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
くも膜下出血	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
肋間神経痛	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
肘部管症候群	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
尺骨神経麻痺	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
顔面痙攣	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
精神障害	3(0.5%)	3(1.4%)	4(0.7%)	1(0.5%)	8(0.8%)	0	8(4.0%)	4(2.6%)	4(8.0%)	16(1.3%)
不安	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
うつ病	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	3(0.2%)
不眠症	2(0.3%)	1(0.5%)	2(0.3%)	1(0.5%)	4(0.4%)	0	6(3.0%)	3(2.0%)	3(6.0%)	10(0.8%)
睡眠障害	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
不安障害	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
腎及び尿路障害	8(1.4%)	4(1.9%)	11(1.9%)	1(0.5%)	16(1.6%)	6(1.6%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)	19(1.6%)
排尿困難	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)
血尿	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
排尿躊躇	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
残尿	8(1.4%)	4(1.9%)	9(1.5%)	1(0.5%)	14(1.4%)	4(1.1%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	15(1.2%)
生殖系及び乳房障害	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	2(1.0%)	5(0.5%)	2(0.5%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	6(0.5%)
亀頭包皮灸	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
月経困難症	1(0.2%)	1(0.5%)	0	1(0.5%)	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
不規則月経	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
前立腺炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
外陰膣そう痒症	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
乳房障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害	5(0.8%)	9(4.3%)	10(1.7%)	3(1.4%)	22(2.2%)	6(1.6%)	11(5.4%)	10(6.6%)	1(2.0%)	33(2.7%)
喘息	0	2(1.0%)	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
咳嗽	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	0	2(1.0%)	2(1.3%)	0	4(0.3%)
咽喉乾燥	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)	0	0	0	1(0.1%)
発声障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
鼻出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)
過換気	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
胸膜炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
アレルギー性鼻炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	6(0.5%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
鼻漏	1(0.2%)	1(0.5%)	0	1(0.5%)	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
くしゃみ	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
上気道の炎症	1(0.2%)	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0	5(2.5%)	5(3.3%)	0	8(0.7%)
口腔咽頭不快感	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)
口腔咽頭痛	0	1(0.5%)	5(0.9%)	0	6(0.6%)	0	0	0	0	6(0.5%)
皮膚及び皮下組織障害	18(3.0%)	8(3.8%)	26(4.4%)	9(4.3%)	43(4.3%)	16(4.3%)	18(8.9%)	16(10.5%)	2(4.0%)	61(5.1%)
ざ瘡	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
円形脱毛症	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
頭部皰瘡疹	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
皮膚炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
アレルギー性皮膚炎	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
接触性皮膚炎	0	0	4(0.7%)	1(0.5%)	5(0.5%)	2(0.5%)	3(1.5%)	3(2.0%)	0	8(0.7%)
皮膚乾燥	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)	0	0	0	1(0.1%)
発汗障害	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
湿疹	6(1.0%)	0	9(1.5%)	1(0.5%)	10(1.0%)	7(1.9%)	7(3.5%)	6(3.9%)	1(2.0%)	17(1.4%)
皮脂欠乏性湿疹	0	2(1.0%)	1(0.2%)	0	3(0.3%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	4(0.3%)
多形紅斑	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅色汗疹	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
過角化	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)	0	0	0	2(0.2%)
紫斑	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.5%)	1(0.5%)	5(0.5%)	3(0.8%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	6(0.5%)
丘疹	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
ひび・あかざれ	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
皮膚びらん	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
スティーブンス・ ジョンソン症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
蕁麻疹	3(0.5%)	1(0.5%)	3(0.5%)	2(1.0%)	6(0.6%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	7(0.6%)
乾皮症	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
全身性そう痒症	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
色素沈着障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血管障害	2(0.3%)	2(1.0%)	4(0.7%)	2(1.0%)	8(0.8%)	4(1.1%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)	12(1.0%)
大動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
高血圧	2(0.3%)	2(1.0%)	4(0.7%)	1(0.5%)	7(0.7%)	3(0.8%)	0	0	0	7(0.6%)
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
ほてり	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)

例数（発現率）

Source：CTD 解析，表 274_09_001

表 2.7.4.7-2 国内試験併合におけるすべての副作用

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	全用量 (n=1207)
すべての副作用	131(22.2%)	49(23.3%)	144(24.5%)	54(26.0%)	247(24.6%)	131(34.9%)	66(32.7%)	51(33.6%)	15(30.0%)	313(25.9%)
血液及びリンパ系障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	10(1.7%)	3(1.4%)	9(1.5%)	6(2.9%)	18(1.8%)	3(0.8%)	10(5.0%)	7(4.6%)	3(6.0%)	28(2.3%)
上室性不整脈	2(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
第一度房室ブロック	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
右脚ブロック	2(0.3%)	0	0	0	0	0	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)	4(0.3%)
伝導障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
動悸	1(0.2%)	1(0.5%)	5(0.9%)	1(0.5%)	7(0.7%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	8(0.7%)
洞房ブロック	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
洞性不整脈	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
洞性徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
上室性期外収縮	3(0.5%)	1(0.5%)	3(0.5%)	4(1.9%)	8(0.8%)	2(0.5%)	0	0	0	8(0.7%)
頻脈	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
心室性期外収縮	3(0.5%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)	4(0.3%)
耳及び迷路障害	1(0.2%)	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	2(0.5%)	0	0	0	3(0.2%)
耳鳴	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	2(0.5%)	0	0	0	3(0.2%)
眼障害	1(0.2%)	0	0	0	0	3(0.8%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
眼充血	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
霧視	1(0.2%)	0	0	0	0	3(0.8%)	0	0	0	0
胃腸障害	32(5.4%)	7(3.3%)	37(6.3%)	14(6.7%)	58(5.8%)	62(16.5%)	18(8.9%)	14(9.2%)	4(8.0%)	76(6.3%)
腹部不快感	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	3(0.2%)
腹部膨満	1(0.2%)	0	3(0.5%)	2(1.0%)	5(0.5%)	1(0.3%)	0	0	0	5(0.4%)
腹痛	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
上腹部痛	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)
口唇炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
便秘	13(2.2%)	1(0.5%)	18(3.1%)	6(2.9%)	25(2.5%)	13(3.5%)	10(5.0%)	9(5.9%)	1(2.0%)	35(2.9%)
下痢	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.2%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0	2(1.0%)	2(1.3%)	0	5(0.4%)
口内乾燥	12(2.0%)	2(1.0%)	13(2.2%)	2(1.0%)	17(1.7%)	50(13.3%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)	21(1.7%)
十二指腸潰瘍	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
消化不良	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
硬便	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
胃炎	1(0.2%)	1(0.5%)	4(0.7%)	2(1.0%)	7(0.7%)	2(0.5%)	0	0	0	7(0.6%)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
舌痛	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
過敏性腸症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
悪心	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
歯周炎	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)
嘔吐	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
全身障害及び投与局所 様態	3(0.5%)	2(1.0%)	2(0.3%)	4(1.9%)	8(0.8%)	10(2.7%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	10(0.8%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
疲労	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	1(0.3%)	0	0	0	3(0.2%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	全用量 (n=1207)
浮腫	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
口渇	2(0.3%)	2(1.0%)	0	1(0.5%)	3(0.3%)	8(2.1%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	4(0.3%)
肝胆道系障害	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
胆嚢炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
胆管拡張	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
感染症及び寄生虫症	2(0.3%)	2(1.0%)	3(0.5%)	0	5(0.5%)	2(0.5%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	7(0.6%)
膀胱炎	1(0.2%)	2(1.0%)	2(0.3%)	0	4(0.4%)	1(0.3%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	6(0.5%)
带状疱疹	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
臨床検査	89(15.1%)	33(15.7%)	90(15.3%)	30(14.4%)	153(15.2%)	56(14.9%)	35(17.3%)	28(18.4%)	7(14.0%)	188(15.6%)
アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増加	7(1.2%)	2(1.0%)	12(2.0%)	5(2.4%)	19(1.9%)	9(2.4%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	21(1.7%)
アスパラギン酸アミ ノランスフェラー ゼ増加	9(1.5%)	4(1.9%)	7(1.2%)	5(2.4%)	16(1.6%)	10(2.7%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)	19(1.6%)
血中ビリルビン増加	3(0.5%)	0	4(0.7%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(1.1%)	0	0	0	5(0.4%)
血中コレステロール 増加	9(1.5%)	1(0.5%)	3(0.5%)	0	4(0.4%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	5(0.4%)
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	23(3.9%)	5(2.4%)	17(2.9%)	5(2.4%)	27(2.7%)	8(2.1%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)	31(2.6%)
血中クレアチニン減少	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	2(0.5%)	0	0	0	1(0.1%)
血中クレアチニン増加	3(0.5%)	2(1.0%)	1(0.2%)	2(1.0%)	5(0.5%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	6(0.5%)
血中ブドウ糖減少	1(0.2%)	2(1.0%)	1(0.2%)	0	3(0.3%)	3(0.8%)	0	0	0	3(0.2%)
血中ブドウ糖増加	5(0.8%)	2(1.0%)	6(1.0%)	3(1.4%)	11(1.1%)	3(0.8%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	12(1.0%)
血中カリウム増加	4(0.7%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血圧上昇	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	2(0.5%)	6(3.0%)	5(3.3%)	1(2.0%)	7(0.6%)
血中尿素減少	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
血中尿素増加	5(0.8%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	2(1.0%)	2(1.3%)	0	3(0.2%)
血中尿酸減少	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)	0	0	0	1(0.1%)
血中尿酸増加	1(0.2%)	2(1.0%)	1(0.2%)	0	3(0.3%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	4(0.3%)
γ-グルタミルトラ ンスフェラーゼ増加	13(2.2%)	9(4.3%)	26(4.4%)	7(3.4%)	42(4.2%)	6(1.6%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)	45(3.7%)
尿中ブドウ糖陽性	5(0.8%)	2(1.0%)	2(0.3%)	0	4(0.4%)	3(0.8%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	5(0.4%)
グリコヘモグロビン 増加	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
ヘマトクリット減少	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)	0	0	0	2(0.2%)
血小板数減少	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	4(0.3%)
体重減少	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
白血球数減少	2(0.3%)	4(1.9%)	3(0.5%)	3(1.4%)	10(1.0%)	7(1.9%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	15(1.2%)
白血球数増加	4(0.7%)	2(1.0%)	2(0.3%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(1.1%)	0	0	0	5(0.4%)
心電図異常T波	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
血小板数増加	3(0.5%)	1(0.5%)	6(1.0%)	4(1.9%)	11(1.1%)	0	0	0	0	11(0.9%)
尿中蛋白陽性	6(1.0%)	2(1.0%)	8(1.4%)	6(2.9%)	16(1.6%)	2(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	17(1.4%)
血中アルカリホス ファターゼ増加	13(2.2%)	6(2.9%)	16(2.7%)	5(2.4%)	27(2.7%)	6(1.6%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)	30(2.5%)
尿沈渣異常	6(1.0%)	2(1.0%)	6(1.0%)	1(0.5%)	9(0.9%)	1(0.3%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	11(0.9%)
血中クレアチンホス ホキナーゼ減少	1(0.2%)	0	2(0.3%)	3(1.4%)	5(0.5%)	3(0.8%)	3(1.5%)	3(2.0%)	0	8(0.7%)
代謝及び栄養障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
食欲減退	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織 障害	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合	
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン	
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)		
関節痛	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	8(1.4%)	2(1.0%)	2(0.3%)	3(1.4%)	7(0.7%)	2(0.5%)	6(3.0%)	2(1.3%)	4(8.0%)	13(1.1%)	
脳出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
頰腕症候群	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
浮動性めまい	3(0.5%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	3(0.2%)	
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)	
頭痛	3(0.5%)	1(0.5%)	1(0.2%)	3(1.4%)	5(0.5%)	2(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	7(0.6%)	
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)	
意識消失	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
緊張性頭痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
精神障害	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)	
うつ病	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
不眠症	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)	
腎及び尿路障害	6(1.0%)	2(1.0%)	9(1.5%)	1(0.5%)	12(1.2%)	5(1.3%)	0	0	0	12(1.0%)	
排尿困難	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)	
排尿躊躇	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
残尿	6(1.0%)	2(1.0%)	7(1.2%)	1(0.5%)	10(1.0%)	4(1.1%)	0	0	0	10(0.8%)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)	0	0	0	1(0.1%)	
咽喉乾燥	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)	
発声障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	
口腔咽頭不快感	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚及び皮下組織障害	0	0	4(0.7%)	4(1.9%)	8(0.8%)	2(0.5%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	10(0.8%)	
水疱性皮膚炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	
湿疹	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)	
発疹	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0	0	0	0	3(0.2%)	
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)	
蕁麻疹	0	0	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.3%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	4(0.3%)	
血管障害	0	2(1.0%)	2(0.3%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(1.1%)	0	0	0	5(0.4%)	
高血圧	0	2(1.0%)	2(0.3%)	1(0.5%)	5(0.5%)	3(0.8%)	0	0	0	5(0.4%)	
ほてり	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_09_002

表 2.7.4.7-3 比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるすべての有害事象

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]					
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
すべての有害事象	449(76.0%)	169(80.5%)	452(77.0%)	175(84.1%)	796(79.2%)	305(81.3%)
血液及びリンパ系障害	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.3%)
貧血	1(0.2%)	0	0	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)
心臓障害	16(2.7%)	6(2.9%)	12(2.0%)	6(2.9%)	24(2.4%)	10(2.7%)
上室性不整脈	2(0.3%)	0	0	0	0	0
心房細動	1(0.2%)	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1(0.3%)
右脚ブロック	3(0.5%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
伝導障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
動悸	2(0.3%)	3(1.4%)	5(0.9%)	1(0.5%)	9(0.9%)	0
洞房ブロック	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
洞性不整脈	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	0	3(0.3%)	1(0.3%)
洞性徐脈	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)
上室性期外収縮	5(0.8%)	1(0.5%)	4(0.7%)	4(1.9%)	9(0.9%)	6(1.6%)
頻脈	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0
心室性期外収縮	3(0.5%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.5%)
左室肥大	0	0	0	0	0	1(0.3%)
耳及び迷路障害	5(0.8%)	2(1.0%)	3(0.5%)	1(0.5%)	6(0.6%)	5(1.3%)
耳鳴	2(0.3%)	0	0	0	0	0
回転性めまい	3(0.5%)	1(0.5%)	3(0.5%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(1.1%)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	1(0.3%)
耳不快感	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
眼障害	4(0.7%)	3(1.4%)	10(1.7%)	2(1.0%)	15(1.5%)	7(1.9%)
眼精疲労	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	1(0.5%)	4(0.4%)	0
眼瞼炎	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0
眼瞼痙攣	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)
白内障	2(0.3%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0
結膜炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)
アレルギー性結膜炎	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0
糖尿病性網膜症	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
眼乾燥	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0
眼脂	0	0	0	0	0	1(0.3%)
眼痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
飛蚊症	1(0.2%)	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
霧視	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	4(1.1%)
硝子体混濁	0	0	0	0	0	1(0.3%)
胃腸障害	68(11.5%)	21(10.0%)	69(11.8%)	25(12.0%)	115(11.4%)	81(21.6%)
腹部不快感	6(1.0%)	1(0.5%)	5(0.9%)	1(0.5%)	7(0.7%)	2(0.5%)
腹部膨満	2(0.3%)	0	4(0.7%)	2(1.0%)	6(0.6%)	1(0.3%)
腹痛	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.5%)
上腹部痛	5(0.8%)	1(0.5%)	2(0.3%)	3(1.4%)	6(0.6%)	2(0.5%)
口唇炎	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)
大腸炎	0	0	0	0	0	2(0.5%)
便秘	16(2.7%)	4(1.9%)	22(3.7%)	7(3.4%)	33(3.3%)	14(3.7%)
齲歯	2(0.3%)	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0
下痢	9(1.5%)	2(1.0%)	9(1.5%)	5(2.4%)	16(1.6%)	4(1.1%)
口内乾燥	12(2.0%)	4(1.9%)	13(2.2%)	3(1.4%)	20(2.0%)	53(14.1%)
十二指腸潰瘍	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0
消化不良	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.5%)	1(0.5%)	6(0.6%)	2(0.5%)
腸炎	0	1(0.5%)	2(0.3%)	0	3(0.3%)	0
おくび	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
硬便	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.3%)
食中毒	1(0.2%)	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]					
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
胃炎	1(0.2%)	2(1.0%)	5(0.9%)	2(1.0%)	9(0.9%)	2(0.5%)
歯肉痛	0	0	0	0	0	1(0.3%)
歯肉炎	2(0.3%)	0	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.3%)	1(0.3%)
舌炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	1(0.3%)
血便排泄	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
痔核	0	0	0	0	0	1(0.3%)
過敏性腸症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
口唇乾燥	1(0.2%)	0	0	0	0	0
悪心	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)
歯周病	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
歯周炎	2(0.3%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
直腸炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
口内炎	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	2(0.5%)
舌変色	1(0.2%)	0	0	0	0	0
歯痛	2(0.3%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
嘔吐	2(0.3%)	2(1.0%)	2(0.3%)	0	4(0.4%)	1(0.3%)
口唇のひび割れ	1(0.2%)	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
口の感覚鈍麻	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
全身障害及び投与局所様態	8(1.4%)	3(1.4%)	6(1.0%)	6(2.9%)	15(1.5%)	13(3.5%)
胸部不快感	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.3%)
胸痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)
悪寒	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
疲労	1(0.2%)	0	0	0	0	0
宿酔	1(0.2%)	0	0	0	0	0
倦怠感	1(0.2%)	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	3(0.8%)
浮腫	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1(0.3%)
発熱	1(0.2%)	1(0.5%)	3(0.5%)	0	4(0.4%)	0
口渇	3(0.5%)	2(1.0%)	0	2(1.0%)	4(0.4%)	8(2.1%)
肝胆道系障害	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)
胆嚢炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
胆管拡張	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
レンメル症候群	0	0	0	0	0	1(0.3%)
免疫系障害	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
薬物過敏症	1(0.2%)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
感染症及び寄生虫症	129(21.8%)	64(30.5%)	141(24.0%)	61(29.3%)	266(26.5%)	78(20.8%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)
虫垂炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0
気管支炎	0	1(0.5%)	1(0.2%)	1(0.5%)	3(0.3%)	1(0.3%)
膀胱炎	13(2.2%)	7(3.3%)	21(3.6%)	5(2.4%)	33(3.3%)	15(4.0%)
せつ	1(0.2%)	0	0	0	0	0
胃腸炎	7(1.2%)	2(1.0%)	5(0.9%)	1(0.5%)	8(0.8%)	3(0.8%)
ウイルス性胃腸炎	0	4(1.9%)	1(0.2%)	1(0.5%)	6(0.6%)	1(0.3%)
陰部ヘルペス	1(0.2%)	0	0	0	0	0
带状疱疹	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	2(1.0%)	5(0.5%)	4(1.1%)
インフルエンザ	6(1.0%)	3(1.4%)	5(0.9%)	2(1.0%)	10(1.0%)	4(1.1%)
鼻咽頭炎	94(15.9%)	43(20.5%)	99(16.9%)	46(22.1%)	188(18.7%)	41(10.9%)
外耳炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)
中耳炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)
急性中耳炎	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
扁桃周囲膿瘍	1(0.2%)	0	0	0	0	0
咽頭炎	5(0.8%)	2(1.0%)	3(0.5%)	3(1.4%)	8(0.8%)	3(0.8%)
原発性異型肺炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)
鼻炎	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
副鼻腔炎	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]					
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
股部白癬	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
足部白癬	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0
扁桃炎	0	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	0
歯膿瘍	1(0.2%)	0	0	0	0	0
上気道感染	2(0.3%)	2(1.0%)	2(0.3%)	0	4(0.4%)	5(1.3%)
外陰部炎	0	1(0.5%)	3(0.5%)	0	4(0.4%)	0
ウイルス性胃炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
感染性表皮嚢胞	1(0.2%)	0	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	1(0.3%)
白癬感染	1(0.2%)	0	0	0	0	0
化膿	0	0	0	2(1.0%)	2(0.2%)	0
細菌性外耳炎	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
口腔ヘルペス	0	0	3(0.5%)	0	3(0.3%)	1(0.3%)
傷害、中毒及び処置合併症	8(1.4%)	6(2.9%)	17(2.9%)	3(1.4%)	26(2.6%)	13(3.5%)
動物咬傷	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)
凍瘡	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.5%)
鎖骨骨折	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
外傷性難聴	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
顔面骨骨折	1(0.2%)	0	0	0	0	0
転倒・転落	0	0	0	0	0	1(0.3%)
大腿骨頸部骨折	0	0	0	0	0	1(0.3%)
前腕骨折	0	0	0	0	0	1(0.3%)
損傷	0	0	0	0	0	1(0.3%)
関節捻挫	1(0.2%)	1(0.5%)	4(0.7%)	1(0.5%)	6(0.6%)	1(0.3%)
筋損傷	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
膝蓋骨骨折	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	1(0.3%)
肋骨骨折	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
交通事故	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0
脊椎骨折	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
むち打ち損傷	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
手首関節骨折	1(0.2%)	0	0	0	0	0
擦過傷	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)
筋挫傷	1(0.2%)	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0
挫傷	2(0.3%)	0	3(0.5%)	1(0.5%)	4(0.4%)	3(0.8%)
半月板障害	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
皮膚裂傷	1(0.2%)	0	0	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0	0	0	1(0.3%)
骨亀裂	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
臨床検査	371(62.8%)	142(67.6%)	351(59.8%)	146(70.2%)	639(63.6%)	241(64.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13(2.2%)	7(3.3%)	21(3.6%)	12(5.8%)	40(4.0%)	13(3.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20(3.4%)	10(4.8%)	12(2.0%)	9(4.3%)	31(3.1%)	13(3.5%)
血中アルブミン増加	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
血中ビリルビン増加	18(3.0%)	5(2.4%)	11(1.9%)	5(2.4%)	21(2.1%)	11(2.9%)
血中コレステロール減少	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)	2(0.2%)	0
血中コレステロール増加	45(7.6%)	14(6.7%)	20(3.4%)	3(1.4%)	37(3.7%)	14(3.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	82(13.9%)	25(11.9%)	70(11.9%)	31(14.9%)	126(12.5%)	57(15.2%)
血中クレアチニン減少	4(0.7%)	0	3(0.5%)	3(1.4%)	6(0.6%)	3(0.8%)
血中クレアチニン増加	5(0.8%)	4(1.9%)	4(0.7%)	2(1.0%)	10(1.0%)	4(1.1%)
血中ブドウ糖減少	15(2.5%)	9(4.3%)	12(2.0%)	8(3.8%)	29(2.9%)	9(2.4%)
血中ブドウ糖増加	109(18.4%)	36(17.1%)	119(20.3%)	43(20.7%)	198(19.7%)	72(19.2%)
血中カリウム減少	3(0.5%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
血中カリウム増加	7(1.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	2(1.0%)	5(0.5%)	1(0.3%)
血圧上昇	3(0.5%)	0	4(0.7%)	1(0.5%)	5(0.5%)	3(0.8%)
血中ナトリウム増加	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	1(0.3%)
血中尿素減少	12(2.0%)	4(1.9%)	12(2.0%)	4(1.9%)	20(2.0%)	8(2.1%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]					
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
血中尿素増加	16(2.7%)	6(2.9%)	13(2.2%)	2(1.0%)	21(2.1%)	4(1.1%)
血中尿酸減少	8(1.4%)	2(1.0%)	6(1.0%)	4(1.9%)	12(1.2%)	5(1.3%)
血中尿酸増加	6(1.0%)	4(1.9%)	1(0.2%)	3(1.4%)	8(0.8%)	4(1.1%)
心電図T波振幅減少	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
心電図T波逆転	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	45(7.6%)	22(10.5%)	54(9.2%)	26(12.5%)	102(10.1%)	38(10.1%)
尿中ブドウ糖陽性	25(4.2%)	13(6.2%)	30(5.1%)	10(4.8%)	53(5.3%)	20(5.3%)
グリコヘモグロビン減少	2(0.3%)	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
ヘモグロビン減少	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
心拍数増加	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)
血小板数減少	4(0.7%)	2(1.0%)	1(0.2%)	3(1.4%)	6(0.6%)	0
総蛋白減少	1(0.2%)	0	0	0	0	0
総蛋白増加	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
体重減少	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
体重増加	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
白血球数減少	7(1.2%)	6(2.9%)	21(3.6%)	11(5.3%)	38(3.8%)	11(2.9%)
白血球数増加	17(2.9%)	7(3.3%)	11(1.9%)	7(3.4%)	25(2.5%)	11(2.9%)
心電図異常T波	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)
血小板数増加	13(2.2%)	5(2.4%)	15(2.6%)	8(3.8%)	28(2.8%)	3(0.8%)
尿中蛋白陽性	40(6.8%)	22(10.5%)	44(7.5%)	28(13.5%)	94(9.4%)	15(4.0%)
Q R S 軸異常	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
血中アルカリホスファターゼ減少	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	30(5.1%)	8(3.8%)	30(5.1%)	9(4.3%)	47(4.7%)	12(3.2%)
尿沈渣異常	66(11.2%)	29(13.8%)	74(12.6%)	25(12.0%)	128(12.7%)	42(11.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	10(1.7%)	3(1.4%)	8(1.4%)	5(2.4%)	16(1.6%)	6(1.6%)
代謝及び栄養障害	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)
低血糖症	0	0	0	0	0	1(0.3%)
食欲減退	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)
筋骨格系及び結合組織障害	21(3.6%)	6(2.9%)	13(2.2%)	6(2.9%)	25(2.5%)	7(1.9%)
関節痛	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0
関節炎	2(0.3%)	0	0	0	0	0
背部痛	10(1.7%)	3(1.4%)	6(1.0%)	2(1.0%)	11(1.1%)	3(0.8%)
尾骨痛	1(0.2%)	0	0	0	0	0
筋痙縮	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
筋肉痛	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)
頸部痛	2(0.3%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
関節周囲炎	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.3%)
関節リウマチ	1(0.2%)	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	1(0.3%)
腱鞘炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
筋緊張	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
筋骨格硬直	1(0.2%)	1(0.5%)	3(0.5%)	0	4(0.4%)	1(0.3%)
腱痛	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1(0.2%)	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0
子宮平滑筋腫	1(0.2%)	0	0	0	0	0
肛門直腸の悪性新生物	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
卵巣新生物	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
神経系障害	20(3.4%)	11(5.2%)	20(3.4%)	6(2.9%)	37(3.7%)	14(3.7%)
脳出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
脳梗塞	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
頸腕症候群	1(0.2%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	3(0.5%)	1(0.5%)	4(0.7%)	0	5(0.5%)	2(0.5%)
頭痛	10(1.7%)	9(4.3%)	14(2.4%)	6(2.9%)	29(2.9%)	10(2.7%)
感覚鈍麻	3(0.5%)	0	0	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	1(0.2%)	0	0	0	0	0
意識消失	1(0.2%)	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]					
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
片頭痛	0	0	0	0	0	2(0.5%)
神経痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
坐骨神経痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
くも膜下出血	1(0.2%)	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	1(0.3%)
精神障害	3(0.5%)	3(1.4%)	4(0.7%)	1(0.5%)	8(0.8%)	0
うつ病	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0
不眠症	2(0.3%)	1(0.5%)	2(0.3%)	1(0.5%)	4(0.4%)	0
睡眠障害	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
不安障害	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
腎及び尿路障害	8(1.4%)	4(1.9%)	11(1.9%)	1(0.5%)	16(1.6%)	6(1.6%)
排尿困難	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)
排尿躊躇	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
残尿	8(1.4%)	4(1.9%)	9(1.5%)	1(0.5%)	14(1.4%)	4(1.1%)
生殖系及び乳房障害	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	2(1.0%)	5(0.5%)	2(0.5%)
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)
月経困難症	1(0.2%)	1(0.5%)	0	1(0.5%)	2(0.2%)	0
不規則月経	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
前立腺炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
外陰腔そう痒症	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
乳房障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5(0.8%)	9(4.3%)	10(1.7%)	3(1.4%)	22(2.2%)	6(1.6%)
喘息	0	2(1.0%)	0	0	2(0.2%)	0
咳嗽	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	0
咽喉乾燥	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)
発声障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)
鼻出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)
過換気	1(0.2%)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
胸膜炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
アレルギー性鼻炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)
鼻漏	1(0.2%)	1(0.5%)	0	1(0.5%)	2(0.2%)	0
くしゃみ	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
上気道の炎症	1(0.2%)	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0
口腔咽頭不快感	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)
口腔咽頭痛	0	1(0.5%)	5(0.9%)	0	6(0.6%)	0
皮膚及び皮下組織障害	18(3.0%)	8(3.8%)	26(4.4%)	9(4.3%)	43(4.3%)	16(4.3%)
ざ瘡	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
円形脱毛症	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
頭部皰疹	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
皮膚炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.3%)
水疱性皮膚炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
接触性皮膚炎	0	0	4(0.7%)	1(0.5%)	5(0.5%)	2(0.5%)
皮膚乾燥	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)
湿疹	6(1.0%)	0	9(1.5%)	1(0.5%)	10(1.0%)	7(1.9%)
皮脂欠乏性湿疹	0	2(1.0%)	1(0.2%)	0	3(0.3%)	0
多形紅斑	1(0.2%)	0	0	0	0	0
紅色汗疹	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
過角化	2(0.3%)	0	0	0	0	0
そう痒症	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)
紫斑	1(0.2%)	0	0	0	0	0
発疹	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.5%)	1(0.5%)	5(0.5%)	3(0.8%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
皮膚びらん	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
蕁麻疹	3(0.5%)	1(0.5%)	3(0.5%)	2(1.0%)	6(0.6%)	1(0.3%)
乾皮症	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験「CL-045, CL-048」					トルテロジン (n=375)
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
全身性そう痒症	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0
色素沈着障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
血管障害	2(0.3%)	2(1.0%)	4(0.7%)	2(1.0%)	8(0.8%)	4(1.1%)
高血圧	2(0.3%)	2(1.0%)	4(0.7%)	1(0.5%)	7(0.7%)	3(0.8%)
ほてり	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.3%)

発現例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_04_001

表 2.7.4.7-4 長期投与試験 [CL-051] におけるすべての有害事象

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン			
	全症例		50 mg 維持例	100 mg 増量例
	～8 週 (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=152)	全投与期間 (52 週) (n=50)
すべての有害事象	137(67.8%)	189(93.6%)	139(91.4%)	50(100%)
心臓障害	11(5.4%)	18(8.9%)	14(9.2%)	4(8.0%)
大動脈弁閉鎖不全症	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
上室性不整脈	1(0.5%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0
心房細動	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
右脚ブロック	4(2.0%)	5(2.5%)	3(2.0%)	2(4.0%)
僧帽弁閉鎖不全症	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
動悸	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
洞性不整脈	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
洞性徐脈	3(1.5%)	3(1.5%)	3(2.0%)	0
上室性期外収縮	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
心室性期外収縮	2(1.0%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)
左室肥大	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
耳及び迷路障害	—	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
メニエール病	—	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)
回転性めまい	—	2(1.0%)	2(1.3%)	0
眼障害	4(2.0%)	13(6.4%)	8(5.3%)	5(10.0%)
眼精疲労	—	3(1.5%)	3(2.0%)	0
眼瞼炎	1(0.5%)	2(1.0%)	0	2(4.0%)
眼瞼痙攣	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
白内障	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
結膜出血	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
アレルギー性結膜炎	1(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
眼乾燥	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)
眼充血	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
網膜静脈閉塞	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
霧視	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
胃腸障害	19(9.4%)	50(24.8%)	38(25.0%)	12(24.0%)
腹部不快感	3(1.5%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
腹部膨満	—	2(1.0%)	2(1.3%)	0
上腹部痛	—	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
口唇炎	—	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
虚血性大腸炎	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
結腸ポリープ	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
便秘	7(3.5%)	11(5.4%)	9(5.9%)	2(4.0%)
齦歯	—	4(2.0%)	4(2.6%)	0
下痢	1(0.5%)	9(4.5%)	7(4.6%)	2(4.0%)
口内乾燥	3(1.5%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
消化不良	2(1.0%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
胃炎	—	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)
胃腸障害	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
歯肉炎	—	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
悪心	1(0.5%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)
歯周病	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
歯周炎	1(0.5%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)
がま腫	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
逆流性食道炎	1(0.5%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0
口内炎	—	2(1.0%)	0	2(4.0%)
歯痛	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
嘔吐	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
全身障害及び投与局所様態	1(0.5%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
異常感	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
浮腫	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
口渇	1(0.5%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)
免疫系障害	—	3(1.5%)	3(2.0%)	0

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン			
	全症例		50 mg 維持例	100 mg 増量例
	～8 週 (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=152)	全投与期間 (52 週) (n=50)
季節性アレルギー	—	3(1.5%)	3(2.0%)	0
感染症及び寄生虫症	35(17.3%)	80(39.6%)	59(38.8%)	21(42.0%)
虫垂炎	1(0.5%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0
膀胱炎	2(1.0%)	16(7.9%)	12(7.9%)	4(8.0%)
胃腸炎	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
陰部ヘルペス	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
带状疱疹	—	2(1.0%)	2(1.3%)	0
麦粒腫	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
インフルエンザ	—	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)
鼻咽頭炎	29(14.4%)	60(29.7%)	44(28.9%)	16(32.0%)
歯根膜感染	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
咽頭炎	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)
歯髄炎	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
急性腎盂腎炎	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
上気道感染	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
尿路感染	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
歯肉膿瘍	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
ヘリコバクター性胃炎	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
ウイルス性腸炎	2(1.0%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0
口腔ヘルペス	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
傷害、中毒及び処置合併症	1(0.5%)	18(8.9%)	13(8.6%)	5(10.0%)
節足動物刺傷	—	2(1.0%)	2(1.3%)	0
骨折	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
損傷	—	2(1.0%)	2(1.3%)	0
関節捻挫	—	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)
急性高山病	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
挫傷	—	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)
創傷	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
熱傷	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
半月板障害	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
歯牙破折	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
臨床検査	97(48.0%)	160(79.2%)	116(76.3%)	44(88.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6(3.0%)	10(5.0%)	9(5.9%)	1(2.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(3.0%)	8(4.0%)	7(4.6%)	1(2.0%)
血中ビリルビン増加	3(1.5%)	4(2.0%)	4(2.6%)	0
血中コレステロール増加	4(2.0%)	11(5.4%)	10(6.6%)	1(2.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20(9.9%)	41(20.3%)	31(20.4%)	10(20.0%)
血中クレアチニン減少	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)
血中クレアチニン増加	2(1.0%)	6(3.0%)	5(3.3%)	1(2.0%)
血中ブドウ糖減少	—	3(1.5%)	3(2.0%)	0
血中ブドウ糖増加	32(15.8%)	62(30.7%)	43(28.3%)	19(38.0%)
血中カリウム増加	2(1.0%)	4(2.0%)	1(0.7%)	3(6.0%)
血圧上昇	—	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)
血中尿素減少	4(2.0%)	8(4.0%)	6(3.9%)	2(4.0%)
血中尿素増加	1(0.5%)	4(2.0%)	4(2.6%)	0
血中尿酸減少	—	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)
血中尿酸増加	4(2.0%)	7(3.5%)	4(2.6%)	3(6.0%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10(5.0%)	22(10.9%)	17(11.2%)	5(10.0%)
尿中ブドウ糖陽性	7(3.5%)	13(6.4%)	7(4.6%)	6(12.0%)
グリコヘモグロビン増加	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
血小板数減少	—	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
白血球数減少	5(2.5%)	15(7.4%)	13(8.6%)	2(4.0%)
白血球数増加	—	5(2.5%)	5(3.3%)	0
心電図R波上昇不良	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
心電図異常T波	—	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
血小板数増加	1(0.5%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)
尿中蛋白陽性	3(1.5%)	15(7.4%)	10(6.6%)	5(10.0%)

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン			
	全症例		50 mg 維持例	100 mg 増量例
	～8 週 (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=152)	全投与期間 (52 週) (n=50)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.0%)	9(4.5%)	6(3.9%)	3(6.0%)
便潜血陽性	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
尿沈渣異常	22(10.9%)	47(23.3%)	30(19.7%)	17(34.0%)
心電図低電位	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	3(1.5%)	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)
代謝及び栄養障害	1(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
糖尿病	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
食欲減退	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)
筋骨格系及び結合組織障害	3(1.5%)	20(9.9%)	16(10.5%)	4(8.0%)
背部痛	2(1.0%)	9(4.5%)	6(3.9%)	3(6.0%)
腰部脊柱管狭窄症	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
筋痙縮	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
筋肉痛	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
頸部痛	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
骨関節炎	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
四肢痛	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
関節周囲炎	—	2(1.0%)	2(1.3%)	0
足底筋膜炎	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
変形性脊椎炎	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
筋骨格硬直	—	3(1.5%)	3(2.0%)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	—	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
基底細胞癌	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
卵巣新生物	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
神経系障害	4(2.0%)	18(8.9%)	12(7.9%)	6(12.0%)
頸腕症候群	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
浮動性めまい	—	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)
体位性めまい	—	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
頭痛	3(1.5%)	7(3.5%)	5(3.3%)	2(4.0%)
感覚鈍麻	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
神経痛	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
肋間神経痛	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
肘部管症候群	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
尺骨神経麻痺	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
顔面痙攣	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
精神障害	—	8(4.0%)	4(2.6%)	4(8.0%)
不安	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
うつ病	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
不眠症	—	6(3.0%)	3(2.0%)	3(6.0%)
腎及び尿路障害	2(1.0%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)
排尿困難	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)
血尿	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
残尿	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
生殖系及び乳房障害	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
乳房痛	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3(1.5%)	11(5.4%)	10(6.6%)	1(2.0%)
咳嗽	2(1.0%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0
アレルギー性鼻炎	1(0.5%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
上気道の炎症	—	5(2.5%)	5(3.3%)	0
皮膚及び皮下組織障害	7(3.5%)	18(8.9%)	16(10.5%)	2(4.0%)
皮膚炎	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
接触性皮膚炎	1(0.5%)	3(1.5%)	3(2.0%)	0
発汗障害	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
湿疹	3(1.5%)	7(3.5%)	6(3.9%)	1(2.0%)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
紅色汗疹	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
発疹	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
丘疹	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン			
	全症例		50 mg 維持例	100 mg 増量例
	～8 週 (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=152)	全投与期間 (52 週) (n=50)
ひび・あかぎれ	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
蕁麻疹	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
乾皮症	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
血管障害	2(1.0%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)
大動脈瘤	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
大動脈解離	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
末梢冷感	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
静脈瘤	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0

発現例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_04_051, 表 274_04_052

表 2.7.4.7-5 長期投与試験 [CL-051] におけるすべての有害事象（発現時期別）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	評価時期（日）					
	1～8 週 (1～56 日) (n=202)	9～16 週 (57～112 日) (n=195)	17～28 週 (113～196 日) (n=190)	29～40 週 (197～280 日) (n=184)	41 週以降 (281 日～) (n=171)	合計 (n=202)
すべての有害事象	137(67.8%)	68(34.9%)	80(42.1%)	96(52.2%)	74(43.3%)	189(93.6%)
心臓障害	11(5.4%)	1(0.5%)	3(1.6%)	2(1.1%)	1(0.6%)	18(8.9%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
上室性不整脈	1(0.5%)	0	1(0.5%)	0	0	2(1.0%)
心房細動	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
右脚ブロック	4(2.0%)	0	1(0.5%)	0	0	5(2.5%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
動悸	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
洞性不整脈	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
洞性徐脈	3(1.5%)	0	0	0	0	3(1.5%)
上室性期外収縮	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
心室性期外収縮	2(1.0%)	0	0	0	1(0.6%)	3(1.5%)
左室肥大	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
耳及び迷路障害	0	3(1.5%)	1(0.5%)	0	1(0.6%)	5(2.5%)
メニエール病	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(0.6%)	3(1.5%)
回転性めまい	0	2(1.0%)	0	0	0	2(1.0%)
眼障害	4(2.0%)	2(1.0%)	2(1.1%)	4(2.2%)	2(1.2%)	13(6.4%)
眼精疲労	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)	1(0.6%)	3(1.5%)
眼瞼炎	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)	0	2(1.0%)
眼瞼痙攣	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
白内障	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
結膜出血	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
アレルギー性結膜炎	1(0.5%)	1(0.5%)	0	0	0	2(1.0%)
眼乾燥	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
眼充血	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
網膜静脈閉塞	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
霧視	0	0	0	0	1(0.6%)	1(0.5%)
胃腸障害	19(9.4%)	14(7.2%)	9(4.7%)	10(5.4%)	9(5.3%)	50(24.8%)
腹部不快感	1(0.5%)	0	1(0.5%)	0	0	2(1.0%)
腹部膨満	0	0	0	1(0.5%)	1(0.6%)	2(1.0%)
上腹部痛	0	0	1(0.5%)	0	1(0.6%)	2(1.0%)
口唇炎	0	0	0	2(1.1%)	0	2(1.0%)
結腸ポリープ	0	0	0	0	1(0.6%)	1(0.5%)
便秘	7(3.5%)	2(1.0%)	0	2(1.1%)	0	11(5.4%)
齲歯	0	2(1.0%)	1(0.5%)	1(0.5%)	0	4(2.0%)
下痢	1(0.5%)	4(2.1%)	2(1.1%)	1(0.5%)	2(1.2%)	9(4.5%)
口内乾燥	3(1.5%)	1(0.5%)	1(0.5%)	0	0	5(2.5%)
消化不良	2(1.0%)	0	0	0	0	2(1.0%)
胃炎	0	0	0	0	3(1.8%)	3(1.5%)
胃腸障害	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
歯肉炎	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(0.6%)	2(1.0%)
虚血性大腸炎	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
悪心	1(0.5%)	0	2(1.1%)	0	0	3(1.5%)
歯周病	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
歯周炎	1(0.5%)	1(0.5%)	2(1.1%)	0	0	4(2.0%)
がま腫	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
逆流性食道炎	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(0.5%)	0	2(1.0%)
腹部不快感	2(1.0%)	0	0	1(0.5%)	0	3(1.5%)
口内炎	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	0	2(1.0%)
歯痛	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
嘔吐	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
全身障害及び投与局所様態	2(1.0%)	1(0.5%)	1(0.5%)	2(1.1%)	0	6(3.0%)
異常感	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
浮腫	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
口渇	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(0.5%)	0	3(1.5%)
免疫系障害	0	2(1.0%)	0	0	1(0.6%)	3(1.5%)
季節性アレルギー	0	2(1.0%)	0	0	1(0.6%)	3(1.5%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	評価時期 (日)					
	1～8 週 (1～56 日) (n=202)	9～16 週 (57～112 日) (n=195)	17～28 週 (113～196 日) (n=190)	29～40 週 (197～280 日) (n=184)	41 週以降 (281 日～) (n=171)	合計 (n=202)
感染症及び寄生虫症	35(17.3%)	17(8.7%)	15(7.9%)	21(11.4%)	28(16.4%)	80(39.6%)
虫垂炎	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)	0	2(1.0%)
膀胱炎	2(1.0%)	3(1.5%)	4(2.1%)	3(1.6%)	9(5.3%)	16(7.9%)
胃腸炎	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
陰部ヘルペス	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
带状疱疹	0	1(0.5%)	0	0	1(0.6%)	2(1.0%)
麦粒腫	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
インフルエンザ	0	0	0	1(0.5%)	3(1.8%)	4(2.0%)
鼻咽頭炎	29(14.4%)	10(5.1%)	8(4.2%)	15(8.2%)	14(8.2%)	60(29.7%)
歯根膜感染	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
咽頭炎	1(0.5%)	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
歯髄炎	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
急性腎盂腎炎	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
上気道感染	0	0	0	0	1(0.6%)	1(0.5%)
尿路感染	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
歯肉膿瘍	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
ウイルス性腸炎	2(1.0%)	0	0	0	0	2(1.0%)
口腔ヘルペス	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
傷害、中毒及び処置合併症	1(0.5%)	2(1.0%)	8(4.2%)	5(2.7%)	2(1.2%)	18(8.9%)
節足動物刺傷	0	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	2(1.0%)
骨折	0	0	0	0	1(0.6%)	1(0.5%)
損傷	0	0	2(1.1%)	0	0	2(1.0%)
関節捻挫	0	0	3(1.6%)	1(0.5%)	0	4(2.0%)
急性高山病	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
挫傷	0	0	2(1.1%)	2(1.1%)	0	4(2.0%)
創傷	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
熱傷	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
半月板障害	0	0	0	0	1(0.6%)	1(0.5%)
歯牙破折	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
臨床検査	97(48.0%)	37(19.0%)	44(23.2%)	62(33.7%)	46(26.9%)	160(79.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6(3.0%)	2(1.0%)	1(0.5%)	0	1(0.6%)	10(5.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(3.0%)	1(0.5%)	0	0	1(0.6%)	8(4.0%)
血中ビリルビン増加	3(1.5%)	1(0.5%)	0	0	0	4(2.0%)
血中コレステロール増加	4(2.0%)	1(0.5%)	0	2(1.1%)	4(2.3%)	11(5.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20(9.9%)	5(2.6%)	8(4.2%)	9(4.9%)	7(4.1%)	41(20.3%)
血中クレアチニン減少	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
血中クレアチニン増加	2(1.0%)	0	0	3(1.6%)	1(0.6%)	6(3.0%)
血中ブドウ糖減少	0	0	1(0.5%)	2(1.1%)	0	3(1.5%)
血中ブドウ糖増加	32(15.8%)	10(5.1%)	8(4.2%)	9(4.9%)	9(5.3%)	62(30.7%)
血中カリウム増加	2(1.0%)	0	2(1.1%)	0	1(0.6%)	4(2.0%)
血圧上昇	0	2(1.0%)	2(1.1%)	2(1.1%)	1(0.6%)	7(3.5%)
血中尿素減少	4(2.0%)	0	0	3(1.6%)	2(1.2%)	8(4.0%)
血中尿素増加	1(0.5%)	0	1(0.5%)	2(1.1%)	0	4(2.0%)
血中尿酸減少	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)	1(0.6%)	3(1.5%)
血中尿酸増加	4(2.0%)	0	2(1.1%)	1(0.5%)	1(0.6%)	7(3.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	3(1.5%)	0	2(1.1%)	1(0.5%)	2(1.2%)	7(3.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10(5.0%)	4(2.1%)	2(1.1%)	7(3.8%)	3(1.8%)	22(10.9%)
尿中ブドウ糖陽性	7(3.5%)	3(1.5%)	0	1(0.5%)	3(1.8%)	13(6.4%)
グリコヘモグロビン増加	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
血小板数減少	0	1(0.5%)	0	2(1.1%)	2(1.2%)	5(2.5%)
白血球数減少	5(2.5%)	2(1.0%)	4(2.1%)	1(0.5%)	4(2.3%)	15(7.4%)
白血球数増加	0	2(1.0%)	1(0.5%)	2(1.1%)	0	5(2.5%)
心電図R波上昇不良	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
心電図異常T波	0	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	2(1.0%)
血小板数増加	1(0.5%)	0	2(1.1%)	0	0	3(1.5%)
尿中蛋白陽性	3(1.5%)	1(0.5%)	3(1.6%)	7(3.8%)	1(0.6%)	15(7.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.0%)	1(0.5%)	2(1.1%)	2(1.1%)	2(1.2%)	9(4.5%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	評価時期 (日)					
	1～8 週 (1～56 日) (n=202)	9～16 週 (57～112 日) (n=195)	17～28 週 (113～196 日) (n=190)	29～40 週 (197～280 日) (n=184)	41 週以降 (281 日～) (n=171)	合計 (n=202)
便潜血陽性	0	0	0	0	1(0.6%)	1(0.5%)
尿沈渣異常	22(10.9%)	4(2.1%)	14(7.4%)	18(9.8%)	11(6.4%)	47(23.3%)
心電図低電位	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
代謝及び栄養障害	1(0.5%)	1(0.5%)	0	0	0	2(1.0%)
食欲減退	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
糖尿病	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
筋骨格系及び結合組織障害	3(1.5%)	3(1.5%)	9(4.7%)	4(2.2%)	1(0.6%)	20(9.9%)
背部痛	2(1.0%)	1(0.5%)	3(1.6%)	3(1.6%)	0	9(4.5%)
腰部脊柱管狭窄症	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
筋痙攣	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
筋肉痛	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
頸部痛	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
骨関節炎	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
四肢痛	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
関節周囲炎	0	0	2(1.1%)	0	0	2(1.0%)
足底筋膜炎	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
変形性脊椎炎	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
筋骨格硬直	0	0	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.6%)	3(1.5%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及び ポリープを含む)	0	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	2(1.0%)
基底細胞癌	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
卵巣新生物	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
神経系障害	4(2.0%)	5(2.6%)	4(2.1%)	6(3.3%)	2(1.2%)	18(8.9%)
頰腕症候群	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
浮動性めまい	0	2(1.0%)	0	1(0.5%)	1(0.6%)	3(1.5%)
体位性めまい	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)	0	2(1.0%)
頭痛	3(1.5%)	1(0.5%)	1(0.5%)	3(1.6%)	0	7(3.5%)
感覚鈍麻	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.5%)
神経痛	0	0	0	0	1(0.6%)	1(0.5%)
肋間神経痛	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
肘部管症候群	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
尺骨神経麻痺	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
顔面痙攣	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
精神障害	0	1(0.5%)	7(3.7%)	0	0	8(4.0%)
不安	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
うつ病	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
不眠症	0	1(0.5%)	5(2.6%)	0	0	6(3.0%)
腎及び尿路障害	2(1.0%)	0	0	1(0.5%)	1(0.6%)	3(1.5%)
排尿困難	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
血尿	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
残尿	0	0	0	1(0.5%)	1(0.6%)	1(0.5%)
生殖系及び乳房障害	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
乳房痛	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3(1.5%)	5(2.6%)	1(0.5%)	4(2.2%)	2(1.2%)	11(5.4%)
咳嗽	2(1.0%)	0	0	0	0	2(1.0%)
アレルギー性鼻炎	1(0.5%)	3(1.5%)	0	1(0.5%)	0	5(2.5%)
上気道の炎症	0	2(1.0%)	1(0.5%)	3(1.6%)	2(1.2%)	5(2.5%)
皮膚及び皮下組織障害	7(3.5%)	1(0.5%)	4(2.1%)	7(3.8%)	1(0.6%)	18(8.9%)
皮膚炎	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
接触性皮膚炎	1(0.5%)	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	3(1.5%)
発汗障害	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
湿疹	3(1.5%)	1(0.5%)	1(0.5%)	3(1.6%)	0	7(3.5%)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
紅色汗疹	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.5%)
発疹	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
丘疹	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
ひび・あかざれ	0	0	0	0	1(0.6%)	1(0.5%)
蕁麻疹	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
乾皮症	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	評価時期 (日)					
	1～8 週 (1～56 日) (n=202)	9～16 週 (57～112 日) (n=195)	17～28 週 (113～196 日) (n=190)	29～40 週 (197～280 日) (n=184)	41 週以降 (281 日～) (n=171)	合計 (n=202)
血管障害	1(0.5%)	0	0	2(1.1%)	0	3(1.5%)
大動脈瘤	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
大動脈解離	0	0	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)
末梢冷感	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)
静脈瘤	1(0.5%)	0	0	0	0	1(0.5%)

発現例数 (割合)

Source : CL-051 総括報告書, 表 12.5.1.1.1, 表 12.5.1.3.1.1, 表 12.5.1.7.2.1, CTD 解析 表 276_01_001

表 2.7.4.7-6 比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるすべての副作用

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]					
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
すべての副作用	131(22.2%)	49(23.3%)	144(24.5%)	54(26.0%)	247(24.6%)	131(34.9%)
血液及びリンパ系障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0
貧血	1(0.2%)	0	0	0	0	0
心臓障害	10(1.7%)	3(1.4%)	9(1.5%)	6(2.9%)	18(1.8%)	3(0.8%)
上室性不整脈	2(0.3%)	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1(0.3%)
右脚ブロック	2(0.3%)	0	0	0	0	0
伝導障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
動悸	1(0.2%)	1(0.5%)	5(0.9%)	1(0.5%)	7(0.7%)	0
洞房ブロック	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
洞性不整脈	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
洞性徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	3(0.5%)	1(0.5%)	3(0.5%)	4(1.9%)	8(0.8%)	2(0.5%)
頻脈	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0
心室性期外収縮	3(0.5%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
耳及び迷路障害	1(0.2%)	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	2(0.5%)
耳鳴	1(0.2%)	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	2(0.5%)
眼障害	1(0.2%)	0	0	0	0	3(0.8%)
霧視	1(0.2%)	0	0	0	0	3(0.8%)
胃腸障害	32(5.4%)	7(3.3%)	37(6.3%)	14(6.7%)	58(5.8%)	62(16.5%)
腹部不快感	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)
腹部膨満	1(0.2%)	0	3(0.5%)	2(1.0%)	5(0.5%)	1(0.3%)
腹痛	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
上腹部痛	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.3%)
口唇炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)
大腸炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)
便秘	13(2.2%)	1(0.5%)	18(3.1%)	6(2.9%)	25(2.5%)	13(3.5%)
下痢	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.2%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0
口内乾燥	12(2.0%)	2(1.0%)	13(2.2%)	2(1.0%)	17(1.7%)	50(13.3%)
十二指腸潰瘍	0	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0
消化不良	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
硬便	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.3%)
胃炎	1(0.2%)	1(0.5%)	4(0.7%)	2(1.0%)	7(0.7%)	2(0.5%)
舌痛	0	0	0	0	0	1(0.3%)
血便排泄	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
過敏性腸症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
悪心	1(0.2%)	0	0	0	0	0
歯周炎	2(0.3%)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)
嘔吐	0	0	0	0	0	1(0.3%)
全身障害及び投与局所様態	3(0.5%)	2(1.0%)	2(0.3%)	4(1.9%)	8(0.8%)	10(2.7%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1(0.3%)
胸痛	0	0	0	0	0	1(0.3%)
悪寒	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
疲労	1(0.2%)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	1(0.3%)
浮腫	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
口渇	2(0.3%)	2(1.0%)	0	1(0.5%)	3(0.3%)	8(2.1%)
肝胆道系障害	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
胆嚢炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
胆管拡張	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
感染症及び寄生虫症	2(0.3%)	2(1.0%)	3(0.5%)	0	5(0.5%)	2(0.5%)
膀胱炎	1(0.2%)	2(1.0%)	2(0.3%)	0	4(0.4%)	1(0.3%)
带状疱疹	0	0	0	0	0	1(0.3%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]					
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
鼻咽頭炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
臨床検査	89(15.1%)	33(15.7%)	90(15.3%)	30(14.4%)	153(15.2%)	56(14.9%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7(1.2%)	2(1.0%)	12(2.0%)	5(2.4%)	19(1.9%)	9(2.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(1.5%)	4(1.9%)	7(1.2%)	5(2.4%)	16(1.6%)	10(2.7%)
血中ビリルビン増加	3(0.5%)	0	4(0.7%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(1.1%)
血中コレステロール増加	9(1.5%)	1(0.5%)	3(0.5%)	0	4(0.4%)	1(0.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23(3.9%)	5(2.4%)	17(2.9%)	5(2.4%)	27(2.7%)	8(2.1%)
血中クレアチニン減少	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	2(0.5%)
血中クレアチニン増加	3(0.5%)	2(1.0%)	1(0.2%)	2(1.0%)	5(0.5%)	0
血中ブドウ糖減少	1(0.2%)	2(1.0%)	1(0.2%)	0	3(0.3%)	3(0.8%)
血中ブドウ糖増加	5(0.8%)	2(1.0%)	6(1.0%)	3(1.4%)	11(1.1%)	3(0.8%)
血中カリウム増加	4(0.7%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
血圧上昇	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	2(0.5%)
血中尿素減少	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
血中尿素増加	5(0.8%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
血中尿酸減少	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)
血中尿酸増加	1(0.2%)	2(1.0%)	1(0.2%)	0	3(0.3%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13(2.2%)	9(4.3%)	26(4.4%)	7(3.4%)	42(4.2%)	6(1.6%)
尿中ブドウ糖陽性	5(0.8%)	2(1.0%)	2(0.3%)	0	4(0.4%)	3(0.8%)
ヘマトクリット減少	1(0.2%)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2(0.3%)	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)
血小板数減少	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.2%)	0
体重減少	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
白血球数減少	2(0.3%)	4(1.9%)	3(0.5%)	3(1.4%)	10(1.0%)	7(1.9%)
白血球数増加	4(0.7%)	2(1.0%)	2(0.3%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(1.1%)
心電図異常T波	0	0	0	0	0	1(0.3%)
血小板数増加	3(0.5%)	1(0.5%)	6(1.0%)	4(1.9%)	11(1.1%)	0
尿中蛋白陽性	6(1.0%)	2(1.0%)	8(1.4%)	6(2.9%)	16(1.6%)	2(0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	13(2.2%)	6(2.9%)	16(2.7%)	5(2.4%)	27(2.7%)	6(1.6%)
尿沈渣異常	6(1.0%)	2(1.0%)	6(1.0%)	1(0.5%)	9(0.9%)	1(0.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1(0.2%)	0	2(0.3%)	3(1.4%)	5(0.5%)	3(0.8%)
代謝及び栄養障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)
食欲減退	0	0	0	0	0	1(0.3%)
筋骨格系及び結合組織障害	2(0.3%)	0	0	0	0	0
関節痛	1(0.2%)	0	0	0	0	0
背部痛	1(0.2%)	0	0	0	0	0
神経系障害	8(1.4%)	2(1.0%)	2(0.3%)	3(1.4%)	7(0.7%)	2(0.5%)
脳出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0
頸腕症候群	1(0.2%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	3(0.5%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
頭痛	3(0.5%)	1(0.5%)	1(0.2%)	3(1.4%)	5(0.5%)	2(0.5%)
意識消失	1(0.2%)	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
精神障害	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
うつ病	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
腎及び尿路障害	6(1.0%)	2(1.0%)	9(1.5%)	1(0.5%)	12(1.2%)	5(1.3%)
排尿困難	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)
排尿躊躇	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0
残尿	6(1.0%)	2(1.0%)	7(1.2%)	1(0.5%)	10(1.0%)	4(1.1%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	2(0.5%)
咽喉乾燥	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	1(0.3%)
発声障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)
口腔咽頭不快感	1(0.2%)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	4(0.7%)	4(1.9%)	8(0.8%)	2(0.5%)
水疱性皮膚炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]					トルテロジン (n=375)
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)	
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1(0.3%)
発疹	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0
蕁麻疹	0	0	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.3%)	1(0.3%)
血管障害	0	2(1.0%)	2(0.3%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(1.1%)
高血圧	0	2(1.0%)	2(0.3%)	1(0.5%)	5(0.5%)	3(0.8%)
ほてり	0	0	0	0	0	1(0.3%)

発現例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_04_003

表 2.7.4.7-7 長期投与試験 [CL-051] におけるすべての副作用

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン			
	全症例		50 mg 維持例	100 mg 増量例
	～8 週 (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=202)	全投与期間 (52 週) (n=152)	全投与期間 (52 週) (n=50)
すべての副作用	35(17.3%)	66(32.7%)	51(33.6%)	15(30.0%)
心臓障害	7(3.5%)	10(5.0%)	7(4.6%)	3(6.0%)
上室性不整脈	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
右脚ブロック	3(1.5%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)
動悸	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
洞性徐脈	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
心室性期外収縮	2(1.0%)	3(1.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)
眼障害	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
眼充血	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
胃腸障害	13(6.4%)	18(8.9%)	14(9.2%)	4(8.0%)
腹部不快感	2(1.0%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
便秘	7(3.5%)	10(5.0%)	9(5.9%)	1(2.0%)
下痢	1(0.5%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0
口内乾燥	2(1.0%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)
胃腸障害	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
悪心	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
口内炎	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
全身障害及び投与局所様態	1(0.5%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0
浮腫	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
口渇	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
感染症及び寄生虫症	—	2(1.0%)	2(1.3%)	0
膀胱炎	—	2(1.0%)	2(1.3%)	0
臨床検査	11(5.4%)	35(17.3%)	28(18.4%)	7(14.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.0%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)
血中コレステロール増加	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.0%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)
血中クレアチニン増加	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
血中ブドウ糖増加	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
血圧上昇	—	6(3.0%)	5(3.3%)	1(2.0%)
血中尿素減少	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
血中尿素増加	—	2(1.0%)	2(1.3%)	0
血中尿酸増加	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.0%)	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)
尿中ブドウ糖陽性	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
グリコヘモグロビン増加	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
血小板数減少	—	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
白血球数減少	—	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)
尿中蛋白陽性	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	—	3(1.5%)	2(1.3%)	1(2.0%)
尿沈渣異常	—	2(1.0%)	2(1.3%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	2(1.0%)	3(1.5%)	3(2.0%)	0
代謝及び栄養障害	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
糖尿病	—	1(0.5%)	1(0.7%)	0
神経系障害	1(0.5%)	6(3.0%)	2(1.3%)	4(8.0%)
浮動性めまい	—	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
体位性めまい	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
頭痛	1(0.5%)	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)
感覚鈍麻	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
精神障害	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
不眠症	—	1(0.5%)	0	1(2.0%)
皮膚及び皮下組織障害	2(1.0%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0
湿疹	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
蕁麻疹	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0

発現例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_04_061, 表 274_04_062

表 2.7.4.7-8 国内試験併合におけるすべての有害事象（程度別集計）（1）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	プラセボ (n=591)			ミラベグロン					
				25 mg (n=210)			50 mg (n=587)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
すべての有害事象	430(72.8%)	17(2.9%)	0	160(76.2%)	8(3.8%)	1(0.5%)	439(74.8%)	12(2.0%)	0
血液及びリンパ系障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2(0.3%)	2(0.3%)	0	3(1.4%)	0	0	6(1.0%)	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1(0.2%)	1(0.2%)	0	3(1.4%)	0	0	5(0.9%)	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
耳及び迷路障害	5(0.8%)	0	0	2(1.0%)	0	0	3(0.5%)	0	0
メニエール病	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	3(0.5%)	0	0	1(0.5%)	0	0	3(0.5%)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
眼障害	4(0.7%)	0	0	3(1.4%)	0	0	10(1.7%)	0	0
眼精疲労	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	2(0.3%)	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
白内障	2(0.3%)	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
糖尿病性網膜症	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
眼乾燥	0	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
眼脂	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
飛蚊症	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
霧視	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体混濁	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	67(11.3%)	1(0.2%)	0	19(9.0%)	2(1.0%)	0	68(11.6%)	1(0.2%)	0
腹部不快感	6(1.0%)	0	0	1(0.5%)	0	0	5(0.9%)	0	0
腹部膨満	2(0.3%)	0	0	0	0	0	4(0.7%)	0	0
腹痛	0	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
上腹部痛	5(0.8%)	0	0	1(0.5%)	0	0	2(0.3%)	0	0
口唇炎	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	16(2.7%)	0	0	4(1.9%)	0	0	22(3.7%)	0	0
齲歯	2(0.3%)	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
下痢	8(1.4%)	1(0.2%)	0	2(1.0%)	0	0	9(1.5%)	0	0
口内乾燥	12(2.0%)	0	0	4(1.9%)	0	0	13(2.2%)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
消化不良	1(0.2%)	0	0	2(1.0%)	0	0	3(0.5%)	0	0
腸炎	0	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
おくび	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
硬便	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	プラセボ (n=591)			ミラベグロン					
				25 mg (n=210)			50 mg (n=587)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
食中毒	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1(0.2%)	0	0	2(1.0%)	0	0	5(0.9%)	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	2(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
舌炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	2(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
歯周病	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
歯周炎	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
がま腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	2(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
舌変色	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	2(0.3%)	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0
嘔吐	2(0.3%)	0	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	2(0.3%)	0	0
口唇のひび割れ	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
口の感覚鈍麻	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
全身障害及び投与局所様態	8(1.4%)	0	0	3(1.4%)	0	0	6(1.0%)	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
悪寒	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
宿酔	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1(0.2%)	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	3(0.5%)	0	0
口渇	3(0.5%)	0	0	2(1.0%)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
胆管拡張	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
レンメル症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症	123(20.8%)	6(1.0%)	0	62(29.5%)	2(1.0%)	0	135(23.0%)	6(1.0%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
膀胱炎	12(2.0%)	1(0.2%)	0	7(3.3%)	0	0	20(3.4%)	1(0.2%)	0
せつ	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	7(1.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	5(0.9%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	4(1.9%)	0	0	1(0.2%)	0	0
陰部ヘルペス	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	プラセボ (n=591)			ミラベグロン					
				25 mg (n=210)			50 mg (n=587)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	6(1.0%)	0	0	2(1.0%)	1(0.5%)	0	5(0.9%)	0	0
鼻咽頭炎	91(15.4%)	3(0.5%)	0	43(20.5%)	0	0	96(16.4%)	3(0.5%)	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性中耳炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯根膜感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	5(0.8%)	0	0	2(1.0%)	0	0	3(0.5%)	0	0
原発性異型肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
副鼻腔炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
股部白癬	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
歯膿瘍	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	2(0.3%)	0	0	2(1.0%)	0	0	2(0.3%)	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部炎	0	0	0	1(0.5%)	0	0	3(0.5%)	0	0
ウイルス性胃炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
感染性表皮嚢胞	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
化膿	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	3(0.5%)	0	0
傷害, 中毒及び処置合併症	6(1.0%)	2(0.3%)	0	5(2.4%)	1(0.5%)	0	15(2.6%)	2(0.3%)	0
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
凍瘡	0	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0
外傷性難聴	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
顔面骨骨折	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
転倒・転落	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頸部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前腕骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節捻挫	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	4(0.7%)	0	0
急性高山病	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋損傷	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
交通事故	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
むち打ち損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	プラセボ (n=591)			ミラベグロン					
				25 mg (n=210)			50 mg (n=587)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
手首関節骨折	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
筋挫傷	1(0.2%)	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
挫傷	2(0.3%)	0	0	0	0	0	3(0.5%)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板障害	1(0.2%)	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
皮膚裂傷	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨亀裂	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
臨床検査	369(62.4%)	1(0.2%)	0	141(67.1%)	1(0.5%)	0	350(59.6%)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13(2.2%)	0	0	7(3.3%)	0	0	21(3.6%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20(3.4%)	0	0	10(4.8%)	0	0	12(2.0%)	0	0
血中アルブミン増加	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
血中ビリルビン増加	18(3.0%)	0	0	5(2.4%)	0	0	11(1.9%)	0	0
血中コレステロール減少	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	45(7.6%)	0	0	14(6.7%)	0	0	20(3.4%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	82(13.9%)	0	0	25(11.9%)	0	0	70(11.9%)	0	0
血中クレアチニン減少	4(0.7%)	0	0	0	0	0	3(0.5%)	0	0
血中クレアチニン増加	5(0.8%)	0	0	4(1.9%)	0	0	4(0.7%)	0	0
血中ブドウ糖減少	15(2.5%)	0	0	8(3.8%)	1(0.5%)	0	12(2.0%)	0	0
血中ブドウ糖増加	109(18.4%)	0	0	36(17.1%)	0	0	119(20.3%)	0	0
血中カリウム減少	3(0.5%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
血中カリウム増加	7(1.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	2(0.3%)	0	0
血圧上昇	2(0.3%)	1(0.2%)	0	0	0	0	4(0.7%)	0	0
血中ナトリウム増加	0	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
血中尿素減少	12(2.0%)	0	0	4(1.9%)	0	0	12(2.0%)	0	0
血中尿素増加	16(2.7%)	0	0	6(2.9%)	0	0	13(2.2%)	0	0
血中尿酸減少	8(1.4%)	0	0	2(1.0%)	0	0	6(1.0%)	0	0
血中尿酸増加	6(1.0%)	0	0	4(1.9%)	0	0	1(0.2%)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	45(7.6%)	0	0	22(10.5%)	0	0	54(9.2%)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	25(4.2%)	0	0	13(6.2%)	0	0	30(5.1%)	0	0
グリコヘモグロビン減少	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
ヘモグロビン減少	2(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
心拍数増加	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
血小板数減少	4(0.7%)	0	0	2(1.0%)	0	0	1(0.2%)	0	0
総蛋白減少	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
白血球数減少	7(1.2%)	0	0	6(2.9%)	0	0	21(3.6%)	0	0
白血球数増加	17(2.9%)	0	0	7(3.3%)	0	0	11(1.9%)	0	0
血小板数増加	13(2.2%)	0	0	5(2.4%)	0	0	15(2.6%)	0	0
尿中蛋白陽性	40(6.8%)	0	0	22(10.5%)	0	0	44(7.5%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ減少	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	30(5.1%)	0	0	8(3.8%)	0	0	30(5.1%)	0	0
便潜血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿沈渣異常	66(11.2%)	0	0	29(13.8%)	0	0	74(12.6%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	10(1.7%)	0	0	3(1.4%)	0	0	8(1.4%)	0	0

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	プラセボ (n=591)			ミラベグロン					
				25 mg (n=210)			50 mg (n=587)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
代謝及び栄養障害	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	20(3.4%)	1(0.2%)	0	5(2.4%)	1(0.5%)	0	13(2.2%)	0	0
関節痛	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
関節炎	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	9(1.5%)	1(0.2%)	0	2(1.0%)	1(0.5%)	0	6(1.0%)	0	0
尾骨痛	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙攣	2(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
筋肉痛	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
頸部痛	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節リウマチ	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
筋緊張	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	3(0.5%)	0	0
腱痛	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	0	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0
卵巣新生物	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
神経系障害	17(2.9%)	3(0.5%)	0	9(4.3%)	1(0.5%)	1(0.5%)	20(3.4%)	0	0
脳出血	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0
頸腕症候群	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	2(0.3%)	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	4(0.7%)	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	10(1.7%)	0	0	9(4.3%)	0	0	14(2.4%)	0	0
感覚鈍麻	2(0.3%)	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
くも膜下出血	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
肋間神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肘部管症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尺骨神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	2(0.3%)	1(0.2%)	0	3(1.4%)	0	0	3(0.5%)	1(0.2%)	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	プラセボ (n=591)			ミラベグロン					
				25 mg (n=210)			50 mg (n=587)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
うつ病	0	1(0.2%)	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.2%)	0
不眠症	2(0.3%)	0	0	1(0.5%)	0	0	2(0.3%)	0	0
睡眠障害	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
不安障害	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
腎及び尿路障害	8(1.4%)	0	0	4(1.9%)	0	0	11(1.9%)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
残尿	8(1.4%)	0	0	4(1.9%)	0	0	9(1.5%)	0	0
生殖系及び乳房障害	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	2(0.3%)	0	0
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
外陰膣そう痒症	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4(0.7%)	1(0.2%)	0	8(3.8%)	1(0.5%)	0	10(1.7%)	0	0
喘息	0	0	0	2(1.0%)	0	0	0	0	0
咳嗽	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
過換気	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
鼻漏	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1(0.2%)	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
口腔咽頭不快感	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1(0.5%)	0	0	5(0.9%)	0	0
皮膚及び皮下組織障害	18(3.0%)	0	0	8(3.8%)	0	0	25(4.3%)	1(0.2%)	0
ざ瘡	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部枇糠疹	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
皮膚炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	4(0.7%)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
発汗障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	6(1.0%)	0	0	0	0	0	9(1.5%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	2(1.0%)	0	0	1(0.2%)	0	0
多形紅斑	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
紅色汗疹	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
過角化	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
紫斑	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	2(0.3%)	0	0	1(0.5%)	0	0	3(0.5%)	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ひび・あかぎれ	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	プラセボ (n=591)			ミラベグロン					
				25 mg (n=210)			50 mg (n=587)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
皮膚びらん	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	3(0.5%)	0	0	1(0.5%)	0	0	2(0.3%)	1(0.2%)	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	2(0.3%)	0	0	2(1.0%)	0	0	4(0.7%)	0	0
大動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	2(0.3%)	0	0	2(1.0%)	0	0	4(0.7%)	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_10_001

表 2.7.4.7-8 国内試験併合におけるすべての有害事象（程度別集計）（2）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	ミラベグロン						トルテロジン (n=375)		
	100 mg (n=208)			全用量 (n=1005)					
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
すべての有害事象	168(80.8%)	5(2.4%)	0	767(76.3%)	25(2.5%)	1(0.1%)	287(76.5%)	13(3.5%)	1(0.3%)
血液及びリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
心臓障害	0	1(0.5%)	0	9(0.9%)	1(0.1%)	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	1(0.5%)	0	8(0.8%)	1(0.1%)	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
耳及び迷路障害	1(0.5%)	0	0	6(0.6%)	0	0	5(1.3%)	0	0
メニエール病	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1(0.5%)	0	0	5(0.5%)	0	0	4(1.1%)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
耳不快感	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
眼障害	2(1.0%)	0	0	15(1.5%)	0	0	7(1.9%)	0	0
眼精疲労	1(0.5%)	0	0	4(0.4%)	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
白内障	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
糖尿病性網膜症	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
眼痛	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
飛蚊症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
霧視	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	4(1.1%)	0	0
硝子体混濁	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
胃腸障害	24(11.5%)	1(0.5%)	0	111(11.0%)	4(0.4%)	0	79(21.1%)	2(0.5%)	0
腹部不快感	1(0.5%)	0	0	7(0.7%)	0	0	2(0.5%)	0	0
腹部膨満	2(1.0%)	0	0	6(0.6%)	0	0	1(0.3%)	0	0
腹痛	0	0	0	2(0.2%)	0	0	2(0.5%)	0	0
上腹部痛	3(1.4%)	0	0	6(0.6%)	0	0	2(0.5%)	0	0
口唇炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	2(0.5%)	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	7(3.4%)	0	0	33(3.3%)	0	0	14(3.7%)	0	0
齦歯	1(0.5%)	0	0	3(0.3%)	0	0	0	0	0
下痢	4(1.9%)	1(0.5%)	0	15(1.5%)	1(0.1%)	0	4(1.1%)	0	0
口内乾燥	3(1.4%)	0	0	20(2.0%)	0	0	52(13.9%)	1(0.3%)	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
消化不良	1(0.5%)	0	0	6(0.6%)	0	0	2(0.5%)	0	0
腸炎	0	0	0	2(0.2%)	1(0.1%)	0	0	0	0
おくび	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	ミラベグロン						トルテロジン (n=375)		
	100 mg (n=208)			全用量 (n=1005)					
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
硬便	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	2(1.0%)	0	0	9(0.9%)	0	0	2(0.5%)	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
歯肉炎	2(1.0%)	0	0	3(0.3%)	0	0	1(0.3%)	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
血便排泄	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
過敏性腸症候群	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	1(0.3%)	0	0
歯周病	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
歯周炎	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
直腸炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
がま腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	2(0.5%)	0	0
舌変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	3(0.3%)	1(0.1%)	0	1(0.3%)	0	0
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	5(2.4%)	1(0.5%)	0	14(1.4%)	1(0.1%)	0	13(3.5%)	0	0
胸部不快感	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
胸痛	0	0	0	1(0.1%)	0	0	2(0.5%)	0	0
悪寒	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
宿酔	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	1(0.5%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	0	3(0.8%)	0	0
浮腫	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
発熱	0	0	0	4(0.4%)	0	0	0	0	0
口渇	2(1.0%)	0	0	4(0.4%)	0	0	8(2.1%)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	1(0.3%)	0
胆嚢炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
胆管拡張	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
レンメル症候群	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0
免疫系障害	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症	59(28.4%)	2(1.0%)	0	256(25.5%)	10(1.0%)	0	73(19.5%)	5(1.3%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1(0.5%)	0	0	3(0.3%)	0	0	1(0.3%)	0	0
膀胱炎	5(2.4%)	0	0	32(3.2%)	1(0.1%)	0	15(4.0%)	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1(0.5%)	0	0	7(0.7%)	1(0.1%)	0	3(0.8%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1(0.5%)	0	0	6(0.6%)	0	0	0	1(0.3%)	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	ミラベグロン						トルテロジン (n=375)		
	100 mg (n=208)			全用量 (n=1005)					
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
帯状疱疹	1(0.5%)	1(0.5%)	0	3(0.3%)	2(0.2%)	0	2(0.5%)	2(0.5%)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	2(1.0%)	0	0	9(0.9%)	1(0.1%)	0	3(0.8%)	1(0.3%)	0
鼻咽頭炎	45(21.6%)	1(0.5%)	0	184(18.3%)	4(0.4%)	0	41(10.9%)	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
急性中耳炎	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
歯根膜感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	3(1.4%)	0	0	8(0.8%)	0	0	3(0.8%)	0	0
原発性異型肺炎	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0
鼻炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
股部白癬	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
扁桃炎	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	4(0.4%)	0	0	5(1.3%)	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部炎	0	0	0	4(0.4%)	0	0	0	0	0
ウイルス性胃炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
感染性表皮嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
化膿	2(1.0%)	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
細菌性外耳炎	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	3(0.3%)	0	0	1(0.3%)	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	3(1.4%)	0	0	23(2.3%)	3(0.3%)	0	9(2.4%)	3(0.8%)	1(0.3%)
動物咬傷	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
凍瘡	0	0	0	2(0.2%)	0	0	2(0.5%)	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0
外傷性難聴	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒・転落	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
大腿骨頸部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)
前腕骨折	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0
骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
損傷	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
関節捻挫	1(0.5%)	0	0	6(0.6%)	0	0	0	1(0.3%)	0
急性高山病	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋損傷	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0
肋骨骨折	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
交通事故	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	ミラベグロン						トルテロジン (n=375)		
	100 mg (n=208)			全用量 (n=1005)					
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
むち打ち損傷	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)	0
筋挫傷	1(0.5%)	0	0	3(0.3%)	0	0	0	0	0
挫傷	1(0.5%)	0	0	4(0.4%)	0	0	2(0.5%)	1(0.3%)	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板障害	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨亀裂	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
臨床検査	144(69.2%)	2(1.0%)	0	635(63.2%)	3(0.3%)	0	239(63.7%)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11(5.3%)	1(0.5%)	0	39(3.9%)	1(0.1%)	0	13(3.5%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(3.8%)	1(0.5%)	0	30(3.0%)	1(0.1%)	0	13(3.5%)	0	0
血中アルブミン増加	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	5(2.4%)	0	0	21(2.1%)	0	0	11(2.9%)	0	0
血中コレステロール減少	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	3(1.4%)	0	0	37(3.7%)	0	0	14(3.7%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	30(14.4%)	1(0.5%)	0	125(12.4%)	1(0.1%)	0	57(15.2%)	0	0
血中クレアチニン減少	3(1.4%)	0	0	6(0.6%)	0	0	3(0.8%)	0	0
血中クレアチニン増加	2(1.0%)	0	0	10(1.0%)	0	0	4(1.1%)	0	0
血中ブドウ糖減少	8(3.8%)	0	0	28(2.8%)	1(0.1%)	0	9(2.4%)	0	0
血中ブドウ糖増加	43(20.7%)	0	0	198(19.7%)	0	0	72(19.2%)	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	2(1.0%)	0	0	5(0.5%)	0	0	1(0.3%)	0	0
血圧上昇	1(0.5%)	0	0	5(0.5%)	0	0	3(0.8%)	0	0
血中ナトリウム増加	0	0	0	2(0.2%)	0	0	1(0.3%)	0	0
血中尿素減少	4(1.9%)	0	0	20(2.0%)	0	0	8(2.1%)	0	0
血中尿素増加	2(1.0%)	0	0	21(2.1%)	0	0	4(1.1%)	0	0
血中尿酸減少	4(1.9%)	0	0	12(1.2%)	0	0	5(1.3%)	0	0
血中尿酸増加	3(1.4%)	0	0	8(0.8%)	0	0	4(1.1%)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	25(12.0%)	1(0.5%)	0	101(10.0%)	1(0.1%)	0	38(10.1%)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	10(4.8%)	0	0	53(5.3%)	0	0	20(5.3%)	0	0
グリコヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
心拍数増加	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	1(0.3%)	0	0
血小板数減少	3(1.4%)	0	0	6(0.6%)	0	0	0	0	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白増加	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
白血球数減少	9(4.3%)	2(1.0%)	0	36(3.6%)	2(0.2%)	0	11(2.9%)	0	0
白血球数増加	7(3.4%)	0	0	25(2.5%)	0	0	11(2.9%)	0	0
血小板数増加	8(3.8%)	0	0	28(2.8%)	0	0	3(0.8%)	0	0
尿中蛋白陽性	28(13.5%)	0	0	94(9.4%)	0	0	15(4.0%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ減少	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8(3.8%)	1(0.5%)	0	46(4.6%)	1(0.1%)	0	12(3.2%)	0	0
便潜血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿沈渣異常	25(12.0%)	0	0	128(12.7%)	0	0	42(11.2%)	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	ミラベグロン						トルテロジン (n=375)		
	100 mg (n=208)			全用量 (n=1005)					
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	5(2.4%)	0	0	16(1.6%)	0	0	6(1.6%)	0	0
代謝及び栄養障害	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
食欲減退	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	1(0.3%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	6(2.9%)	0	0	24(2.4%)	1(0.1%)	0	7(1.9%)	0	0
関節痛	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	2(1.0%)	0	0	10(1.0%)	1(0.1%)	0	3(0.8%)	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
頸部痛	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
骨関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
腱鞘炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
筋緊張	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	4(0.4%)	0	0	1(0.3%)	0	0
腱痛	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	0	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸の悪性新生物	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0
卵巣新生物	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
神経系障害	6(2.9%)	0	0	35(3.5%)	1(0.1%)	1(0.1%)	14(3.7%)	0	0
脳出血	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0
頸腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	4(0.4%)	1(0.1%)	0	2(0.5%)	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	6(2.9%)	0	0	29(2.9%)	0	0	10(2.7%)	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	2(0.5%)	0	0
神経痛	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
肋間神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肘部管症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尺骨神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
精神障害	1(0.5%)	0	0	7(0.7%)	1(0.1%)	0	0	0	0

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	ミラベグロン						トルテロジン (n=375)		
	100 mg (n=208)			全用量 (n=1005)					
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	0	0
不眠症	1(0.5%)	0	0	4(0.4%)	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
不安障害	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
腎及び尿路障害	1(0.5%)	0	0	16(1.6%)	0	0	6(1.6%)	0	0
排尿困難	0	0	0	1(0.1%)	0	0	2(0.5%)	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排尿躊躇	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
残尿	1(0.5%)	0	0	14(1.4%)	0	0	4(1.1%)	0	0
生殖系及び乳房障害	2(1.0%)	0	0	5(0.5%)	0	0	2(0.5%)	0	0
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
不規則月経	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
外陰腔そう痒症	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
乳房障害	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3(1.4%)	0	0	21(2.1%)	1(0.1%)	0	5(1.3%)	1(0.3%)	0
喘息	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
咳嗽	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
鼻出血	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
過換気	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
鼻漏	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1(0.5%)	0	0	3(0.3%)	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	6(0.6%)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	8(3.8%)	1(0.5%)	0	41(4.1%)	2(0.2%)	0	16(4.3%)	0	0
ざ瘡	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
円形脱毛症	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
頭部批癩疹	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1(0.5%)	0	0	5(0.5%)	0	0	2(0.5%)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	1(0.1%)	0	0	2(0.5%)	0	0
発汗障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1(0.5%)	0	0	10(1.0%)	0	0	7(1.9%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	3(0.3%)	0	0	0	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅色汗疹	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	1(0.3%)	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1(0.5%)	0	0	5(0.5%)	0	0	3(0.8%)	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	ミラベグロン						トルテロジン (n=375)		
	100 mg (n=208)			全用量 (n=1005)					
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
ひび・あかざれ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0
蕁麻疹	2(1.0%)	0	0	5(0.5%)	1(0.1%)	0	1(0.3%)	0	0
乾皮症	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
色素沈着障害	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
血管障害	2(1.0%)	0	0	8(0.8%)	0	0	4(1.1%)	0	0
大動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	1(0.5%)	0	0	7(0.7%)	0	0	3(0.8%)	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_10_001

表 2.7.4.7-8 国内試験併合におけるすべての有害事象（程度別集計）（3）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	長期投与試験 [CL-051] ミラベグロン									国内試験併合 ミラベグロン		
	全症例 (n=202)			50 mg 維持例 (n=152)			100 mg 増量例 (n=50)			全用量 (n=1207)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
すべての有害事象	175(86.6%)	11(5.4%)	2(1.0%)	129(84.9%)	8(5.3%)	1(0.7%)	46(92.0%)	3(6.0%)	1(2.0%)	942(78.0%)	36(3.0%)	3(0.2%)
血液及びリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2(1.0%)	1(0.5%)	0	2(1.3%)	1(0.7%)	0	0	0	0	11(0.9%)	2(0.2%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
心房細動	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
動悸	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	9(0.7%)	1(0.1%)	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
耳及び迷路障害	5(2.5%)	0	0	4(2.6%)	0	0	1(2.0%)	0	0	11(0.9%)	0	0
メニエール病	3(1.5%)	0	0	2(1.3%)	0	0	1(2.0%)	0	0	3(0.2%)	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	7(0.6%)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
眼障害	13(6.4%)	0	0	8(5.3%)	0	0	5(10.0%)	0	0	28(2.3%)	0	0
眼精疲労	3(1.5%)	0	0	3(2.0%)	0	0	0	0	0	7(0.6%)	0	0
眼瞼炎	2(1.0%)	0	0	0	0	0	2(4.0%)	0	0	4(0.3%)	0	0
眼瞼痙攣	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
白内障	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	3(0.2%)	0	0
結膜出血	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
アレルギー性結膜炎	2(1.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	1(2.0%)	0	0	4(0.3%)	0	0
糖尿病性網膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
眼乾燥	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	3(0.2%)	0	0
眼脂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
飛蚊症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
網膜静脈閉塞	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
霧視	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	2(0.2%)	0	0
硝子体混濁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	48(23.8%)	2(1.0%)	0	37(24.3%)	1(0.7%)	0	11(22.0%)	1(2.0%)	0	159(13.2%)	6(0.5%)	0
腹部不快感	5(2.5%)	0	0	4(2.6%)	0	0	1(2.0%)	0	0	12(1.0%)	0	0
腹部膨満	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	8(0.7%)	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
上腹部痛	2(1.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	1(2.0%)	0	0	8(0.7%)	0	0
口唇炎	2(1.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	1(2.0%)	0	0	3(0.2%)	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
結腸ポリープ	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0
便秘	11(5.4%)	0	0	9(5.9%)	0	0	2(4.0%)	0	0	44(3.6%)	0	0
齲歯	4(2.0%)	0	0	4(2.6%)	0	0	0	0	0	7(0.6%)	0	0
下痢	9(4.5%)	0	0	7(4.6%)	0	0	2(4.0%)	0	0	24(2.0%)	1(0.1%)	0
口内乾燥	5(2.5%)	0	0	4(2.6%)	0	0	1(2.0%)	0	0	25(2.1%)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
消化不良	2(1.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	1(2.0%)	0	0	8(0.7%)	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	1(0.1%)	0
おくび	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
硬便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	長期投与試験 [CL-051]									国内試験併合		
	ミラベグロン									ミラベグロン		
	全症例 (n=202)			50 mg 維持例 (n=152)			100 mg 増量例 (n=50)			全用量 (n=1207)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	3(1.5%)	0	0	2(1.3%)	0	0	1(2.0%)	0	0	12(1.0%)	0	0
胃腸障害	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	2(1.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	1(2.0%)	0	0	5(0.4%)	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	3(1.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	2(4.0%)	0	0	5(0.4%)	0	0
歯周病	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
歯周炎	4(2.0%)	0	0	3(2.0%)	0	0	1(2.0%)	0	0	5(0.4%)	0	0
直腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
がま腫	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
逆流性食道炎	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
口内炎	2(1.0%)	0	0	0	0	0	2(4.0%)	0	0	4(0.3%)	0	0
舌変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0
嘔吐	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	4(0.3%)	1(0.1%)	0
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
全身障害及び投与局所様態	4(2.0%)	1(0.5%)	0	3(2.0%)	1(0.7%)	0	1(2.0%)	0	0	18(1.5%)	2(0.2%)	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感	0	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
宿酔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	1(0.1%)	0
浮腫	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4(0.3%)	0	0
口渇	3(1.5%)	0	0	2(1.3%)	0	0	1(2.0%)	0	0	7(0.6%)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
胆管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
レンメル症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	3(1.5%)	0	0	3(2.0%)	0	0	0	0	0	4(0.3%)	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	3(1.5%)	0	0	3(2.0%)	0	0	0	0	0	4(0.3%)	0	0
感染症及び寄生虫症	75(37.1%)	4(2.0%)	1(0.5%)	55(36.2%)	3(2.0%)	1(0.7%)	20(40.0%)	1(2.0%)	0	331(27.4%)	14(1.2%)	1(0.1%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(0.7%)	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3(0.2%)	0	0
膀胱炎	16(7.9%)	0	0	12(7.9%)	0	0	4(8.0%)	0	0	48(4.0%)	1(0.1%)	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	8(0.7%)	1(0.1%)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6(0.5%)	0	0
陰部ヘルペス	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
帯状疱疹	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(0.7%)	1(0.7%)	0	0	0	0	4(0.3%)	3(0.2%)	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	長期投与試験 [CL-051]									国内試験併合		
	ミラベグロン									ミラベグロン		
	全症例 (n=202)			50 mg 維持例 (n=152)			100 mg 増量例 (n=50)			全用量 (n=1207)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
麦粒腫	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
インフルエンザ	4(2.0%)	0	0	3(2.0%)	0	0	1(2.0%)	0	0	13(1.1%)	1(0.1%)	0
鼻咽頭炎	59(29.2%)	1(0.5%)	0	44(28.9%)	0	0	15(30.0%)	1(2.0%)	0	243(20.1%)	5(0.4%)	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
歯根膜感染	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	9(0.7%)	0	0
原発性異型肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
歯髄炎	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
急性腎盂腎炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
股部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	5(0.4%)	0	0
尿路感染	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
外陰部炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4(0.3%)	0	0
ウイルス性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
感染性表皮嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉膿瘍	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
白癬感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性腸炎	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
化膿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
細菌性外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
口腔ヘルペス	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	4(0.3%)	0	0
傷害, 中毒及び処置合併症	17(8.4%)	1(0.5%)	0	13(8.6%)	0	0	4(8.0%)	1(2.0%)	0	40(3.3%)	4(0.3%)	0
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
節足動物刺傷	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
凍瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
外傷性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒・転落	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頸部骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前腕骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨折	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0
損傷	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
関節捻挫	4(2.0%)	0	0	3(2.0%)	0	0	1(2.0%)	0	0	10(0.8%)	0	0
急性高山病	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
筋損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
交通事故	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
むち打ち損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	長期投与試験 [CL-051]									国内試験併合		
	ミラベグロン									ミラベグロン		
	全症例 (n=202)			50 mg 維持例 (n=152)			100 mg 増量例 (n=50)			全用量 (n=1207)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
筋挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3(0.2%)	0	0
挫傷	4(2.0%)	0	0	3(2.0%)	0	0	1(2.0%)	0	0	8(0.7%)	0	0
創傷	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
熱傷	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
半月板障害	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	2(0.2%)	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
骨亀裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
臨床検査	160(79.2%)	0	0	116(76.3%)	0	0	44(88.0%)	0	0	795(65.9%)	3(0.2%)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10(5.0%)	0	0	9(5.9%)	0	0	1(2.0%)	0	0	49(4.1%)	1(0.1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(4.0%)	0	0	7(4.6%)	0	0	1(2.0%)	0	0	38(3.1%)	1(0.1%)	0
血中アルブミン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
血中ビリルビン増加	4(2.0%)	0	0	4(2.6%)	0	0	0	0	0	25(2.1%)	0	0
血中コレステロール減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
血中コレステロール増加	11(5.4%)	0	0	10(6.6%)	0	0	1(2.0%)	0	0	48(4.0%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	41(20.3%)	0	0	31(20.4%)	0	0	10(20.0%)	0	0	166(13.8%)	1(0.1%)	0
血中クレアチニン減少	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	7(0.6%)	0	0
血中クレアチニン増加	6(3.0%)	0	0	5(3.3%)	0	0	1(2.0%)	0	0	16(1.3%)	0	0
血中ブドウ糖減少	3(1.5%)	0	0	3(2.0%)	0	0	0	0	0	31(2.6%)	1(0.1%)	0
血中ブドウ糖増加	62(30.7%)	0	0	43(28.3%)	0	0	19(38.0%)	0	0	260(21.5%)	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
血中カリウム増加	4(2.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	3(6.0%)	0	0	9(0.7%)	0	0
血圧上昇	7(3.5%)	0	0	5(3.3%)	0	0	2(4.0%)	0	0	12(1.0%)	0	0
血中ナトリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
血中尿素減少	8(4.0%)	0	0	6(3.9%)	0	0	2(4.0%)	0	0	28(2.3%)	0	0
血中尿素増加	4(2.0%)	0	0	4(2.6%)	0	0	0	0	0	25(2.1%)	0	0
血中尿酸減少	3(1.5%)	0	0	2(1.3%)	0	0	1(2.0%)	0	0	15(1.2%)	0	0
血中尿酸増加	7(3.5%)	0	0	4(2.6%)	0	0	3(6.0%)	0	0	15(1.2%)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22(10.9%)	0	0	17(11.2%)	0	0	5(10.0%)	0	0	123(10.2%)	1(0.1%)	0
尿中ブドウ糖陽性	13(6.4%)	0	0	7(4.6%)	0	0	6(12.0%)	0	0	66(5.5%)	0	0
グリコヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
血小板数減少	5(2.5%)	0	0	4(2.6%)	0	0	1(2.0%)	0	0	11(0.9%)	0	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
白血球数減少	15(7.4%)	0	0	13(8.6%)	0	0	2(4.0%)	0	0	51(4.2%)	2(0.2%)	0
白血球数増加	5(2.5%)	0	0	5(3.3%)	0	0	0	0	0	30(2.5%)	0	0
血小板数増加	3(1.5%)	0	0	2(1.3%)	0	0	1(2.0%)	0	0	31(2.6%)	0	0
尿中蛋白陽性	15(7.4%)	0	0	10(6.6%)	0	0	5(10.0%)	0	0	109(9.0%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	長期投与試験 [CL-051]									国内試験併合		
	ミラベグロン									ミラベグロン		
	全症例 (n=202)			50 mg 維持例 (n=152)			100 mg 増量例 (n=50)			全用量 (n=1207)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
血中アルカリホスファターゼ増加	9(4.5%)	0	0	6(3.9%)	0	0	3(6.0%)	0	0	55(4.6%)	1(0.1%)	0
便潜血陽性	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
尿沈渣異常	47(23.3%)	0	0	30(19.7%)	0	0	17(34.0%)	0	0	175(14.5%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	7(3.5%)	0	0	5(3.3%)	0	0	2(4.0%)	0	0	23(1.9%)	0	0
代謝及び栄養障害	2(1.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	1(2.0%)	0	0	3(0.2%)	0	0
糖尿病	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
低血糖症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	2(0.2%)	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	20(9.9%)	0	0	16(10.5%)	0	0	4(8.0%)	0	0	44(3.6%)	1(0.1%)	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	9(4.5%)	0	0	6(3.9%)	0	0	3(6.0%)	0	0	19(1.6%)	1(0.1%)	0
尾骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
筋痙攣	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
筋肉痛	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
頸部痛	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	2(0.2%)	0	0
骨関節炎	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
四肢痛	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
関節周囲炎	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	3(0.2%)	0	0
足底筋膜炎	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎炎	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
筋緊張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
筋骨格硬直	3(1.5%)	0	0	3(2.0%)	0	0	0	0	0	7(0.6%)	0	0
腱痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
良性、悪性及び詳細不明の 新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1(0.5%)	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	1(2.0%)	0	0	2(0.2%)	2(0.2%)	0
基底細胞癌	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
卵巣新生物	0	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0
神経系障害	17(8.4%)	1(0.5%)	0	11(7.2%)	1(0.7%)	0	6(12.0%)	0	0	52(4.3%)	2(0.2%)	1(0.1%)
脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
頸腕症候群	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
浮動性めまい	3(1.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	2(4.0%)	0	0	7(0.6%)	1(0.1%)	0
体位性めまい	1(0.5%)	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0
頭痛	7(3.5%)	0	0	5(3.3%)	0	0	2(4.0%)	0	0	36(3.0%)	0	0
感覚鈍麻	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
肋間神経痛	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	長期投与試験 [CL-051]									国内試験併合		
	ミラベグロン									ミラベグロン		
	全症例 (n=202)			50 mg 維持例 (n=152)			100 mg 増量例 (n=50)			全用量 (n=1207)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
肘部管症候群	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
尺骨神経麻痺	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
顔面痙攣	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	7(3.5%)	1(0.5%)	0	3(2.0%)	1(0.7%)	0	4(8.0%)	0	0	14(1.2%)	2(0.2%)	0
不安	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
うつ病	0	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.1%)	2(0.2%)	0
不眠症	6(3.0%)	0	0	3(2.0%)	0	0	3(6.0%)	0	0	10(0.8%)	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
腎及び尿路障害	3(1.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	2(4.0%)	0	0	19(1.6%)	0	0
排尿困難	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	2(0.2%)	0	0
血尿	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
残尿	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	15(1.2%)	0	0
生殖系及び乳房障害	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	6(0.5%)	0	0
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
不規則月経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
外陰陰そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害	11(5.4%)	0	0	10(6.6%)	0	0	1(2.0%)	0	0	32(2.7%)	1(0.1%)	0
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
咳嗽	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	4(0.3%)	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
過換気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
アレルギー性鼻炎	5(2.5%)	0	0	4(2.6%)	0	0	1(2.0%)	0	0	6(0.5%)	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
上気道の炎症	5(2.5%)	0	0	5(3.3%)	0	0	0	0	0	8(0.7%)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6(0.5%)	0	0
皮膚及び皮下組織障害	18(8.9%)	0	0	16(10.5%)	0	0	2(4.0%)	0	0	59(4.9%)	2(0.2%)	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
頭部枇糠疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
皮膚炎	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
接触性皮膚炎	3(1.5%)	0	0	3(2.0%)	0	0	0	0	0	8(0.7%)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
発汗障害	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
湿疹	7(3.5%)	0	0	6(3.9%)	0	0	1(2.0%)	0	0	17(1.4%)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	4(0.3%)	0	0
多形紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅色汗疹	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	長期投与試験 [CL-051]									国内試験併合		
	ミラベグロン									ミラベグロン		
	全症例 (n=202)			50 mg 維持例 (n=152)			100 mg 増量例 (n=50)			全用量 (n=1207)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	6(0.5%)	0	0
丘疹	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
ひび・あかぎれ	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
スティーブンス・ジョン ソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
蕁麻疹	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	6(0.5%)	1(0.1%)	0
乾皮症	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
血管障害	2(1.0%)	1(0.5%)	1(0.5%)	2(1.3%)	1(0.7%)	0	0	0	1(2.0%)	10(0.8%)	1(0.1%)	1(0.1%)
大動脈瘤	0	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
大動脈解離	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7(0.6%)	0	0
末梢冷感	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
静脈瘤	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_10_001

表 2.7.4.7-9 国内試験併合におけるすべての副作用（程度別集計） (1)

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験〔CL-045, CL-048〕								
	プラセボ (n=591)			ミラベグロン					
				25 mg (n=210)			50 mg (n=587)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
すべての副作用	123(20.8%)	2(0.3%)	0	45(21.4%)	1(0.5%)	1(0.5%)	142(24.2%)	1(0.2%)	0
血液及びリンパ系障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2(0.3%)	0	0	1(0.5%)	0	0	6(1.0%)	0	0
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	5(0.9%)	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
耳及び迷路障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
耳鳴	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
眼障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	31(5.2%)	1(0.2%)	0	7(3.3%)	0	0	37(6.3%)	0	0
腹部不快感	2(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
腹部膨満	1(0.2%)	0	0	0	0	0	3(0.5%)	0	0
腹痛	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	13(2.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	18(3.1%)	0	0
下痢	0	1(0.2%)	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
口内乾燥	12(2.0%)	0	0	2(1.0%)	0	0	13(2.2%)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
硬便	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	4(0.7%)	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	3(0.5%)	0	0	2(1.0%)	0	0	2(0.3%)	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	2(0.3%)	0	0	2(1.0%)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
胆管拡張	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症	1(0.2%)	1(0.2%)	0	2(1.0%)	0	0	3(0.5%)	0	0
膀胱炎	1(0.2%)	0	0	2(1.0%)	0	0	2(0.3%)	0	0
带状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
臨床検査	89(15.1%)	0	0	32(15.2%)	1(0.5%)	0	90(15.3%)	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	プラセボ (n=591)			ミラベグロン					
	軽度	中等度	重度	25 mg (n=210)			50 mg (n=587)		
				軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7(1.2%)	0	0	2(1.0%)	0	0	12(2.0%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(1.5%)	0	0	4(1.9%)	0	0	7(1.2%)	0	0
血中ビリルビン増加	3(0.5%)	0	0	0	0	0	4(0.7%)	0	0
血中コレステロール増加	9(1.5%)	0	0	1(0.5%)	0	0	3(0.5%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23(3.9%)	0	0	5(2.4%)	0	0	17(2.9%)	0	0
血中クレアチニン減少	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	3(0.5%)	0	0	2(1.0%)	0	0	1(0.2%)	0	0
血中ブドウ糖減少	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	1(0.5%)	0	1(0.2%)	0	0
血中ブドウ糖増加	5(0.8%)	0	0	2(1.0%)	0	0	6(1.0%)	0	0
血中カリウム増加	4(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
血圧上昇	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素減少	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
血中尿素増加	5(0.8%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
血中尿酸減少	2(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
血中尿酸増加	1(0.2%)	0	0	2(1.0%)	0	0	1(0.2%)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13(2.2%)	0	0	9(4.3%)	0	0	26(4.4%)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	5(0.8%)	0	0	2(1.0%)	0	0	2(0.3%)	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
血小板数減少	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
白血球数減少	2(0.3%)	0	0	4(1.9%)	0	0	3(0.5%)	0	0
白血球数増加	4(0.7%)	0	0	2(1.0%)	0	0	2(0.3%)	0	0
血小板数増加	3(0.5%)	0	0	1(0.5%)	0	0	6(1.0%)	0	0
尿中蛋白陽性	6(1.0%)	0	0	2(1.0%)	0	0	8(1.4%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	13(2.2%)	0	0	6(2.9%)	0	0	16(2.7%)	0	0
尿沈渣異常	6(1.0%)	0	0	2(1.0%)	0	0	6(1.0%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1(0.2%)	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
代謝及び栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	2(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	7(1.2%)	1(0.2%)	0	1(0.5%)	0	1(0.5%)	2(0.3%)	0	0
脳出血	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0
頸腕症候群	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	2(0.3%)	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	3(0.5%)	0	0	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎及び尿路障害	6(1.0%)	0	0	2(1.0%)	0	0	9(1.5%)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
残尿	6(1.0%)	0	0	2(1.0%)	0	0	7(1.2%)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	プラセボ (n=591)			ミラベグロン					
				25 mg (n=210)			50 mg (n=587)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
咽喉乾燥	0	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	4(0.7%)	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	2(0.3%)	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	0
血管障害	0	0	0	2(1.0%)	0	0	2(0.3%)	0	0
高血圧	0	0	0	2(1.0%)	0	0	2(0.3%)	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_10_003

表 2.7.4.7-9 国内試験併合におけるすべての副作用（程度別集計）（2）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	ミラベグロン						トルテロジン (n=375)		
	100 mg (n=208)			全用量 (n=1005)					
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度			
すべての副作用	48(23.1%)	2(1.0%)	0	235(23.4%)	4(0.4%)	1(0.1%)	123(32.8%)	4(1.1%)	0
血液及びリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	1(0.5%)	0	7(0.7%)	1(0.1%)	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	1(0.5%)	0	6(0.6%)	1(0.1%)	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
耳及び迷路障害	1(0.5%)	0	0	3(0.3%)	0	0	2(0.5%)	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1(0.5%)	0	0	3(0.3%)	0	0	2(0.5%)	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	3(0.8%)	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	3(0.8%)	0	0
胃腸障害	14(6.7%)	0	0	58(5.8%)	0	0	60(16.0%)	2(0.5%)	0
腹部不快感	0	0	0	1(0.1%)	0	0	2(0.5%)	0	0
腹部膨満	2(1.0%)	0	0	5(0.5%)	0	0	1(0.3%)	0	0
腹痛	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
上腹部痛	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0
便秘	6(2.9%)	0	0	25(2.5%)	0	0	13(3.5%)	0	0
下痢	1(0.5%)	0	0	3(0.3%)	0	0	0	0	0
口内乾燥	2(1.0%)	0	0	17(1.7%)	0	0	49(13.1%)	1(0.3%)	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
硬便	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
胃炎	2(1.0%)	0	0	7(0.7%)	0	0	2(0.5%)	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
血便排泄	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
全身障害及び投与局所様態	3(1.4%)	1(0.5%)	0	7(0.7%)	1(0.1%)	0	10(2.7%)	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
悪寒	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	1(0.5%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	0	1(0.3%)	0	0
浮腫	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
口渇	1(0.5%)	0	0	3(0.3%)	0	0	8(2.1%)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
胆管拡張	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症	0	0	0	5(0.5%)	0	0	2(0.5%)	0	0
膀胱炎	0	0	0	4(0.4%)	0	0	1(0.3%)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	ミラベグロン						トルテロジン (n=375)		
	100 mg (n=208)			全用量 (n=1005)					
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
臨床検査	29(13.9%)	1(0.5%)	0	151(15.0%)	2(0.2%)	0	55(14.7%)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4(1.9%)	1(0.5%)	0	18(1.8%)	1(0.1%)	0	9(2.4%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(1.9%)	1(0.5%)	0	15(1.5%)	1(0.1%)	0	10(2.7%)	0	0
血中ビリルビン増加	1(0.5%)	0	0	5(0.5%)	0	0	4(1.1%)	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	4(0.4%)	0	0	1(0.3%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(1.9%)	1(0.5%)	0	26(2.6%)	1(0.1%)	0	8(2.1%)	0	0
血中クレアチニン減少	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	2(0.5%)	0	0
血中クレアチニン増加	2(1.0%)	0	0	5(0.5%)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	2(0.2%)	1(0.1%)	0	3(0.8%)	0	0
血中ブドウ糖増加	3(1.4%)	0	0	11(1.1%)	0	0	3(0.8%)	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
血圧上昇	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	2(0.5%)	0	0
血中尿素減少	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
血中尿酸減少	0	0	0	1(0.1%)	0	0	2(0.5%)	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	3(0.3%)	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(2.9%)	1(0.5%)	0	41(4.1%)	1(0.1%)	0	6(1.6%)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	4(0.4%)	0	0	3(0.8%)	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1(0.5%)	0	0	2(0.2%)	0	0	1(0.3%)	0	0
血小板数減少	0	0	0	2(0.2%)	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
白血球数減少	2(1.0%)	1(0.5%)	0	9(0.9%)	1(0.1%)	0	7(1.9%)	0	0
白血球数増加	1(0.5%)	0	0	5(0.5%)	0	0	4(1.1%)	0	0
血小板数増加	4(1.9%)	0	0	11(1.1%)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	6(2.9%)	0	0	16(1.6%)	0	0	2(0.5%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4(1.9%)	1(0.5%)	0	26(2.6%)	1(0.1%)	0	6(1.6%)	0	0
尿沈渣異常	1(0.5%)	0	0	9(0.9%)	0	0	1(0.3%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	3(1.4%)	0	0	5(0.5%)	0	0	3(0.8%)	0	0
代謝及び栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3(1.4%)	0	0	6(0.6%)	0	1(0.1%)	2(0.5%)	0	0
脳出血	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0
頸腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	3(1.4%)	0	0	5(0.5%)	0	0	2(0.5%)	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]								
	ミラベグロン						トルテロジン (n=375)		
	100 mg (n=208)			全用量 (n=1005)					
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
腎及び尿路障害	1(0.5%)	0	0	12(1.2%)	0	0	5(1.3%)	0	0
排尿困難	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	0	0
排尿躊躇	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
残尿	1(0.5%)	0	0	10(1.0%)	0	0	4(1.1%)	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	0	0	1(0.1%)	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)	0
咽喉乾燥	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	1(0.3%)	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	3(1.4%)	1(0.5%)	0	7(0.7%)	1(0.1%)	0	2(0.5%)	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1(0.5%)	0	0	3(0.3%)	0	0	0	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0
蕁麻疹	2(1.0%)	0	0	3(0.3%)	0	0	1(0.3%)	0	0
血管障害	1(0.5%)	0	0	5(0.5%)	0	0	4(1.1%)	0	0
高血圧	1(0.5%)	0	0	5(0.5%)	0	0	3(0.8%)	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_10_003

表 2.7.4.7-9 国内試験併合におけるすべての副作用（程度別集計） (3)

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	長期投与試験 [CL-051] ミラベグロン									国内試験併合 ミラベグロン		
	全症例 (n=202)			50 mg 維持例 (n=152)			100 mg 増量例 (n=50)			全用量 (n=1207)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
すべての副作用	59(29.2%)	0	0	45(29.6%)	0	0	14(28.0%)	0	0	294(24.4%)	4(0.3%)	1(0.1%)
血液及びリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	8(0.7%)	1(0.1%)	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	7(0.6%)	1(0.1%)	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
耳及び迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3(0.2%)	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3(0.2%)	0	0
眼障害	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
眼充血	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	18(8.9%)	0	0	14(9.2%)	0	0	4(8.0%)	0	0	76(6.3%)	0	0
腹部不快感	2(1.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	1(2.0%)	0	0	3(0.2%)	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5(0.4%)	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	10(5.0%)	0	0	9(5.9%)	0	0	1(2.0%)	0	0	35(2.9%)	0	0
下痢	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	5(0.4%)	0	0
口内乾燥	4(2.0%)	0	0	3(2.0%)	0	0	1(2.0%)	0	0	21(1.7%)	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
硬便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7(0.6%)	0	0
胃腸障害	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
悪心	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	2(0.2%)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	9(0.7%)	1(0.1%)	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	1(0.1%)	0
浮腫	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
口渇	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	4(0.3%)	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
胆管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
感染症及び寄生虫症	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	7(0.6%)	0	0
膀胱炎	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	6(0.5%)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
臨床検査	35(17.3%)	0	0	28(18.4%)	0	0	7(14.0%)	0	0	186(15.4%)	2(0.2%)	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	長期投与試験 [CL-051]									国内試験併合		
	ミラベグロン									ミラベグロン		
	全症例 (n=202)			50 mg 維持例 (n=152)			100 mg 増量例 (n=50)			全用量 (n=1207)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	20(1.7%)	1(0.1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(1.5%)	0	0	2(1.3%)	0	0	1(2.0%)	0	0	18(1.5%)	1(0.1%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5(0.4%)	0	0
血中コレステロール増加	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	5(0.4%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(2.0%)	0	0	3(2.0%)	0	0	1(2.0%)	0	0	30(2.5%)	1(0.1%)	0
血中クレアチニン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
血中クレアチニン増加	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	6(0.5%)	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	1(0.1%)	0
血中ブドウ糖増加	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	12(1.0%)	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
血圧上昇	6(3.0%)	0	0	5(3.3%)	0	0	1(2.0%)	0	0	7(0.6%)	0	0
血中尿素減少	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
血中尿素増加	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	3(0.2%)	0	0
血中尿酸減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
血中尿酸増加	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	4(0.3%)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(1.5%)	0	0	2(1.3%)	0	0	1(2.0%)	0	0	44(3.6%)	1(0.1%)	0
尿中ブドウ糖陽性	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	5(0.4%)	0	0
グリコヘモグロビン増加	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(0.2%)	0	0
血小板数減少	2(1.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	1(2.0%)	0	0	4(0.3%)	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
白血球数減少	5(2.5%)	0	0	4(2.6%)	0	0	1(2.0%)	0	0	14(1.2%)	1(0.1%)	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5(0.4%)	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11(0.9%)	0	0
尿中蛋白陽性	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	17(1.4%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3(1.5%)	0	0	2(1.3%)	0	0	1(2.0%)	0	0	29(2.4%)	1(0.1%)	0
尿沈渣異常	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	11(0.9%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	3(1.5%)	0	0	3(2.0%)	0	0	0	0	0	8(0.7%)	0	0
代謝及び栄養障害	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
糖尿病	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	6(3.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	4(8.0%)	0	0	12(1.0%)	0	1(0.1%)
脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)
頸腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	2(1.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	1(2.0%)	0	0	3(0.2%)	0	0
体位性めまい	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
頭痛	2(1.0%)	0	0	1(0.7%)	0	0	1(2.0%)	0	0	7(0.6%)	0	0
感覚鈍麻	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
精神障害	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
不眠症	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	1(0.1%)	0	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	長期投与試験 [CL-051]									国内試験併合		
	ミラベグロン									ミラベグロン		
	全症例 (n=202)			50 mg 維持例 (n=152)			100 mg 増量例 (n=50)			全用量 (n=1207)		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
腎及び尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12(1.0%)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
残尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10(0.8%)	0	0
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	2(1.0%)	0	0	2(1.3%)	0	0	0	0	0	9(0.7%)	1(0.1%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3(0.2%)	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0.1%)	0
蕁麻疹	1(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0	0	4(0.3%)	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5(0.4%)	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5(0.4%)	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_10_003

表 2.7.4.7-10 国内試験併合における重篤な副作用の発現率

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
すべての重篤な有害事象	2(0.3%)	1(0.5%)	0	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)	0	0	0	2(0.2%)
血液及びリンパ系障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
神経系障害	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
脳出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
意識消失	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_09_004

表 2.7.4.7-11 国内試験併合における投与中止に至った有害事象の発現率

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	全用量 (n=1207)
投与中止に至った すべての有害事象	12(2.0%)	5(2.4%)	19(3.2%)	8(3.8%)	32(3.2%)	12(3.2%)	15(7.4%)	10(6.6%)	5(10.0%)	47(3.9%)
心臓障害	1(0.2%)	0	2(0.3%)	2(1.0%)	4(0.4%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	5(0.4%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
第一度房室ブロック	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
伝導障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
動悸	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
頻脈	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
耳及び迷路障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
網膜静脈閉塞	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
胃腸障害	3(0.5%)	1(0.5%)	4(0.7%)	0	5(0.5%)	5(1.3%)	4(2.0%)	3(2.0%)	1(2.0%)	9(0.7%)
腹部不快感	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
便秘	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
下痢	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
口内乾燥	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	3(0.8%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
十二指腸潰瘍	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
消化不良	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
胃炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
直腸炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
がま腫	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
口内炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
嘔吐	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
全身障害及び投与局所様態	0	0	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.3%)	2(0.5%)	0	0	0	3(0.2%)
倦怠感	0	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	2(0.5%)	0	0	0	2(0.2%)
浮腫	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
口渇	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
レンメル症候群	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症	1(0.2%)	2(1.0%)	0	0	2(0.2%)	1(0.3%)	0	0	0	2(0.2%)
ウイルス性胃腸炎	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
鼻咽頭炎	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	1(0.5%)	2(0.3%)	0	3(0.3%)	1(0.3%)	1(0.5%)	0	1(2.0%)	4(0.3%)
鎖骨骨折	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
大腿骨頸部骨折	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
骨折	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
膝蓋骨骨折	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
脊椎圧迫骨折	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
臨床検査	0	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	全用量 (n=1207)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血圧上昇	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
白血球数減少	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
代謝及び栄養障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
食欲減退	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明 の新生物 (嚢胞及びボ リープを含む)	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	2(0.2%)
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
子宮平滑筋腫	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸の悪性新生物	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
神経系障害	4(0.7%)	2(1.0%)	1(0.2%)	2(1.0%)	5(0.5%)	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	6(0.5%)
脳出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
脳梗塞	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
頸腕症候群	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1(0.2%)	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
頭痛	0	0	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.3%)	0	0	0	0	3(0.2%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
頭蓋内動脈瘤	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
くも膜下出血	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	2(0.2%)
うつ病	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
不眠症	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
咳嗽	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
皮膚及び皮下組織障害	1(0.2%)	0	4(0.7%)	2(1.0%)	6(0.6%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	7(0.6%)
皮膚炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
接触性皮膚炎	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
湿疹	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
発疹	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
スティーブンス・ジョ ンソン症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
血管障害	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0	2(1.0%)	1(0.7%)	1(2.0%)	5(0.4%)
大動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
高血圧	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0	0	0	0	3(0.2%)

例数（発現率）

Source : CTD 解析, 表 274_09_005

表 2.7.4.7-12 国内試験併合における投与中止に至った副作用の発現率（発現率 0.5%以上）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			ミラベグロン
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
投与中止に至った すべての副作用	6(1.0%)	1(0.5%)	11(1.9%)	6(2.9%)	18(1.8%)	8(2.1%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	23(1.9%)
胃腸障害										
口内乾燥	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	3(0.8%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
神経系障害										
頭痛	0	0	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.3%)	0	0	0	0	3(0.2%)

例数（発現率）

Source：CTD 解析，表 274_09_008，表 274_09_010

表 2.7.4.7-13 国内試験併合における投与中止に至った副作用の発現率

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	比較対照試験 [CL-045, CL-048]						長期投与試験 [CL-051]			国内試験併合 ミラベグロン
	プラセボ (n=591)	ミラベグロン				トルテロジン (n=375)	ミラベグロン			
		25 mg (n=210)	50 mg (n=587)	100 mg (n=208)	全用量 (n=1005)		全症例 (n=202)	50 mg 維持例 (n=152)	100 mg 増量例 (n=50)	
投与中止に至った すべての副作用	6(1.0%)	1(0.5%)	11(1.9%)	6(2.9%)	18(1.8%)	8(2.1%)	5(2.5%)	4(2.6%)	1(2.0%)	23(1.9%)
心臓障害	0	0	2(0.3%)	2(1.0%)	4(0.4%)	0	0	0	0	4(0.3%)
第一度房室ブロック	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
伝導障害	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
動悸	0	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	0	0	0	0	2(0.2%)
頻脈	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
耳及び迷路障害	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3(0.5%)	0	3(0.5%)	0	3(0.3%)	5(1.3%)	2(1.0%)	2(1.3%)	0	5(0.4%)
腹部不快感	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
便秘	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
下痢	1(0.2%)	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
口内乾燥	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	3(0.8%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	2(0.2%)
十二指腸潰瘍	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
消化不良	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
胃炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
口内炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
全身障害及び投与局所様態	0	0	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.3%)	1(0.3%)	0	0	0	3(0.2%)
倦怠感	0	0	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.3%)	0	0	0	2(0.2%)
浮腫	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
口渇	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
白血球数減少	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
代謝及び栄養障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
食欲減退	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
神経系障害	2(0.3%)	1(0.5%)	1(0.2%)	2(1.0%)	4(0.4%)	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	5(0.4%)
脳出血	0	1(0.5%)	0	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
頸腕症候群	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	1(0.2%)	2(1.0%)	3(0.3%)	0	0	0	0	3(0.2%)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
精神障害	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
不眠症	0	0	0	0	0	0	1(0.5%)	0	1(2.0%)	1(0.1%)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	4(0.3%)
水疱性皮膚炎	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
発疹	0	0	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	1(0.5%)	1(0.1%)	0	0	0	0	1(0.1%)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.1%)
血管障害	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0	0	0	0	3(0.2%)
高血圧	0	0	2(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	0	0	0	0	3(0.2%)

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_09_007

表 2.7.4.7-14 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における臨床検査値の要約統計量

項目			-2w	0w	4w	8w	12w	最終評価時
赤血球数	プラセボ (045,048)	例数	590	590	577	558	546	584
		平均値±SD	411.1 ± 38.11	409.3 ± 37.37	412.5 ± 36.87	413.0 ± 36.26	411.5 ± 35.94	410.9 ± 36.83
		中央値 (最小値, 最大値)	410.0 (304, 582)	408.0 (308, 563)	410.0 (309, 557)	412.0 (308, 546)	409.0 (313, 582)	409.0 (313, 582)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	417.2 ± 35.83	413.5 ± 35.10	417.0 ± 36.56	419.1 ± 36.51	418.0 ± 37.67	417.9 ± 37.23
		中央値 (最小値, 最大値)	415.0 (309, 522)	412.0 (318, 540)	417.0 (324, 530)	417.5 (317, 528)	416.0 (319, 550)	416.0 (319, 550)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	411.0 ± 36.53	409.0 ± 36.19	411.7 ± 35.07	413.1 ± 35.63	411.2 ± 35.17	411.2 ± 35.29
		中央値 (最小値, 最大値)	411.0 (313, 588)	408.0 (310, 567)	411.0 (311, 555)	412.0 (326, 563)	409.0 (319, 545)	409.0 (319, 545)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	207	204	201	197	206
		平均値±SD	412.7 ± 38.19	410.7 ± 35.17	413.4 ± 36.46	412.9 ± 35.02	411.5 ± 34.80	411.6 ± 34.80
		中央値 (最小値, 最大値)	413.0 (319, 558)	413.0 (321, 505)	413.5 (323, 529)	415.0 (322, 529)	409.0 (316, 499)	409.5 (316, 499)
白血球数	プラセボ (045,048)	例数	590	590	577	558	546	584
		平均値±SD	5714.6 ± 1347.14	5601.7 ± 1448.96	5659.6 ± 1490.55	5564.3 ± 1397.50	5513.7 ± 1372.31	5535.3 ± 1408.98
		中央値 (最小値, 最大値)	5600.0 (3000, 10900)	5400.0 (2500, 14100)	5500.0 (2300, 13900)	5400.0 (2400, 10400)	5300.0 (2800, 12200)	5300.0 (2800, 12200)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	200	208
		平均値±SD	5674.3 ± 1416.51	5712.4 ± 1650.56	5479.1 ± 1439.55	5538.2 ± 1699.21	5397.5 ± 1585.91	5446.2 ± 1606.08
		中央値 (最小値, 最大値)	5500.0 (3000, 11900)	5400.0 (2600, 12100)	5300.0 (3000, 11100)	5300.0 (2600, 12500)	5200.0 (2000, 12200)	5300.0 (2000, 12200)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	5652.3 ± 1474.09	5549.1 ± 1480.15	5452.3 ± 1428.00	5408.7 ± 1498.10	5339.6 ± 1368.06	5363.0 ± 1377.39
		中央値 (最小値, 最大値)	5400.0 (2800, 14300)	5400.0 (1600, 14600)	5300.0 (2100, 13200)	5300.0 (1700, 13300)	5200.0 (2200, 11000)	5200.0 (2100, 11000)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	207	204	201	197	206
		平均値±SD	5806.3 ± 1432.58	5781.6 ± 1545.51	5491.7 ± 1485.85	5370.6 ± 1423.34	5404.6 ± 1611.92	5368.0 ± 1603.42
		中央値 (最小値, 最大値)	5700.0 (2800, 12900)	5600.0 (2500, 11300)	5300.0 (1800, 11100)	5300.0 (2300, 9900)	5200.0 (2700, 13000)	5200.0 (2700, 13000)
ヘモグロビン	プラセボ (045,048)	例数	590	590	577	558	546	584
		平均値±SD	13.01 ± 1.326	13.00 ± 1.289	13.16 ± 1.237	13.20 ± 1.222	13.14 ± 1.231	13.12 ± 1.256
		中央値 (最小値, 最大値)	13.00 (6.5, 18.4)	13.00 (6.2, 17.5)	13.10 (8.9, 17.4)	13.20 (9.4, 17.7)	13.10 (9.1, 17.9)	13.10 (9.1, 17.9)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	13.10 ± 1.257	13.01 ± 1.232	13.13 ± 1.243	13.17 ± 1.216	13.15 ± 1.257	13.16 ± 1.258
		中央値 (最小値, 最大値)	13.00 (8.9, 16.3)	12.95 (8.9, 16.3)	13.00 (9.7, 17.0)	13.10 (10.0, 16.8)	13.10 (9.7, 16.8)	13.10 (9.7, 16.8)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	12.95 ± 1.238	12.93 ± 1.231	13.08 ± 1.191	13.13 ± 1.195	13.07 ± 1.215	13.06 ± 1.211
		中央値 (最小値, 最大値)	13.00 (7.0, 16.8)	12.90 (6.3, 16.6)	13.10 (7.2, 17.0)	13.10 (6.8, 16.9)	13.10 (7.1, 16.9)	13.10 (7.1, 16.9)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	207	204	201	197	206
		平均値±SD	13.01 ± 1.169	12.95 ± 1.057	13.07 ± 1.187	13.04 ± 1.123	12.99 ± 1.133	12.99 ± 1.122
		中央値 (最小値, 最大値)	13.10 (9.9, 16.8)	13.00 (10.1, 16.1)	13.00 (9.4, 16.9)	13.00 (9.8, 17.1)	13.00 (9.6, 16.1)	13.05 (9.6, 16.1)
ヘモグロビン	トルテロジン (048)	例数	374	374	369	361	355	371
		平均値±SD	13.01 ± 1.356	13.00 ± 1.354	13.20 ± 1.348	13.20 ± 1.388	13.16 ± 1.412	13.16 ± 1.393
		中央値 (最小値, 最大値)	13.00 (8.9, 17.0)	12.90 (8.6, 16.9)	13.10 (9.0, 17.5)	13.10 (9.0, 17.0)	13.10 (8.5, 16.8)	13.10 (8.5, 16.8)

2.7.4
臨床的安全性

項目			-2w	0w	4w	8w	12w	最終評価時
ヘマトクリット	プラセボ (045,048)	例数	590	590	577	558	546	584
		平均値±SD	38.28 ± 3.748	38.12 ± 3.641	38.43 ± 3.492	38.47 ± 3.464	38.35 ± 3.540	38.28 ± 3.601
		中央値 (最小値, 最大値)	38.25 (20.9, 54.6)	38.00 (20.7, 52.7)	38.20 (26.2, 50.5)	38.50 (28.2, 50.8)	38.10 (26.8, 52.9)	38.10 (26.8, 52.9)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	38.42 ± 3.493	38.07 ± 3.426	38.24 ± 3.459	38.40 ± 3.392	38.37 ± 3.541	38.39 ± 3.531
		中央値 (最小値, 最大値)	38.25 (28.0, 47.4)	38.00 (27.9, 48.3)	38.10 (29.9, 48.6)	38.25 (30.4, 49.0)	38.10 (29.6, 49.6)	38.15 (29.6, 49.6)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	38.11 ± 3.455	37.95 ± 3.442	38.18 ± 3.300	38.28 ± 3.365	38.13 ± 3.405	38.12 ± 3.391
		中央値 (最小値, 最大値)	38.10 (23.0, 48.6)	38.00 (20.9, 48.7)	38.20 (23.5, 49.0)	38.30 (21.8, 49.3)	38.00 (23.1, 48.9)	38.00 (23.1, 48.9)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	207	204	201	197	206
		平均値±SD	38.23 ± 3.408	37.94 ± 2.987	38.11 ± 3.406	38.07 ± 3.236	37.98 ± 3.269	37.98 ± 3.238
		中央値 (最小値, 最大値)	38.10 (30.4, 50.3)	38.10 (30.9, 46.8)	38.00 (29.0, 49.0)	37.90 (29.3, 50.0)	38.00 (29.3, 48.1)	38.05 (29.3, 48.1)
血小板数	プラセボ (045,048)	例数	588	587	575	557	544	583
		平均値±SD	23.35 ± 5.543	23.40 ± 5.598	23.74 ± 5.576	23.80 ± 5.727	23.60 ± 5.570	23.59 ± 5.669
		中央値 (最小値, 最大値)	22.80 (10.4, 44.8)	22.50 (9.4, 45.0)	23.00 (10.0, 49.4)	23.20 (8.9, 55.7)	22.95 (10.5, 51.6)	22.90 (10.5, 51.6)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	208	205	204	199	208
		平均値±SD	25.13 ± 6.690	25.09 ± 6.922	25.29 ± 6.570	25.36 ± 7.124	24.99 ± 7.730	24.92 ± 7.628
		中央値 (最小値, 最大値)	24.45 (13.9, 81.6)	24.45 (14.0, 88.6)	24.60 (11.5, 74.3)	25.00 (9.4, 83.7)	24.10 (11.4, 99.7)	24.05 (11.4, 99.7)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	584	583	572	547	540	582
		平均値±SD	23.33 ± 5.365	23.22 ± 5.330	23.76 ± 5.490	23.79 ± 5.716	23.73 ± 5.483	23.70 ± 5.531
		中央値 (最小値, 最大値)	22.90 (10.2, 52.0)	22.70 (9.5, 50.4)	23.40 (9.7, 57.5)	23.20 (9.1, 65.6)	23.20 (7.9, 56.7)	23.30 (7.9, 56.7)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	207	206	204	201	197	206
		平均値±SD	24.17 ± 5.686	24.63 ± 6.005	25.22 ± 5.922	25.04 ± 6.298	24.73 ± 6.318	24.76 ± 6.337
		中央値 (最小値, 最大値)	24.20 (9.2, 44.3)	24.35 (10.3, 42.2)	24.55 (11.4, 42.4)	24.50 (8.4, 43.1)	24.40 (8.4, 60.0)	24.40 (8.4, 60.0)
AST (GOT)	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	21.8 ± 6.52	22.1 ± 6.88	22.7 ± 11.45	22.7 ± 8.26	22.6 ± 9.87	22.7 ± 9.79
		中央値 (最小値, 最大値)	21.0 (9, 64)	21.0 (10, 81)	21.0 (10, 246)	21.0 (10, 146)	21.0 (11, 197)	21.0 (11, 197)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	21.2 ± 5.43	21.1 ± 5.66	22.0 ± 7.79	22.7 ± 9.86	22.8 ± 7.62	22.8 ± 7.53
		中央値 (最小値, 最大値)	21.0 (11, 45)	21.0 (11, 51)	21.0 (12, 86)	21.0 (12, 113)	21.0 (14, 91)	21.0 (14, 91)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	22.0 ± 5.88	22.0 ± 6.67	22.5 ± 6.21	22.6 ± 6.02	22.6 ± 5.70	22.6 ± 5.76
		中央値 (最小値, 最大値)	21.0 (11, 65)	21.0 (10, 77)	22.0 (11, 60)	21.0 (11, 59)	22.0 (11, 49)	22.0 (11, 50)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	22.3 ± 7.24	22.2 ± 7.40	23.6 ± 14.05	23.4 ± 9.66	23.4 ± 7.96	24.2 ± 14.51
		中央値 (最小値, 最大値)	21.0 (11, 57)	20.0 (12, 51)	21.0 (13, 198)	22.0 (11, 116)	22.0 (13, 78)	22.0 (13, 198)
	トルテロジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	22.1 ± 5.89	22.2 ± 5.98	22.3 ± 6.17	22.6 ± 6.18	22.8 ± 6.88	22.9 ± 6.86
		中央値 (最小値, 最大値)	21.0 (11, 59)	22.0 (11, 59)	21.0 (11, 59)	22.0 (12, 57)	22.0 (13, 64)	22.0 (13, 64)

2.7.4
臨床的安全性

項目			-2w	0w	4w	8w	12w	最終評価時
ALT (GPT)	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	18.4±8.92	19.0±9.76	19.3±9.49	19.0±8.32	19.0±10.17	19.3±10.42
		中央値	16.0	16.0	17.0	17.0	16.0	16.0
		(最小値, 最大値)	(5, 80)	(6, 78)	(6, 82)	(4, 66)	(5, 126)	(5, 126)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	18.6±7.55	19.0±8.16	19.6±9.11	20.5±13.88	19.9±9.77	20.0±9.73
		中央値	17.0	17.0	18.0	18.0	17.0	17.0
		(最小値, 最大値)	(7, 53)	(7, 58)	(7, 68)	(7, 163)	(8, 109)	(8, 109)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	19.3±9.17	19.5±9.89	19.9±9.51	20.0±9.17	19.7±9.15	19.8±9.25
		中央値	17.0	17.0	18.0	18.0	17.0	17.0
		(最小値, 最大値)	(5, 69)	(4, 101)	(6, 72)	(6, 86)	(7, 67)	(7, 67)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	20.4±10.37	19.9±10.49	22.3±19.70	21.5±12.61	20.6±9.40	21.8±19.17
		中央値	18.0	17.0	18.0	19.0	18.0	18.0
		(最小値, 最大値)	(6, 96)	(6, 97)	(7, 260)	(8, 110)	(9, 70)	(9, 260)
γ-GTP	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	24.7±25.99	24.0±21.47	23.7±19.73	23.8±22.37	24.2±26.78	24.3±26.43
		中央値	18.0	17.0	17.0	17.0	17.0	17.0
		(最小値, 最大値)	(5, 372)	(5, 290)	(4, 198)	(6, 278)	(6, 359)	(6, 359)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	27.7±31.78	27.3±31.18	27.1±30.26	27.0±30.50	26.5±28.30	26.6±27.90
		中央値	19.5	19.0	19.0	19.0	19.0	19.0
		(最小値, 最大値)	(8, 322)	(5, 317)	(8, 327)	(7, 257)	(7, 216)	(7, 216)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	24.2±19.38	24.5±23.56	24.7±22.22	23.9±20.66	23.5±20.77	23.7±20.73
		中央値	18.0	18.0	18.0	18.0	17.0	17.0
		(最小値, 最大値)	(6, 171)	(5, 257)	(7, 226)	(7, 226)	(7, 210)	(7, 210)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	27.3±27.58	26.7±26.91	30.1±42.76	26.1±24.59	24.5±23.16	26.5±37.47
		中央値	18.0	18.0	18.0	18.0	17.0	17.0
		(最小値, 最大値)	(6, 261)	(6, 250)	(7, 451)	(6, 246)	(5, 226)	(5, 451)
ALP	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	215.5±68.80	216.1±69.00	220.8±69.71	223.7±73.43	224.9±75.87	224.8±75.54
		中央値	206.0	209.0	208.0	212.0	213.0	212.0
		(最小値, 最大値)	(48, 557)	(49, 515)	(51, 458)	(53, 592)	(44, 648)	(44, 648)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	215.5±70.47	218.8±71.49	218.4±70.39	221.4±73.96	224.4±73.63	224.0±72.78
		中央値	211.5	218.0	213.0	214.0	225.0	222.0
		(最小値, 最大値)	(60, 448)	(65, 478)	(58, 445)	(65, 457)	(68, 463)	(68, 463)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	221.4±72.87	220.8±71.19	226.7±73.16	226.1±72.55	226.7±73.57	227.9±73.70
		中央値	211.0	210.0	213.5	216.0	217.0	218.0
		(最小値, 最大値)	(84, 622)	(80, 605)	(87, 611)	(83, 581)	(92, 608)	(92, 608)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	219.2±72.02	221.5±73.66	230.2±89.46	223.7±75.14	220.6±72.83	224.0±82.91
		中央値	206.0	208.5	216.5	209.0	208.0	209.5
		(最小値, 最大値)	(107, 478)	(102, 526)	(104, 809)	(102, 522)	(103, 527)	(103, 809)
	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	211.2±65.92	217.0±71.35	219.8±72.39	217.4±67.84	215.4±67.20	217.1±68.30
		中央値	207.0	208.0	211.0	208.0	212.0	213.0
		(最小値, 最大値)	(63, 462)	(60, 485)	(64, 590)	(66, 480)	(65, 450)	(65, 450)

2.7.4
臨床的安全性

項目			-2w	0w	4w	8w	12w	最終評価時
クレアチン キナーゼ	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	112.3 ± 81.26	121.5 ± 152.00	118.0 ± 160.07	112.3 ± 70.17	109.9 ± 71.62	110.5 ± 70.97
		中央値 (最小値, 最大値)	96.0 (24, 1420)	99.0 (28, 3345)	96.0 (26, 3360)	94.0 (28, 712)	93.5 (32, 1142)	94.0 (32, 1142)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	111.5 ± 62.80 91.5 (34, 393)	111.7 ± 72.82 92.0 (33, 680)	107.6 ± 73.09 90.5 (33, 649)	103.8 ± 57.83 89.5 (33, 547)	108.0 ± 60.22 94.0 (31, 409)	109.9 ± 66.14 94.0 (31, 523)
クレアチ ニン	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	109.3 ± 61.21	111.4 ± 62.50	110.6 ± 66.49	109.6 ± 59.17	108.3 ± 59.25	108.1 ± 60.38
		中央値 (最小値, 最大値)	94.0 (27, 542)	95.0 (24, 515)	95.0 (25, 769)	95.0 (31, 505)	94.0 (32, 478)	93.0 (32, 478)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	121.0 ± 142.46 96.0 (21, 1894)	112.0 ± 64.31 97.5 (25, 519)	112.3 ± 63.68 95.5 (27, 427)	110.5 ± 65.98 93.0 (27, 426)	131.9 ± 311.60 92.0 (27, 4355)	131.6 ± 305.22 92.5 (27, 4355)
総ビリル ビン	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	110.1 ± 64.52	112.1 ± 65.02	109.7 ± 56.78	110.9 ± 65.42	110.2 ± 64.45	109.4 ± 64.22
		中央値 (最小値, 最大値)	96.0 (32, 823)	98.0 (26, 719)	96.0 (34, 663)	95.0 (29, 733)	95.0 (25, 694)	94.0 (25, 694)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	0.644 ± 0.1397	0.634 ± 0.1352	0.626 ± 0.1369	0.629 ± 0.1356	0.631 ± 0.1371	0.632 ± 0.1366
		中央値 (最小値, 最大値)	0.620 (0.37, 1.67)	0.610 (0.39, 1.70)	0.600 (0.37, 1.64)	0.610 (0.35, 1.64)	0.610 (0.34, 1.76)	0.610 (0.34, 1.76)
総ビリル ビン	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	0.627 ± 0.1412	0.616 ± 0.1374	0.618 ± 0.1463	0.622 ± 0.1446	0.626 ± 0.1553	0.625 ± 0.1554
		中央値 (最小値, 最大値)	0.610 (0.24, 1.10)	0.600 (0.24, 1.09)	0.580 (0.22, 1.19)	0.610 (0.22, 1.23)	0.590 (0.21, 1.33)	0.590 (0.21, 1.33)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	0.642 ± 0.1388 0.620 (0.36, 1.45)	0.635 ± 0.1383 0.620 (0.33, 1.37)	0.638 ± 0.1402 0.610 (0.34, 1.40)	0.636 ± 0.1377 0.620 (0.38, 1.44)	0.635 ± 0.1421 0.600 (0.33, 1.42)	0.635 ± 0.1414 0.610 (0.33, 1.42)
総ビリル ビン	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	0.629 ± 0.1412	0.618 ± 0.1480	0.620 ± 0.1425	0.629 ± 0.1412	0.627 ± 0.1439	0.627 ± 0.1437
		中央値 (最小値, 最大値)	0.610 (0.28, 1.58)	0.600 (0.29, 1.62)	0.600 (0.29, 1.55)	0.610 (0.31, 1.34)	0.610 (0.32, 1.40)	0.610 (0.32, 1.40)
	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	0.648 ± 0.1348 0.620 (0.38, 1.23)	0.642 ± 0.1356 0.620 (0.38, 1.30)	0.651 ± 0.1437 0.620 (0.40, 1.44)	0.649 ± 0.1429 0.620 (0.35, 1.45)	0.638 ± 0.1425 0.610 (0.35, 1.35)	0.639 ± 0.1430 0.610 (0.35, 1.35)
総ビリル ビン	ミラベグロン 25mg (045)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	0.64 ± 0.324	0.65 ± 0.322	0.65 ± 0.329	0.64 ± 0.325	0.61 ± 0.332	0.61 ± 0.327
		中央値 (最小値, 最大値)	0.60 (0.2, 5.7)	0.60 (0.2, 5.6)	0.60 (0.2, 5.3)	0.60 (0.2, 5.9)	0.60 (0.2, 6.3)	0.60 (0.2, 6.3)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	0.65 ± 0.267 0.60 (0.3, 2.4)	0.64 ± 0.228 0.60 (0.2, 1.9)	0.65 ± 0.248 0.60 (0.2, 1.9)	0.66 ± 0.264 0.60 (0.3, 1.9)	0.61 ± 0.232 0.60 (0.2, 1.9)	0.61 ± 0.231 0.60 (0.2, 1.9)
総ビリル ビン	ミラベグロン 100mg (045)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	0.66 ± 0.280	0.65 ± 0.262	0.64 ± 0.258	0.63 ± 0.242	0.61 ± 0.234	0.61 ± 0.232
		中央値 (最小値, 最大値)	0.60 (0.2, 3.6)	0.60 (0.2, 3.1)	0.60 (0.2, 3.3)	0.60 (0.2, 3.2)	0.60 (0.2, 3.0)	0.60 (0.2, 3.0)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	0.63 ± 0.221 0.60 (0.2, 1.5)	0.63 ± 0.258 0.60 (0.2, 2.5)	0.62 ± 0.206 0.60 (0.2, 1.4)	0.61 ± 0.241 0.60 (0.2, 2.2)	0.60 ± 0.241 0.60 (0.2, 1.8)	0.60 ± 0.238 0.60 (0.2, 1.8)
総ビリル ビン	ミラベグロン 100mg (045)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	0.64 ± 0.263	0.63 ± 0.260	0.63 ± 0.255	0.63 ± 0.265	0.61 ± 0.220	0.61 ± 0.228
		中央値 (最小値, 最大値)	0.60 (0.2, 2.1)	0.60 (0.2, 2.2)	0.60 (0.2, 2.2)	0.60 (0.2, 2.4)	0.60 (0.3, 1.8)	0.60 (0.3, 1.8)

2.7.4
臨床的安全性

項目			-2w	0w	4w	8w	12w	最終評価時
尿素窒素	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	14.5 ± 3.83	14.4 ± 3.74	14.4 ± 3.68	14.6 ± 3.78	14.8 ± 3.76	14.8 ± 3.85
		中央値	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
		(最小値, 最大値)	(7, 33)	(5, 30)	(5, 27)	(4, 33)	(5, 29)	(5, 33)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	14.7 ± 3.82	14.9 ± 3.91	15.0 ± 3.84	15.0 ± 4.04	14.9 ± 3.88	14.9 ± 3.84
		中央値	14.0	15.0	14.0	15.0	14.0	14.0
		(最小値, 最大値)	(7, 27)	(6, 30)	(7, 35)	(6, 32)	(7, 28)	(7, 28)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	14.7 ± 3.99	14.6 ± 3.84	14.6 ± 3.90	14.4 ± 3.99	14.6 ± 3.85	14.7 ± 3.85
		中央値	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
		(最小値, 最大値)	(5, 36)	(6, 28)	(5, 31)	(5, 33)	(5, 30)	(5, 30)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	14.5 ± 3.57	14.5 ± 3.46	13.9 ± 3.37	14.4 ± 3.33	14.6 ± 3.51	14.5 ± 3.51
		中央値	14.0	14.0	14.0	14.0	15.0	15.0
		(最小値, 最大値)	(8, 25)	(7, 27)	(7, 27)	(7, 27)	(6, 24)	(6, 24)
	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	14.6 ± 3.88	14.8 ± 3.89	14.5 ± 3.79	14.8 ± 3.96	14.8 ± 3.58	14.8 ± 3.64
		中央値	14.0	15.0	14.0	15.0	15.0	15.0
		(最小値, 最大値)	(6, 28)	(5, 29)	(6, 27)	(6, 28)	(7, 31)	(7, 31)
尿酸	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	4.59 ± 1.217	4.55 ± 1.193	4.56 ± 1.179	4.55 ± 1.209	4.56 ± 1.173	4.56 ± 1.163
		中央値	4.50	4.40	4.50	4.50	4.40	4.40
		(最小値, 最大値)	(1.5, 9.0)	(1.7, 10.4)	(1.4, 8.4)	(1.3, 9.1)	(1.4, 9.0)	(1.4, 9.0)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	4.57 ± 1.197	4.52 ± 1.167	4.58 ± 1.137	4.58 ± 1.136	4.56 ± 1.192	4.56 ± 1.180
		中央値	4.50	4.60	4.50	4.70	4.50	4.50
		(最小値, 最大値)	(1.8, 8.2)	(1.7, 8.3)	(2.2, 7.7)	(2.1, 8.1)	(2.2, 8.6)	(2.2, 8.6)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	4.58 ± 1.152	4.62 ± 1.178	4.62 ± 1.214	4.60 ± 1.123	4.61 ± 1.157	4.60 ± 1.149
		中央値	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50
		(最小値, 最大値)	(0.9, 8.5)	(1.0, 8.5)	(0.8, 9.1)	(0.9, 8.8)	(1.0, 8.6)	(1.0, 8.6)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	4.56 ± 1.155	4.57 ± 1.138	4.50 ± 1.100	4.55 ± 1.076	4.58 ± 1.171	4.57 ± 1.148
		中央値	4.30	4.40	4.35	4.50	4.40	4.45
		(最小値, 最大値)	(1.8, 10.0)	(2.2, 10.1)	(1.9, 8.4)	(1.8, 8.7)	(1.6, 8.5)	(1.6, 8.5)
	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	4.60 ± 1.102	4.69 ± 1.139	4.67 ± 1.091	4.72 ± 1.160	4.65 ± 1.137	4.64 ± 1.134
		中央値	4.50	4.60	4.60	4.60	4.50	4.50
		(最小値, 最大値)	(2.1, 8.3)	(2.1, 8.7)	(2.1, 9.0)	(2.1, 8.5)	(1.1, 8.4)	(1.1, 8.4)
総蛋白	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	7.00 ± 0.411	6.95 ± 0.394	7.00 ± 0.398	6.98 ± 0.370	6.92 ± 0.390	6.92 ± 0.394
		中央値	7.00	6.90	7.00	7.00	6.90	6.90
		(最小値, 最大値)	(5.3, 8.4)	(5.8, 8.2)	(5.7, 8.3)	(5.9, 8.0)	(5.3, 7.9)	(5.3, 8.0)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	7.07 ± 0.379	7.00 ± 0.385	7.06 ± 0.346	7.03 ± 0.369	6.97 ± 0.357	6.98 ± 0.358
		中央値	7.00	7.00	7.05	7.00	7.00	7.00
		(最小値, 最大値)	(6.0, 8.5)	(6.0, 8.4)	(6.1, 8.0)	(6.1, 8.5)	(5.8, 7.9)	(5.8, 7.9)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	7.00 ± 0.422	6.95 ± 0.413	7.01 ± 0.422	7.00 ± 0.411	6.96 ± 0.433	6.96 ± 0.435
		中央値	7.00	6.90	7.00	7.00	6.90	7.00
		(最小値, 最大値)	(5.7, 8.9)	(5.9, 8.6)	(6.0, 9.6)	(5.8, 8.6)	(5.8, 8.6)	(5.8, 8.6)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	7.07 ± 0.427	7.03 ± 0.381	7.08 ± 0.398	7.05 ± 0.405	6.99 ± 0.436	6.99 ± 0.435
		中央値	7.10	7.00	7.10	7.00	7.00	7.00
		(最小値, 最大値)	(6.0, 8.4)	(6.1, 8.5)	(6.0, 8.2)	(6.1, 8.6)	(6.0, 8.2)	(6.0, 8.2)
	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	6.94 ± 0.410	6.88 ± 0.407	6.96 ± 0.395	6.93 ± 0.369	6.87 ± 0.394	6.88 ± 0.394
		中央値	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90
		(最小値, 最大値)	(6.0, 8.1)	(5.8, 8.3)	(5.9, 8.1)	(6.0, 8.2)	(5.8, 8.3)	(5.8, 8.3)

2.7.4
臨床的安全性

項目			-2w	0w	4w	8w	12w	最終評価時
総コレステロール	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	206.1 ± 34.66 203.0 (121, 322)	204.0 ± 33.91 203.0 (108, 375)	207.4 ± 34.62 206.0 (123, 375)	208.5 ± 34.05 206.0 (122, 336)	207.7 ± 34.01 207.0 (122, 351)	207.3 ± 34.03 206.0 (122, 351)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	204.9 ± 33.40 203.0 (133, 300)	200.7 ± 33.02 201.5 (131, 291)	205.0 ± 31.97 205.0 (119, 313)	204.1 ± 32.34 203.5 (123, 299)	204.2 ± 33.94 204.0 (124, 302)	204.3 ± 34.07 204.0 (124, 302)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
アルブミン	プラセボ (045,048)	平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	205.4 ± 33.89 206.0 (104, 345)	203.7 ± 33.61 203.0 (102, 332)	205.8 ± 33.68 203.0 (107, 338)	206.2 ± 33.19 206.0 (125, 330)	205.6 ± 32.12 205.0 (114, 324)	206.1 ± 32.16 205.0 (114, 324)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	200.8 ± 32.52 202.5 (130, 321)	200.1 ± 32.28 201.0 (133, 336)	199.4 ± 30.52 199.0 (136, 312)	199.1 ± 32.02 198.0 (117, 320)	201.0 ± 28.63 200.0 (140, 316)	201.3 ± 28.37 200.0 (140, 316)
	トルテロジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	207.9 ± 33.20 207.0 (128, 341)	205.7 ± 31.89 206.0 (126, 329)	207.8 ± 31.74 205.0 (131, 318)	207.5 ± 32.21 206.0 (123, 328)	207.0 ± 33.07 204.0 (129, 347)	207.3 ± 32.78 205.0 (129, 347)
Na	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	4.23 ± 0.250 4.20 (2.8, 4.9)	4.20 ± 0.234 4.20 (3.2, 4.8)	4.24 ± 0.241 4.20 (3.3, 4.9)	4.25 ± 0.235 4.30 (3.4, 5.1)	4.22 ± 0.236 4.20 (3.4, 5.0)	4.22 ± 0.241 4.20 (3.4, 5.0)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	4.23 ± 0.234 4.20 (3.4, 4.8)	4.18 ± 0.241 4.20 (3.4, 4.9)	4.20 ± 0.227 4.20 (3.5, 4.9)	4.20 ± 0.236 4.20 (3.5, 4.9)	4.20 ± 0.234 4.20 (3.5, 4.8)	4.20 ± 0.234 4.20 (3.5, 4.8)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
Na	プラセボ (045,048)	平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	4.22 ± 0.241 4.20 (3.2, 5.0)	4.19 ± 0.235 4.20 (3.0, 5.1)	4.23 ± 0.250 4.20 (3.2, 5.9)	4.25 ± 0.242 4.30 (3.2, 5.0)	4.23 ± 0.248 4.20 (3.1, 5.1)	4.23 ± 0.248 4.20 (3.1, 5.1)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	4.20 ± 0.237 4.20 (3.6, 4.9)	4.16 ± 0.205 4.20 (3.6, 4.7)	4.18 ± 0.228 4.20 (3.5, 4.8)	4.17 ± 0.224 4.20 (3.3, 4.8)	4.17 ± 0.246 4.20 (3.4, 4.8)	4.17 ± 0.246 4.20 (3.4, 4.8)
	トルテロジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	4.22 ± 0.233 4.20 (3.6, 5.0)	4.18 ± 0.241 4.20 (3.5, 5.0)	4.24 ± 0.230 4.20 (3.7, 5.2)	4.25 ± 0.224 4.20 (3.6, 4.9)	4.23 ± 0.225 4.20 (3.6, 4.9)	4.23 ± 0.229 4.20 (3.6, 4.9)
Na	ミラベグロン 25mg (045)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	140.6 ± 1.83 141.0 (135, 146)	140.7 ± 1.90 141.0 (134, 147)	140.6 ± 1.84 141.0 (134, 146)	140.7 ± 1.94 141.0 (134, 147)	141.0 ± 1.94 141.0 (135, 147)	141.0 ± 1.94 141.0 (135, 147)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	141.2 ± 1.73 141.0 (136, 146)	141.1 ± 1.68 141.0 (137, 145)	141.2 ± 1.73 141.0 (136, 146)	141.3 ± 1.86 141.0 (135, 145)	141.6 ± 1.89 142.0 (137, 147)	141.5 ± 1.88 141.0 (137, 147)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	587	587	574	549	545	583
Na	プラセボ (045,048)	平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	140.8 ± 1.86 141.0 (131, 146)	140.7 ± 1.92 141.0 (134, 147)	140.6 ± 1.99 141.0 (129, 146)	140.8 ± 1.98 141.0 (134, 153)	141.2 ± 3.95 141.0 (134, 216)	141.1 ± 3.91 141.0 (129, 216)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	141.3 ± 1.89 141.0 (137, 147)	141.2 ± 1.78 141.0 (133, 146)	141.4 ± 1.98 141.0 (134, 147)	141.3 ± 1.76 141.0 (137, 146)	141.5 ± 2.12 141.0 (136, 148)	141.5 ± 2.11 141.0 (136, 148)
	トルテロジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	140.5 ± 1.77 141.0 (134, 146)	140.6 ± 1.77 141.0 (134, 146)	140.4 ± 1.79 141.0 (133, 145)	140.4 ± 1.74 140.0 (135, 146)	140.8 ± 1.96 141.0 (135, 147)	140.8 ± 1.96 141.0 (135, 147)

2.7.4
臨床的安全性

項目			-2w	0w	4w	8w	12w	最終評価時
K	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	4.13 ± 0.326	4.11 ± 0.319	4.15 ± 0.332	4.13 ± 0.352	4.09 ± 0.332	4.09 ± 0.330
		中央値 (最小値, 最大値)	4.10 (2.9, 5.3)	4.10 (3.2, 5.5)	4.10 (3.3, 5.7)	4.10 (3.1, 5.5)	4.10 (3.2, 5.7)	4.10 (3.2, 5.7)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	4.16 ± 0.314	4.10 ± 0.275	4.19 ± 0.342	4.15 ± 0.339	4.10 ± 0.326	4.10 ± 0.327
		中央値 (最小値, 最大値)	4.15 (3.5, 5.1)	4.10 (3.5, 5.1)	4.20 (3.5, 5.5)	4.10 (3.4, 5.2)	4.10 (3.2, 5.4)	4.10 (3.2, 5.4)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	4.14 ± 0.335	4.11 ± 0.330	4.16 ± 0.332	4.15 ± 0.326	4.12 ± 0.326	4.13 ± 0.333
		中央値 (最小値, 最大値)	4.10 (2.9, 5.8)	4.10 (2.5, 5.4)	4.10 (3.0, 5.6)	4.10 (3.1, 5.4)	4.10 (2.6, 5.4)	4.10 (2.6, 5.4)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	4.15 ± 0.370	4.13 ± 0.292	4.13 ± 0.301	4.16 ± 0.324	4.11 ± 0.323	4.12 ± 0.339
		中央値 (最小値, 最大値)	4.10 (3.2, 5.9)	4.10 (3.3, 4.9)	4.10 (3.5, 5.3)	4.10 (3.4, 5.6)	4.10 (3.1, 5.1)	4.10 (3.1, 5.6)
CI	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	584
		平均値±SD	103.8 ± 2.04	103.9 ± 1.98	103.9 ± 1.87	103.9 ± 1.94	103.9 ± 1.98	103.9 ± 1.98
		中央値 (最小値, 最大値)	104.0 (98, 111)	104.0 (96, 110)	104.0 (98, 109)	104.0 (98, 111)	104.0 (96, 109)	104.0 (96, 109)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	204	201	208
		平均値±SD	103.4 ± 1.96	103.3 ± 1.93	103.4 ± 1.86	103.5 ± 2.04	103.4 ± 2.19	103.4 ± 2.16
		中央値 (最小値, 最大値)	103.0 (98, 108)	103.0 (99, 108)	103.0 (98, 108)	103.5 (98, 108)	104.0 (97, 109)	104.0 (97, 109)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	583
		平均値±SD	103.9 ± 2.02	103.8 ± 1.98	103.8 ± 2.06	103.9 ± 1.96	103.7 ± 2.14	103.7 ± 2.23
		中央値 (最小値, 最大値)	104.0 (93, 110)	104.0 (90, 110)	104.0 (92, 110)	104.0 (97, 113)	104.0 (94, 113)	104.0 (92, 113)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	103.6 ± 1.78	103.5 ± 2.06	103.6 ± 2.18	103.6 ± 2.04	103.7 ± 2.27	103.6 ± 2.27
		中央値 (最小値, 最大値)	104.0 (98, 111)	103.5 (96, 112)	104.0 (97, 113)	103.0 (99, 112)	104.0 (98, 113)	104.0 (98, 113)
HbA1C	プラセボ (045,048)	例数	379	379	372	358	350	375
		平均値±SD	5.45 ± 0.506	5.42 ± 0.497	5.34 ± 0.509	5.38 ± 0.512	5.40 ± 0.501	5.40 ± 0.519
		中央値 (最小値, 最大値)	5.40 (4.2, 9.1)	5.40 (4.3, 9.0)	5.30 (3.5, 8.2)	5.30 (3.5, 8.5)	5.40 (4.1, 8.6)	5.30 (3.5, 8.6)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	—	—	—	—	—	—
		平均値±SD	—	—	—	—	—	—
		中央値 (最小値, 最大値)	—	—	—	—	—	—
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	379	379	372	353	351	376
		平均値±SD	5.44 ± 0.491	5.42 ± 0.496	5.34 ± 0.494	5.36 ± 0.505	5.37 ± 0.514	5.38 ± 0.518
		中央値 (最小値, 最大値)	5.40 (3.9, 7.8)	5.40 (3.8, 8.0)	5.30 (3.8, 7.9)	5.30 (3.6, 8.0)	5.30 (4.1, 8.0)	5.30 (4.1, 8.0)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	—	—	—	—	—	—
		平均値±SD	—	—	—	—	—	—
		中央値 (最小値, 最大値)	—	—	—	—	—	—
	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	5.51 ± 0.687	5.49 ± 0.694	5.41 ± 0.605	5.41 ± 0.572	5.43 ± 0.560	5.45 ± 0.662
		中央値 (最小値, 最大値)	5.40 (4.4, 11.7)	5.40 (4.3, 11.9)	5.30 (4.1, 9.4)	5.30 (4.2, 8.5)	5.40 (4.1, 8.3)	5.40 (4.1, 12.1)

2.7.4
臨床的安全性

項目			-2w	0w	4w	8w	12w	最終評価時
血糖	プラセボ (045,048)	例数	591	591	576	559	548	584
		平均値±SD	97.1 ± 20.89	99.0 ± 20.03	99.7 ± 22.24	100.0 ± 23.40	97.4 ± 20.83	97.8 ± 21.20
		中央値	94.0	95.0	95.0	94.0	94.0	94.0
		(最小値, 最大値)	(56, 385)	(57, 214)	(56, 263)	(57, 347)	(54, 259)	(54, 259)
		例数	210	210	206	204	201	208
	ミラベグロン 25mg (045)	平均値±SD	97.3 ± 26.50	99.3 ± 29.82	98.2 ± 27.61	99.3 ± 28.34	95.8 ± 27.51	95.9 ± 27.44
		中央値	90.0	91.0	91.0	92.0	90.0	90.0
		(最小値, 最大値)	(66, 266)	(62, 264)	(54, 262)	(53, 254)	(53, 306)	(53, 306)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	586	574	549	545	583
		平均値±SD	99.5 ± 21.85	101.0 ± 24.08	103.0 ± 28.12	100.7 ± 23.97	99.4 ± 22.25	99.8 ± 22.69
		中央値	94.0	95.0	95.0	95.0	94.0	94.0
		(最小値, 最大値)	(53, 259)	(56, 225)	(55, 310)	(62, 257)	(60, 263)	(60, 263)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	206
		平均値±SD	99.0 ± 26.76	100.1 ± 25.43	99.2 ± 26.74	99.9 ± 28.49	97.9 ± 24.61	97.8 ± 24.23
		中央値	91.0	93.0	91.5	91.0	91.0	91.0
		(最小値, 最大値)	(58, 250)	(60, 210)	(52, 272)	(59, 249)	(64, 215)	(64, 215)
	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	102.3 ± 24.60	105.0 ± 30.41	103.7 ± 25.88	103.6 ± 26.50	101.7 ± 24.30	101.8 ± 24.45
		中央値	96.0	97.0	98.0	97.0	96.0	96.0
		(最小値, 最大値)	(66, 335)	(54, 372)	(62, 312)	(53, 263)	(60, 258)	(60, 258)

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_07_001, 表 274_07_002, 表 274_07_003

表 2.7.4.7-15 長期投与試験 [CL-051] における臨床検査値の要約統計量

項目			0w	4w	8w	16w	28w	40w	52w	最終評価時
赤血球数	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD	417.7 ± 36.07	414.1 ± 37.17	416.0 ± 39.61	416.2 ± 37.66	410.4 ± 38.01	417.1 ± 41.67	415.8 ± 36.87	414.1 ± 36.41
		中央値 (最小値, 最大値)	415.0 (331, 514)	412.5 (338, 530)	411.0 (336, 530)	415.0 (325, 534)	409.0 (300, 501)	411.5 (320, 551)	412.5 (345, 522)	408.5 (345, 522)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
白血球数	ミラバグロン 50mg 維持例	平均値±SD	418.4 ± 34.95	409.5 ± 34.44	418.3 ± 35.65	417.0 ± 33.76	404.6 ± 35.01	416.3 ± 37.41	411.9 ± 35.36	412.2 ± 34.05
		中央値 (最小値, 最大値)	416.5 (341, 486)	405.5 (337, 485)	415.0 (334, 517)	414.0 (336, 490)	405.0 (339, 487)	413.5 (336, 506)	407.5 (344, 487)	407.5 (344, 487)
		例数	152	150	146	141	135	126	122	150
	ミラバグロン 100mg 増量例	平均値±SD	5713.2 ± 1443.90	5318.7 ± 1366.64	5526.0 ± 1542.28	5314.9 ± 1211.31	5185.2 ± 1176.42	5453.2 ± 1461.98	5248.4 ± 1294.12	5287.3 ± 1418.68
ヘモグロ ビン	ミラバグロン 50mg 維持例	中央値 (最小値, 最大値)	5500.0 (2600, 10000)	5300.0 (2500, 11000)	5500.0 (2300, 11900)	5300.0 (2200, 9400)	5100.0 (2700, 8300)	5250.0 (2700, 10800)	5200.0 (1800, 8900)	5100.0 (1800, 11900)
		例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD	5900.0 ± 1499.80	5618.0 ± 1368.25	5682.0 ± 1293.74	5249.0 ± 1055.37	5389.4 ± 1124.48	5488.6 ± 1364.88	5247.6 ± 1414.08	5238.0 ± 1331.55
	ミラバグロン 100mg 増量例	中央値 (最小値, 最大値)	5700.0 (3400, 11200)	5500.0 (3400, 8300)	5450.0 (3700, 8400)	5300.0 (3500, 7300)	5400.0 (2500, 8700)	5350.0 (2700, 8800)	5000.0 (2600, 8800)	5000.0 (2600, 8800)
ヘマトク リット	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD	13.10 ± 1.091	12.97 ± 1.129	12.98 ± 1.172	12.87 ± 1.159	12.80 ± 1.169	13.24 ± 1.144	13.18 ± 1.087	13.11 ± 1.107
		中央値 (最小値, 最大値)	12.90 (9.9, 16.1)	12.90 (10.0, 17.0)	12.90 (9.8, 17.1)	12.90 (9.9, 17.0)	12.90 (9.2, 16.5)	13.10 (9.8, 17.3)	13.10 (10.9, 16.3)	13.00 (9.5, 16.3)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
血小 板 数	ミラバグロン 50mg 維持例	平均値±SD	13.04 ± 1.230	12.78 ± 1.281	12.98 ± 1.341	12.80 ± 1.332	12.54 ± 1.291	13.13 ± 1.370	13.06 ± 1.338	13.06 ± 1.260
		中央値 (最小値, 最大値)	12.95 (10.0, 15.6)	12.80 (9.8, 15.9)	13.00 (10.1, 16.5)	12.90 (9.4, 16.0)	12.50 (9.0, 15.5)	13.05 (9.9, 16.9)	13.10 (9.5, 16.1)	13.10 (9.5, 16.1)
		例数	152	150	146	141	135	126	122	150
	ミラバグロン 100mg 増量例	平均値±SD	38.32 ± 3.110	37.98 ± 3.253	38.08 ± 3.351	38.05 ± 3.248	37.86 ± 3.332	38.75 ± 3.338	38.51 ± 3.105	38.40 ± 3.109
AST (GOT)	ミラバグロン 50mg 維持例	中央値 (最小値, 最大値)	37.95 (29.6, 46.8)	37.65 (29.9, 49.1)	37.80 (29.1, 49.8)	38.10 (29.5, 48.1)	38.00 (27.6, 47.5)	38.10 (29.3, 50.6)	38.25 (32.5, 47.9)	38.20 (29.5, 47.9)
		例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD	38.28 ± 3.293	37.44 ± 3.409	38.20 ± 3.547	38.04 ± 3.630	37.13 ± 3.512	38.49 ± 3.668	38.26 ± 3.709	38.30 ± 3.484
	ミラバグロン 100mg 増量例	中央値 (最小値, 最大値)	38.00 (31.0, 45.5)	37.40 (29.7, 45.4)	37.85 (30.4, 48.0)	38.00 (28.7, 46.3)	37.10 (28.1, 45.1)	38.45 (31.1, 48.2)	37.85 (29.4, 47.2)	37.90 (29.4, 47.2)
ALT (GPT)	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	151	150	146	141	134	126	121	150
		平均値±SD	24.81 ± 5.447	24.82 ± 5.316	24.59 ± 5.251	24.44 ± 4.933	23.11 ± 4.836	22.63 ± 4.576	22.65 ± 4.495	22.82 ± 4.624
		中央値 (最小値, 最大値)	24.40 (13.0, 58.8)	24.70 (12.7, 39.0)	24.25 (12.3, 36.8)	24.20 (12.1, 36.6)	22.55 (10.9, 35.4)	22.70 (11.9, 34.6)	22.20 (11.5, 33.3)	22.65 (11.5, 35.3)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
γ-GTP	ミラバグロン 50mg 維持例	平均値±SD	24.80 ± 6.080	24.56 ± 5.407	24.26 ± 5.627	24.71 ± 6.055	23.47 ± 5.367	22.90 ± 5.705	22.49 ± 5.581	22.48 ± 5.517
		中央値 (最小値, 最大値)	23.95 (14.0, 40.7)	23.30 (15.3, 39.4)	23.95 (13.2, 40.7)	23.80 (15.0, 41.3)	23.20 (14.2, 38.2)	22.70 (13.7, 35.3)	22.40 (12.0, 34.2)	21.95 (12.0, 34.2)
		例数	152	150	146	141	135	126	122	150
	ミラバグロン 100mg 増量例	平均値±SD	22.9 ± 6.25	23.9 ± 7.40	22.4 ± 5.50	22.4 ± 7.65	20.8 ± 5.60	22.5 ± 6.49	22.7 ± 6.04	22.3 ± 5.96
ミラバグロン 50mg 維持例	ミラバグロン 50mg 維持例	中央値 (最小値, 最大値)	22.0 (13, 49)	22.0 (12, 56)	22.0 (14, 45)	21.0 (13, 77)	20.0 (12, 55)	21.0 (13, 56)	22.0 (13, 48)	21.0 (13, 48)
		例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD	24.0 ± 8.72	22.8 ± 6.43	23.6 ± 6.59	22.7 ± 5.50	21.9 ± 6.08	23.5 ± 7.64	21.6 ± 4.22	21.6 ± 4.15
	ミラバグロン 100mg 増量例	中央値 (最小値, 最大値)	23.0 (15, 69)	21.0 (16, 54)	22.0 (15, 54)	22.0 (16, 48)	21.0 (14, 47)	22.5 (14, 57)	21.0 (15, 37)	21.0 (15, 37)
ミラバグロン 100mg 増量例	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD	19.9 ± 9.45	20.8 ± 11.56	19.7 ± 9.65	19.1 ± 11.10	17.5 ± 8.62	19.7 ± 9.35	19.6 ± 9.26	19.0 ± 8.99
		中央値 (最小値, 最大値)	17.0 (7, 72)	18.0 (8, 98)	17.0 (8, 72)	16.0 (6, 80)	15.0 (7, 70)	17.0 (9, 69)	17.0 (7, 70)	17.0 (7, 70)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
ミラバグロン 100mg 増量例	ミラバグロン 50mg 維持例	平均値±SD	20.2 ± 9.92	19.3 ± 7.52	20.5 ± 9.09	19.7 ± 7.16	17.9 ± 6.11	20.5 ± 8.89	17.5 ± 6.11	18.2 ± 6.16
		中央値 (最小値, 最大値)	17.0 (9, 63)	17.0 (10, 51)	19.0 (10, 57)	18.0 (10, 45)	17.0 (9, 41)	18.0 (10, 45)	15.5 (11, 43)	16.0 (11, 43)
		例数	152	150	146	141	135	126	122	150
	ミラバグロン 100mg 増量例	平均値±SD	24.1 ± 29.93	23.6 ± 26.50	22.2 ± 23.40	22.7 ± 26.96	21.4 ± 23.55	24.2 ± 29.92	23.7 ± 29.23	22.5 ± 26.71
ミラバグロン 100mg 増量例	ミラバグロン 50mg 維持例	中央値 (最小値, 最大値)	17.0 (6, 308)	16.0 (5, 250)	16.0 (6, 202)	16.0 (6, 254)	16.0 (5, 228)	17.0 (7, 257)	16.0 (7, 284)	16.0 (5, 284)
		例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD	23.3 ± 16.93	22.3 ± 14.85	22.0 ± 14.71	23.2 ± 17.90	23.0 ± 15.90	25.1 ± 20.09	21.2 ± 15.06	21.2 ± 14.19
	ミラバグロン 100mg 増量例	中央値 (最小値, 最大値)	18.0 (6, 86)	16.5 (6, 65)	17.5 (6, 73)	17.0 (5, 92)	17.0 (6, 89)	18.0 (5, 87)	16.0 (5, 86)	16.5 (5, 86)

2.7.4
臨床的安全性

項目			0w	4w	8w	16w	28w	40w	52w	最終評価時
ALP	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	223.0 ± 73.61 215.0 (62, 456)	218.4 ± 66.80 210.0 (75, 409)	219.8 ± 70.31 213.0 (71, 440)	215.9 ± 66.74 213.0 (80, 392)	211.9 ± 68.57 204.0 (80, 396)	222.6 ± 73.29 214.5 (82, 488)	221.6 ± 70.39 216.5 (68, 407)	218.6 ± 66.15 212.5 (68, 407)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	210.5 ± 82.57 185.0 (75, 471)	208.0 ± 83.27 189.0 (70, 435)	205.7 ± 76.76 186.0 (78, 460)	209.0 ± 83.16 189.0 (71, 434)	202.5 ± 79.26 180.0 (53, 410)	204.5 ± 67.26 200.0 (82, 335)	197.2 ± 71.35 182.0 (69, 369)	204.0 ± 72.24 190.0 (69, 369)
クレアチ ンキナー ゼ	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	103.2 ± 48.74 93.0 (39, 286)	101.2 ± 46.54 86.0 (28, 293)	105.4 ± 55.96 88.0 (33, 402)	111.3 ± 62.92 97.0 (42, 570)	100.9 ± 46.82 89.0 (33, 320)	108.6 ± 54.90 94.0 (34, 335)	105.2 ± 48.44 91.5 (37, 314)	103.8 ± 47.98 91.0 (33, 314)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	114.6 ± 111.62 88.0 (43, 811)	98.5 ± 34.45 92.5 (49, 193)	118.2 ± 82.02 94.0 (54, 546)	107.4 ± 53.57 98.0 (47, 309)	120.6 ± 92.14 100.0 (49, 651)	123.1 ± 87.60 99.0 (40, 539)	106.3 ± 49.19 91.5 (41, 306)	103.8 ± 47.58 91.5 (41, 306)
クレアチ ニン	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	0.627 ± 0.1314 0.610 (0.42, 1.27)	0.627 ± 0.1324 0.600 (0.41, 1.17)	0.630 ± 0.1417 0.610 (0.40, 1.14)	0.630 ± 0.1350 0.610 (0.41, 1.21)	0.654 ± 0.1402 0.640 (0.45, 1.32)	0.640 ± 0.1271 0.620 (0.43, 1.19)	0.638 ± 0.1338 0.610 (0.43, 1.23)	0.636 ± 0.1334 0.610 (0.43, 1.23)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	0.655 ± 0.1647 0.610 (0.40, 1.18)	0.637 ± 0.1539 0.620 (0.41, 1.18)	0.646 ± 0.1532 0.630 (0.39, 1.13)	0.655 ± 0.1578 0.620 (0.41, 1.21)	0.672 ± 0.1672 0.650 (0.40, 1.31)	0.662 ± 0.1733 0.620 (0.39, 1.26)	0.663 ± 0.1701 0.635 (0.37, 1.19)	0.657 ± 0.1602 0.625 (0.37, 1.19)
総ビリル ビン	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	0.56 ± 0.188 0.50 (0.2, 1.4)	0.57 ± 0.204 0.50 (0.2, 1.3)	0.58 ± 0.203 0.50 (0.2, 1.3)	0.59 ± 0.218 0.50 (0.2, 1.5)	0.61 ± 0.214 0.60 (0.2, 1.7)	0.62 ± 0.201 0.60 (0.3, 1.4)	0.57 ± 0.227 0.50 (0.2, 1.6)	0.57 ± 0.217 0.50 (0.2, 1.6)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	0.57 ± 0.180 0.55 (0.3, 1.1)	0.51 ± 0.143 0.50 (0.3, 0.9)	0.58 ± 0.167 0.60 (0.3, 0.9)	0.54 ± 0.151 0.50 (0.3, 0.9)	0.58 ± 0.177 0.60 (0.3, 1.2)	0.58 ± 0.189 0.60 (0.3, 1.2)	0.55 ± 0.173 0.50 (0.2, 0.9)	0.55 ± 0.169 0.50 (0.2, 0.9)
尿素窒素	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	14.5 ± 4.07 14.0 (7, 33)	14.1 ± 3.87 14.0 (7, 31)	14.3 ± 3.58 14.0 (8, 24)	14.3 ± 3.78 14.0 (8, 26)	14.5 ± 4.10 14.0 (7, 29)	14.0 ± 3.79 13.0 (7, 28)	14.3 ± 4.01 14.0 (7, 29)	14.6 ± 4.25 14.0 (7, 31)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	14.4 ± 3.70 14.0 (9, 26)	13.8 ± 3.32 13.0 (9, 23)	14.7 ± 3.63 14.5 (7, 22)	14.2 ± 3.18 14.0 (9, 20)	14.4 ± 3.51 14.0 (8, 23)	14.3 ± 3.64 14.0 (7, 24)	14.5 ± 3.42 13.5 (9, 23)	14.3 ± 3.47 13.0 (9, 23)
尿酸	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	4.67 ± 1.210 4.55 (0.7, 9.2)	4.69 ± 1.167 4.60 (1.0, 8.4)	4.64 ± 1.263 4.50 (1.3, 8.8)	4.68 ± 1.266 4.50 (0.8, 9.1)	4.82 ± 1.138 4.70 (2.5, 8.3)	4.73 ± 1.181 4.55 (2.2, 8.9)	4.73 ± 1.230 4.60 (2.2, 9.7)	4.67 ± 1.234 4.55 (0.8, 9.7)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	4.64 ± 1.315 4.50 (2.3, 8.0)	4.46 ± 1.253 4.25 (2.2, 8.3)	4.50 ± 1.253 4.20 (2.3, 7.5)	4.51 ± 1.236 4.40 (2.2, 7.5)	4.66 ± 1.527 4.30 (2.5, 9.7)	4.59 ± 1.453 4.45 (2.1, 8.4)	4.53 ± 1.380 4.35 (1.9, 7.7)	4.41 ± 1.384 4.30 (1.9, 7.7)
総蛋白	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	7.09 ± 0.431 7.10 (6.1, 8.6)	7.00 ± 0.397 7.00 (6.1, 8.1)	7.00 ± 0.390 7.00 (6.1, 8.1)	6.96 ± 0.346 7.00 (6.0, 8.1)	6.88 ± 0.339 6.90 (5.9, 7.6)	6.98 ± 0.371 7.00 (6.1, 7.9)	6.92 ± 0.363 6.90 (6.0, 7.8)	6.90 ± 0.363 6.90 (6.0, 7.8)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	7.04 ± 0.378 7.10 (6.2, 7.8)	6.91 ± 0.298 6.90 (6.3, 7.6)	7.00 ± 0.352 7.00 (6.1, 7.7)	6.95 ± 0.348 6.90 (6.2, 7.6)	6.79 ± 0.364 6.80 (6.0, 7.9)	7.00 ± 0.369 6.95 (6.3, 7.9)	6.83 ± 0.408 6.80 (6.1, 7.8)	6.84 ± 0.420 6.80 (6.1, 7.9)
総コレス テロール	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	208.7 ± 34.26 203.0 (134, 299)	205.0 ± 33.69 202.0 (125, 293)	205.1 ± 34.32 204.0 (128, 302)	204.7 ± 33.13 204.0 (111, 292)	199.1 ± 33.64 201.0 (126, 288)	208.2 ± 35.02 207.0 (141, 332)	207.1 ± 35.01 206.0 (121, 338)	205.3 ± 34.17 202.0 (121, 338)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	199.1 ± 30.97 199.0 (135, 259)	194.8 ± 30.77 195.5 (136, 260)	200.3 ± 34.33 208.0 (124, 258)	198.2 ± 31.80 199.0 (136, 258)	192.9 ± 32.44 194.0 (118, 274)	203.5 ± 34.35 201.5 (129, 271)	196.7 ± 32.59 196.0 (142, 263)	196.0 ± 31.62 196.0 (142, 263)

2.7.4
臨床的安全性

項目			0w	4w	8w	16w	28w	40w	52w	最終評価時
アルブミン	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD	4.30 ± 0.246	4.26 ± 0.241	4.27 ± 0.246	4.21 ± 0.212	4.18 ± 0.230	4.25 ± 0.239	4.26 ± 0.221	4.22 ± 0.239
		中央値 (最小値, 最大値)	4.30 (3.8, 4.9)	4.30 (3.7, 4.9)	4.30 (3.7, 5.0)	4.20 (3.6, 4.6)	4.20 (3.5, 4.8)	4.25 (3.6, 4.8)	4.30 (3.8, 4.8)	4.20 (3.7, 4.8)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD	4.28 ± 0.266	4.23 ± 0.236	4.32 ± 0.283	4.20 ± 0.269	4.12 ± 0.236	4.23 ± 0.263	4.20 ± 0.289	4.20 ± 0.286
		中央値 (最小値, 最大値)	4.25 (3.5, 4.9)	4.20 (3.8, 4.9)	4.30 (3.8, 5.2)	4.10 (3.7, 4.9)	4.10 (3.6, 4.8)	4.20 (3.8, 4.9)	4.20 (3.6, 4.9)	4.20 (3.6, 4.9)
Na	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD	140.4 ± 2.04	140.5 ± 1.72	140.6 ± 1.77	140.1 ± 1.66	140.8 ± 1.74	140.7 ± 1.61	140.8 ± 1.82	140.5 ± 1.92
		中央値 (最小値, 最大値)	140.0 (136, 153)	140.0 (135, 145)	140.5 (134, 145)	140.0 (136, 144)	141.0 (137, 145)	141.0 (136, 146)	140.0 (136, 146)	140.0 (134, 146)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD	139.9 ± 1.79	140.2 ± 1.95	139.9 ± 1.84	140.0 ± 1.91	140.4 ± 1.80	139.9 ± 1.80	140.5 ± 1.97	140.6 ± 1.92
		中央値 (最小値, 最大値)	140.0 (137, 144)	140.0 (136, 145)	140.0 (136, 144)	140.0 (136, 145)	140.0 (136, 144)	140.0 (136, 144)	140.0 (136, 144)	141.0 (136, 144)
K	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD	4.14 ± 0.363	4.16 ± 0.313	4.15 ± 0.293	4.13 ± 0.260	4.07 ± 0.271	4.11 ± 0.331	4.10 ± 0.358	4.11 ± 0.350
		中央値 (最小値, 最大値)	4.10 (3.4, 5.4)	4.10 (3.3, 5.1)	4.10 (2.9, 4.9)	4.10 (3.1, 4.8)	4.10 (3.3, 5.2)	4.10 (2.8, 5.2)	4.05 (3.5, 5.4)	4.10 (3.5, 5.4)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD	4.20 ± 0.373	4.20 ± 0.364	4.29 ± 0.374	4.26 ± 0.411	4.13 ± 0.347	4.27 ± 0.465	4.17 ± 0.371	4.17 ± 0.366
		中央値 (最小値, 最大値)	4.20 (3.5, 5.3)	4.20 (3.6, 5.3)	4.25 (3.3, 5.4)	4.20 (3.6, 5.4)	4.10 (3.4, 5.3)	4.15 (3.5, 5.6)	4.10 (3.6, 5.2)	4.10 (3.6, 5.2)
Cl	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD	103.3 ± 1.90	103.7 ± 1.86	103.8 ± 1.97	104.0 ± 1.64	104.4 ± 1.75	104.0 ± 1.76	103.6 ± 1.92	103.6 ± 1.90
		中央値 (最小値, 最大値)	103.0 (97, 108)	104.0 (98, 109)	104.0 (99, 109)	104.0 (100, 109)	104.0 (100, 108)	104.0 (100, 108)	104.0 (98, 108)	104.0 (98, 108)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD	103.4 ± 1.90	104.1 ± 1.76	103.7 ± 2.00	104.2 ± 2.02	104.4 ± 1.65	103.8 ± 2.20	104.0 ± 2.00	104.1 ± 1.93
		中央値 (最小値, 最大値)	103.0 (99, 108)	104.0 (100, 108)	104.0 (100, 107)	104.0 (100, 109)	104.0 (100, 108)	103.5 (98, 109)	104.0 (100, 109)	104.0 (100, 109)
HbA1C	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD	5.47 ± 0.512	5.49 ± 0.554	5.51 ± 0.598	5.52 ± 0.676	5.46 ± 0.432	5.35 ± 0.440	5.47 ± 0.458	5.53 ± 0.698
		中央値 (最小値, 最大値)	5.40 (4.7, 8.7)	5.40 (4.6, 8.8)	5.40 (4.3, 9.4)	5.40 (4.6, 10.8)	5.30 (4.5, 7.0)	5.30 (4.3, 6.8)	5.40 (4.6, 7.0)	5.40 (4.6, 11.6)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD	5.36 ± 0.541	5.35 ± 0.540	5.35 ± 0.564	5.39 ± 0.540	5.35 ± 0.565	5.25 ± 0.498	5.30 ± 0.481	5.32 ± 0.470
		中央値 (最小値, 最大値)	5.40 (3.5, 7.0)	5.40 (3.7, 6.9)	5.30 (3.5, 7.1)	5.40 (3.5, 6.8)	5.40 (3.7, 7.0)	5.25 (3.5, 6.5)	5.30 (3.8, 6.9)	5.30 (3.8, 6.9)
血糖	ミラバグロン 50mg 維持例	例数	152	150	146	141	135	126	122	150
		平均値±SD	101.1 ± 22.33	103.0 ± 27.68	104.9 ± 29.43	101.8 ± 22.43	101.1 ± 23.15	98.3 ± 16.79	98.8 ± 16.78	100.0 ± 25.04
		中央値 (最小値, 最大値)	97.0 (59, 241)	98.5 (75, 331)	98.0 (73, 284)	96.0 (71, 259)	96.0 (57, 227)	95.0 (62, 189)	97.0 (62, 207)	97.0 (62, 331)
	ミラバグロン 100mg 増量例	例数	50	50	50	49	47	44	42	50
		平均値±SD	100.8 ± 26.74	103.3 ± 24.58	99.3 ± 20.71	102.4 ± 25.66	101.5 ± 23.57	100.8 ± 16.63	98.1 ± 19.37	99.9 ± 19.12
		中央値 (最小値, 最大値)	97.0 (62, 242)	95.5 (79, 188)	94.0 (75, 184)	95.0 (73, 213)	93.0 (75, 195)	99.0 (73, 138)	92.0 (70, 160)	94.0 (70, 160)

例数（発現率）

Source : CL-051 総括報告書, 表 12.5.2.2.1.1, 表 12.5.2.2.1.2, 表 12.5.2.2.1.3

表 2.7.4.7-16 比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるバイタルサインの要約統計量 (医療
機関測定)

項目			-2w	0w	4w	8w	12w	最終評価時
収縮期血圧	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	587
		平均値±SD	124.5 ± 18.93	122.4 ± 18.76	120.4 ± 18.20	120.9 ± 18.34	121.2 ± 18.27	121.5 ± 18.37
		中央値 (最小値, 最大値)	124.0 (80, 176)	121.0 (75, 174)	119.0 (76, 177)	120.0 (75, 213)	120.0 (69, 181)	120.0 (69, 181)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	205	201	210
		平均値±SD	124.0 ± 18.46	120.7 ± 18.46	119.1 ± 16.97	120.0 ± 18.55	121.3 ± 18.01	121.6 ± 18.32
		中央値 (最小値, 最大値)	122.0 (73, 168)	120.0 (80, 174)	118.0 (76, 190)	118.0 (75, 196)	120.0 (80, 178)	122.0 (80, 180)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	584
		平均値±SD	123.4 ± 18.93	121.3 ± 18.50	121.7 ± 17.83	120.5 ± 18.27	121.0 ± 17.71	121.5 ± 18.24
		中央値 (最小値, 最大値)	124.0 (79, 178)	120.0 (82, 173)	120.5 (80, 196)	119.0 (81, 178)	120.0 (78, 191)	120.0 (78, 196)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	208
		平均値±SD	124.3 ± 20.42	121.6 ± 18.66	123.0 ± 18.54	119.9 ± 18.18	122.0 ± 18.71	122.0 ± 18.73
		中央値 (最小値, 最大値)	122.5 (86, 176)	120.0 (80, 178)	121.5 (80, 174)	119.0 (80, 178)	120.0 (84, 180)	120.0 (84, 180)
	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	125.3 ± 19.27	123.4 ± 18.44	121.3 ± 18.00	121.9 ± 17.87	122.3 ± 17.26	122.9 ± 17.53
		中央値 (最小値, 最大値)	125.0 (73, 178)	124.0 (80, 177)	121.0 (80, 175)	122.0 (73, 173)	123.0 (78, 174)	123.0 (78, 174)
拡張期血圧	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	587
		平均値±SD	74.7 ± 11.72	73.4 ± 11.66	73.0 ± 11.58	72.7 ± 11.14	73.0 ± 11.20	72.9 ± 11.24
		中央値 (最小値, 最大値)	75.0 (40, 107)	72.0 (42, 106)	73.0 (39, 110)	72.0 (41, 105)	74.0 (35, 105)	74.0 (35, 105)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	205	201	210
		平均値±SD	75.1 ± 12.04	72.9 ± 11.31	72.4 ± 11.19	72.6 ± 11.29	73.4 ± 10.81	73.7 ± 10.90
		中央値 (最小値, 最大値)	76.0 (43, 101)	72.0 (50, 107)	72.0 (39, 100)	72.0 (40, 106)	72.0 (48, 100)	73.0 (48, 100)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	584
		平均値±SD	74.4 ± 11.48	72.8 ± 11.58	74.0 ± 11.09	73.8 ± 11.48	73.2 ± 11.39	73.3 ± 11.49
		中央値 (最小値, 最大値)	74.0 (44, 108)	72.0 (40, 108)	73.5 (40, 118)	74.0 (40, 118)	72.0 (35, 135)	72.0 (35, 135)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	208
		平均値±SD	74.1 ± 11.88	73.0 ± 11.19	73.8 ± 10.87	72.9 ± 11.23	73.6 ± 10.71	73.7 ± 10.74
		中央値 (最小値, 最大値)	73.0 (50, 108)	72.0 (49, 108)	74.0 (40, 106)	72.0 (50, 108)	74.0 (47, 108)	74.0 (47, 108)
	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	74.6 ± 12.04	73.6 ± 10.71	74.3 ± 11.96	74.6 ± 11.50	74.0 ± 11.10	74.0 ± 11.08
		中央値 (最小値, 最大値)	74.0 (44, 109)	72.0 (44, 105)	74.0 (40, 114)	75.0 (43, 112)	74.0 (48, 108)	74.0 (48, 108)
脈拍数	プラセボ (045,048)	例数	591	591	577	559	548	587
		平均値±SD	70.9 ± 9.39	72.2 ± 9.27	73.0 ± 9.87	72.7 ± 9.20	72.6 ± 9.66	72.8 ± 9.92
		中央値 (最小値, 最大値)	71.0 (50, 103)	72.0 (50, 100)	72.0 (42, 120)	72.0 (51, 109)	72.0 (42, 103)	72.0 (42, 104)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	210	210	206	205	201	210
		平均値±SD	69.8 ± 9.71	70.6 ± 9.17	74.0 ± 9.72	74.3 ± 10.32	72.4 ± 9.94	72.5 ± 10.01
		中央値 (最小値, 最大値)	68.0 (50, 95)	72.0 (50, 98)	73.0 (53, 111)	72.0 (54, 111)	72.0 (50, 98)	72.0 (50, 100)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	587	587	574	549	545	584
		平均値±SD	70.3 ± 9.46	72.1 ± 10.01	75.2 ± 10.01	75.8 ± 9.94	74.3 ± 9.99	74.3 ± 10.22
		中央値 (最小値, 最大値)	70.0 (50, 106)	72.0 (50, 102)	74.0 (44, 118)	75.0 (42, 109)	73.0 (42, 109)	73.0 (42, 118)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	208	208	204	201	197	208
		平均値±SD	70.1 ± 9.38	72.0 ± 9.64	76.5 ± 10.02	76.4 ± 10.01	75.6 ± 10.98	75.6 ± 11.03
		中央値 (最小値, 最大値)	69.0 (50, 100)	72.0 (50, 102)	75.0 (50, 109)	76.0 (42, 112)	75.0 (50, 111)	75.0 (50, 111)
	トルテロ ジン (048)	例数	375	375	369	361	355	371
		平均値±SD	69.5 ± 8.84	71.6 ± 8.85	75.0 ± 9.75	75.6 ± 9.46	73.9 ± 9.65	73.9 ± 9.57
		中央値 (最小値, 最大値)	69.0 (52, 109)	71.0 (52, 100)	73.0 (50, 111)	75.0 (50, 108)	73.0 (50, 112)	73.0 (50, 112)

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 274_08_006

表 2.7.4.7-17 比較対照試験 [CL-045, CL-048] におけるバイタルサインの要約統計量 (被験者測定)

項目			0w	4w	8w	12w	最終評価時
収縮期 血圧・ 起床時	プラセボ (045,048)	例数	586	564	553	546	577
		平均値±SD	125.89 ± 18.476	125.70 ± 18.148	126.59 ± 18.050	127.07 ± 17.820	127.24 ± 17.744
		中央値 (最小値, 最大値)	125.67 (82.0, 177.3)	125.67 (86.0, 195.7)	125.33 (85.5, 177.7)	128.00 (86.0, 205.3)	128.00 (86.0, 205.3)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	207	203	202	196	203
		平均値±SD	123.40 ± 17.595	123.69 ± 17.407	123.93 ± 17.254	123.99 ± 18.279	123.91 ± 18.136
		中央値 (最小値, 最大値)	121.67 (83.3, 169.7)	123.00 (83.0, 168.0)	122.83 (91.0, 169.0)	121.00 (83.3, 178.3)	121.00 (83.3, 178.3)
収縮期 血圧・ 起床時	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	585	565	544	540	573
		平均値±SD	125.35 ± 18.328	125.52 ± 18.091	126.42 ± 17.244	126.84 ± 17.703	127.17 ± 18.576
		中央値 (最小値, 最大値)	124.50 (80.0, 186.7)	124.67 (77.0, 186.7)	126.33 (73.0, 179.0)	127.00 (81.0, 177.3)	127.00 (81.0, 210.0)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	205	199	196	192	203
		平均値±SD	125.30 ± 17.590	126.18 ± 18.780	126.53 ± 17.477	127.11 ± 17.930	127.22 ± 18.155
		中央値 (最小値, 最大値)	124.67 (91.0, 173.7)	124.67 (88.0, 190.0)	124.75 (90.3, 182.0)	125.33 (89.3, 166.3)	125.00 (89.3, 190.0)
収縮期 血圧・ 起床時	トルテロ ジン (048)	例数	375	365	360	354	367
		平均値±SD	125.86 ± 17.762	126.43 ± 18.269	127.73 ± 17.007	127.14 ± 17.539	127.34 ± 17.703
		中央値 (最小値, 最大値)	125.00 (81.3, 179.0)	125.33 (81.5, 176.0)	127.17 (89.7, 172.3)	128.00 (86.3, 174.0)	128.50 (86.3, 174.0)
拡張期 血圧・ 起床時	プラセボ (045,048)	例数	586	564	553	546	577
		平均値±SD	77.18 ± 11.428	76.67 ± 11.031	77.17 ± 10.806	77.57 ± 10.909	77.60 ± 10.933
		中央値 (最小値, 最大値)	77.33 (44.0, 113.7)	77.00 (46.0, 133.7)	77.33 (46.3, 110.7)	77.67 (49.0, 121.7)	77.67 (49.0, 121.7)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	207	203	202	196	203
		平均値±SD	76.05 ± 11.013	76.36 ± 10.380	76.16 ± 10.501	76.21 ± 10.814	76.20 ± 10.741
		中央値 (最小値, 最大値)	77.00 (49.3, 111.0)	76.67 (47.3, 103.0)	75.50 (53.0, 108.3)	76.67 (47.0, 106.5)	76.67 (47.0, 106.5)
拡張期 血圧・ 起床時	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	585	565	544	540	573
		平均値±SD	76.90 ± 11.519	77.28 ± 10.964	77.89 ± 10.766	77.96 ± 11.056	78.14 ± 11.257
		中央値 (最小値, 最大値)	76.67 (43.7, 117.0)	77.00 (47.0, 128.0)	78.17 (43.5, 114.7)	78.67 (50.0, 106.7)	78.67 (49.0, 106.7)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	205	199	196	192	203
		平均値±SD	77.08 ± 10.946	77.62 ± 10.946	77.82 ± 10.598	78.06 ± 10.744	78.14 ± 10.740
		中央値 (最小値, 最大値)	76.00 (50.7, 104.7)	77.00 (49.3, 106.3)	77.33 (51.7, 109.3)	77.17 (57.7, 107.7)	77.00 (57.7, 107.7)
拡張期 血圧・ 起床時	トルテロ ジン (048)	例数	375	365	360	354	367
		平均値±SD	76.61 ± 11.278	77.65 ± 11.737	78.37 ± 10.600	77.61 ± 10.761	77.56 ± 10.690
		中央値 (最小値, 最大値)	76.67 (46.3, 121.7)	77.33 (46.3, 126.3)	78.33 (50.7, 116.0)	77.67 (49.0, 107.7)	77.67 (49.0, 107.7)
脈拍数・ 起床時	プラセボ (045,048)	例数	586	564	553	546	577
		平均値±SD	70.12 ± 8.988	70.21 ± 9.184	70.33 ± 8.690	70.40 ± 9.098	70.57 ± 9.050
		中央値 (最小値, 最大値)	69.67 (44.3, 103.0)	69.67 (48.0, 99.7)	70.33 (48.7, 107.0)	70.00 (48.3, 100.7)	70.33 (48.3, 100.7)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	207	203	202	196	203
		平均値±SD	70.11 ± 9.117	71.29 ± 9.093	71.17 ± 9.239	71.15 ± 9.700	71.15 ± 9.697
		中央値 (最小値, 最大値)	70.00 (48.5, 105.0)	70.67 (49.0, 99.7)	69.67 (47.7, 99.7)	70.83 (50.7, 102.7)	70.67 (50.7, 102.7)
脈拍数・ 起床時	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	584	565	544	540	573
		平均値±SD	69.40 ± 8.399	71.62 ± 8.480	71.58 ± 8.387	72.12 ± 8.265	72.15 ± 8.216
		中央値 (最小値, 最大値)	69.33 (44.0, 98.7)	71.33 (44.3, 106.0)	71.17 (46.0, 99.3)	72.00 (46.7, 96.7)	72.00 (46.7, 96.7)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	205	199	196	192	203
		平均値±SD	69.79 ± 8.495	74.18 ± 9.109	73.65 ± 8.178	73.57 ± 8.559	73.66 ± 8.707
		中央値 (最小値, 最大値)	69.00 (48.7, 95.0)	73.33 (51.3, 98.0)	73.33 (51.0, 93.0)	73.00 (48.7, 95.0)	73.00 (48.7, 95.0)
脈拍数・ 起床時	トルテロ ジン (048)	例数	375	365	360	354	367
		平均値±SD	68.90 ± 8.378	70.68 ± 8.690	70.79 ± 8.279	70.98 ± 8.866	70.83 ± 8.849
		中央値 (最小値, 最大値)	68.67 (44.0, 94.3)	70.67 (48.0, 106.0)	70.33 (44.0, 95.0)	70.67 (44.3, 99.0)	70.33 (44.3, 99.0)

2.7.4
臨床的安全性

項目			0w	4w	8w	12w	最終評価時
収縮期 血圧・ 6 時間後	プラセボ (045,048)	例数	584	565	553	542	574
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	124.05 ± 15.345 123.67 (86.7, 178.5)	124.22 ± 15.199 124.00 (86.5, 171.0)	125.35 ± 14.948 125.33 (84.3, 168.5)	125.23 ± 15.596 124.67 (89.0, 185.0)	125.42 ± 15.566 125.00 (89.0, 185.0)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	207	205	202	199	208
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	123.93 ± 15.455 122.33 (94.3, 185.5)	124.11 ± 14.778 123.33 (95.3, 177.5)	124.34 ± 14.273 124.17 (90.7, 157.3)	124.77 ± 14.086 123.67 (96.3, 159.0)	125.20 ± 14.595 124.00 (96.3, 177.5)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	585	569	548	542	575
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	124.19 ± 15.835 123.67 (84.5, 182.0)	124.82 ± 15.191 125.00 (83.7, 172.0)	125.30 ± 14.794 125.00 (79.0, 169.0)	125.06 ± 14.112 124.67 (84.0, 181.0)	125.21 ± 14.714 124.67 (83.7, 181.0)
拡張期 血圧・ 6 時間後	ミラベグロン 100mg (045)	例数	207	202	199	196	207
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	124.47 ± 17.292 123.00 (85.3, 167.0)	126.28 ± 16.411 125.17 (87.3, 173.0)	126.09 ± 15.680 123.67 (93.3, 168.0)	126.66 ± 15.752 125.58 (88.3, 174.7)	126.90 ± 15.842 125.67 (88.3, 174.7)
	トルテロ ジン (048)	例数	370	366	358	354	366
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	123.71 ± 15.639 123.33 (87.3, 170.0)	124.98 ± 16.064 124.00 (81.7, 178.0)	125.93 ± 14.976 125.42 (84.7, 170.7)	125.45 ± 14.889 125.33 (87.7, 163.7)	125.65 ± 14.973 125.33 (87.7, 163.7)
	プラセボ (045,048)	例数	584	565	553	542	574
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	75.03 ± 9.758 74.33 (49.0, 106.0)	75.29 ± 9.723 75.33 (49.7, 103.7)	75.53 ± 9.626 75.00 (49.0, 102.7)	75.75 ± 10.012 75.67 (50.0, 117.3)	75.83 ± 10.023 75.67 (50.0, 117.3)
脈拍数・ 6 時間後	ミラベグロン 25mg (045)	例数	207	205	202	199	208
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	76.37 ± 10.096 75.67 (53.7, 104.3)	75.55 ± 8.734 75.67 (52.0, 95.7)	75.89 ± 9.173 75.67 (53.0, 103.0)	76.38 ± 9.660 76.67 (52.0, 102.0)	76.50 ± 9.723 76.83 (52.0, 102.0)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	585	569	548	542	575
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	75.38 ± 10.087 75.67 (46.0, 105.3)	76.27 ± 9.901 76.00 (53.0, 112.0)	76.55 ± 9.817 76.33 (44.5, 103.3)	76.40 ± 9.145 76.33 (52.0, 105.0)	76.51 ± 9.291 76.33 (52.0, 105.0)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	207	202	199	196	207
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	75.27 ± 10.756 74.67 (48.5, 112.5)	76.84 ± 9.273 76.50 (49.0, 107.0)	76.48 ± 9.732 75.00 (52.7, 105.0)	77.16 ± 9.908 75.67 (54.3, 100.0)	77.42 ± 10.097 75.67 (54.3, 107.0)
脈拍数・ 6 時間後	トルテロ ジン (048)	例数	370	366	358	354	366
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	74.79 ± 10.313 74.33 (47.3, 118.7)	76.66 ± 10.296 75.67 (43.3, 118.7)	77.54 ± 10.625 77.33 (46.7, 116.0)	77.03 ± 9.848 76.83 (48.0, 114.3)	77.04 ± 9.744 76.67 (48.0, 114.3)
	プラセボ (045,048)	例数	584	565	553	542	574
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	75.07 ± 9.471 74.42 (47.3, 111.0)	74.77 ± 9.446 74.33 (51.0, 113.0)	74.26 ± 9.378 74.00 (50.3, 108.5)	74.17 ± 9.158 73.00 (52.3, 110.7)	74.36 ± 9.181 73.00 (52.3, 110.7)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	207	205	202	199	208
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	74.76 ± 9.525 74.67 (52.0, 101.0)	75.16 ± 9.198 74.00 (51.7, 105.3)	75.16 ± 9.694 74.00 (49.3, 108.7)	75.28 ± 9.938 74.00 (51.7, 107.7)	75.29 ± 9.869 74.17 (51.7, 107.7)
脈拍数・ 6 時間後	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	584	569	548	542	575
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	74.61 ± 9.065 74.17 (48.7, 109.0)	76.40 ± 9.486 76.00 (50.3, 106.5)	75.94 ± 8.658 75.33 (47.7, 99.3)	76.02 ± 8.380 75.67 (47.7, 109.7)	76.09 ± 8.561 75.67 (47.7, 109.7)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	207	202	199	196	207
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	74.91 ± 9.651 73.67 (50.7, 109.0)	78.99 ± 9.113 79.00 (51.3, 106.0)	78.36 ± 9.735 78.00 (49.7, 108.0)	77.97 ± 8.851 78.00 (51.3, 106.7)	78.14 ± 9.007 78.00 (51.3, 106.7)
	トルテロ ジン (048)	例数	370	366	358	354	366
		平均値±SD 中央値 (最小値, 最大値)	74.09 ± 8.773 73.67 (51.0, 102.0)	77.27 ± 9.697 76.33 (50.3, 114.7)	77.22 ± 9.057 76.67 (50.0, 107.7)	77.33 ± 9.451 77.00 (51.0, 108.7)	77.21 ± 9.379 77.00 (51.0, 108.7)

例数（発現率）

Source : CTD 解析, 表 274_08_001

2.7.4
臨床的安全性

表 2.7.4.7-18 長期投与試験 [CL-051] におけるバイタルサインの要約統計量（医療機関測定）

項目		-2w	0w	4w	8w	12w	16w	20w	24w	28w	32w	36w	40w	44w	48w	52w	最終評価時
拡張期 血圧	例数	202	202	200	196	193	190	188	186	182	176	174	170	170	165	164	200
	平均値±SD	74.9±10.86	75.3±11.10	74.4±10.53	74.5±10.72	75.4±11.62	74.0±12.02	73.8±11.09	73.6±10.59	74.8±11.39	74.7±10.88	74.5±10.47	74.7±11.04	75.8±10.93	75.2±10.99	75.5±10.39	74.9±10.70
	中央値	76.0	76.0	74.0	74.0	76.0	72.0	72.5	72.0	73.5	74.5	74.0	74.0	76.0	76.0	75.0	74.5
	(最小値, 最大値)	(44, 100)	(50, 103)	(50, 98)	(50, 99)	(50, 115)	(50, 116)	(50, 114)	(50, 107)	(50, 108)	(48, 104)	(48, 101)	(50, 100)	(42, 107)	(46, 100)	(42, 110)	(42, 110)
収縮期 血圧	例数	202	202	200	196	193	190	188	186	182	176	174	170	170	165	164	200
	平均値±SD	122.6±18.47	121.1±18.83	120.8±17.18	120.2±16.48	120.8±18.14	119.1±18.09	120.2±17.71	119.0±18.94	119.4±17.86	119.9±18.13	118.5±18.00	119.6±17.91	120.9±17.08	120.6±17.93	121.6±16.04	121.8±16.76
	中央値	122.5	120.0	120.0	120.0	120.0	118.0	118.0	117.0	118.0	118.0	117.5	118.0	118.5	120.0	120.0	120.0
	(最小値, 最大値)	(82, 174)	(78, 175)	(84, 170)	(84, 157)	(80, 167)	(80, 165)	(85, 181)	(76, 200)	(80, 184)	(86, 194)	(88, 177)	(88, 176)	(80, 176)	(80, 180)	(92, 170)	(80, 170)
脈拍数	例数	202	202	200	196	193	190	188	186	182	176	174	170	170	165	164	200
	平均値±SD	69.9±8.91	72.4±9.38	73.2±9.37	73.3±9.71	72.6±8.92	72.6±8.76	73.2±9.38	73.5±9.77	71.3±8.85	72.1±9.53	73.0±9.34	74.0±9.41	74.0±9.23	74.3±9.89	72.5±9.68	72.0±9.47
	中央値	68.0	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0	73.0	70.5	70.0
	(最小値, 最大値)	(54, 96)	(52, 102)	(51, 99)	(50, 103)	(56, 96)	(53, 96)	(51, 98)	(51, 100)	(50, 100)	(53, 102)	(54, 98)	(52, 101)	(52, 107)	(51, 100)	(56, 110)	(56, 110)

例数（発現率）

Source : CL-051 総括報告書, 表 12.5.3.1.1.1, 表 12.5.3.1.2.1

表 2.7.4.7-19 長期投与試験 [CL-051] におけるバイタルサインの要約統計量（被験者測定）

項目		0w	8w	16w	28w	40w	52w	最終評価時
収縮期 血圧・ 起床時	例数	201	196	187	185	170	163	194
	平均値±SD	128.94 ± 19.669	127.49 ± 18.753	124.16 ± 18.642	122.57 ± 17.590	124.11 ± 16.556	126.00 ± 17.517	126.04 ± 18.302
	中央値	126.67	125.33	121.67	121.33	122.67	124.33	124.50
	(最小値, 最大値)	(94.7, 183.3)	(90.0, 181.7)	(88.7, 175.3)	(81.0, 172.0)	(89.3, 176.7)	(88.7, 190.3)	(87.5, 190.3)
拡張期 血圧・ 起床時	例数	201	196	187	185	170	163	194
	平均値±SD	79.97 ± 11.654	78.52 ± 10.520	76.21 ± 11.349	75.20 ± 10.683	76.11 ± 10.168	77.62 ± 10.511	77.17 ± 10.544
	中央値	79.67	77.33	75.67	74.67	75.33	77.00	76.67
	(最小値, 最大値)	(55.0, 119.0)	(53.3, 110.0)	(56.0, 111.0)	(51.5, 103.3)	(56.0, 108.0)	(54.0, 113.7)	(53.0, 113.7)
収縮期 血圧・ 6 時間後	例数	201	194	190	185	170	165	196
	平均値±SD	125.76 ± 16.537	125.13 ± 15.636	121.91 ± 15.498	119.89 ± 15.271	122.20 ± 14.207	124.95 ± 15.467	124.55 ± 15.731
	中央値	123.67	122.83	121.00	119.00	122.17	124.67	124.67
	(最小値, 最大値)	(96.7, 170.0)	(88.5, 174.3)	(91.7, 162.7)	(86.3, 175.3)	(94.0, 166.3)	(90.7, 172.0)	(86.3, 172.0)
拡張期 血圧・ 6 時間後	例数	201	194	190	185	170	165	196
	平均値±SD	77.19 ± 10.383	76.32 ± 10.134	74.86 ± 9.399	72.84 ± 9.721	74.97 ± 9.265	76.36 ± 10.168	75.76 ± 10.035
	中央値	76.33	74.67	74.83	71.67	74.67	75.67	75.00
	(最小値, 最大値)	(53.0, 111.7)	(48.0, 116.3)	(54.3, 107.0)	(52.7, 105.7)	(54.7, 102.3)	(51.3, 106.7)	(51.3, 106.7)
脈拍数・ 起床時	例数	201	196	187	185	170	163	194
	平均値±SD	70.54 ± 8.147	71.50 ± 8.325	71.52 ± 8.588	70.62 ± 7.753	70.14 ± 7.362	71.60 ± 7.628	71.65 ± 7.880
	中央値	70.33	71.42	71.33	70.67	70.42	71.33	71.33
	(最小値, 最大値)	(52.3, 92.0)	(52.3, 94.7)	(42.7, 98.3)	(49.3, 90.7)	(51.7, 89.3)	(51.3, 89.7)	(49.3, 90.0)
脈拍数・ 6 時間後	例数	201	194	190	185	170	165	196
	平均値±SD	74.67 ± 9.279	75.29 ± 8.512	75.40 ± 8.788	75.53 ± 8.279	74.60 ± 8.445	74.65 ± 8.494	74.77 ± 8.479
	中央値	74.67	75.33	75.50	75.00	74.00	74.67	74.67
	(最小値, 最大値)	(55.3, 105.0)	(55.0, 102.3)	(48.0, 101.3)	(56.7, 98.3)	(56.0, 105.7)	(58.0, 110.0)	(56.7, 110.0)

例数（発現率）

Source : CL-051 総括報告書, 表 12.5.3.2.1.1, 表 12.5.3.2.1.2

表 2.7.4.7-20 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における残尿量の要約統計量 (変化量)

項目			12w	最終評価時
残尿量 (第2来院日 からの 変化量)	プラセボ (045,048)	例数	548	580
		平均値±SD	0.95 ± 14.965	1.21 ± 14.905
		中央値	0.00	0.00
		(最小値, 最大値)	(-80.7, 87.0)	(-80.7, 87.0)
	ミラベグロン 25mg (045)	例数	201	206
		平均値±SD	-0.55 ± 15.764	-0.55 ± 15.638
		中央値	0.00	0.00
		(最小値, 最大値)	(-94.5, 58.9)	(-94.5, 58.9)
	ミラベグロン 50mg (045,048)	例数	545	578
		平均値±SD	0.95 ± 14.911	0.82 ± 15.331
		中央値	0.00	0.00
		(最小値, 最大値)	(-63.8, 96.5)	(-63.8, 96.5)
	ミラベグロン 100mg (045)	例数	197	202
		平均値±SD	0.15 ± 15.873	0.10 ± 15.699
		中央値	0.00	0.00
		(最小値, 最大値)	(-50.8, 94.0)	(-50.8, 94.0)
	トルテロ ジン (048)	例数	355	369
		平均値±SD	0.36 ± 15.858	0.44 ± 15.645
		中央値	0.00	0.00
		(最小値, 最大値)	(-74.6, 86.8)	(-74.6, 86.8)

例数 (発現率)

Source : CTD 解析, 表 2.7.4_12_001

表 2.7.4.7-21 長期投与試験 [CL-051] における残尿量の要約統計量 (変化量)

項目			28w	52w	最終評価時
残尿量 (第2来院日 からの 変化量)	ミラベグロン 全症例	例数	182	164	196
		平均値±SD	-0.33 ± 11.346	0.82 ± 12.039	0.32 ± 12.544
		中央値 (最小値, 最大値)	0.00 (-40.9, 30.4)	0.00 (-43.1, 46.2)	0.00 (-58.1, 46.2)
	ミラベグロン 50mg 維持例	例数	135	122	148
		平均値±SD	-1.15 ± 11.162	0.97 ± 13.029	0.48 ± 13.053
		中央値 (最小値, 最大値)	0.00 (-40.9, 29.6)	0.00 (-43.1, 46.2)	0.00 (-58.1, 46.2)
	ミラベグロン 100mg 増量例	例数	47	42	48
		平均値±SD	2.02 ± 11.658	0.40 ± 8.658	-0.20 ± 10.933
		中央値 (最小値, 最大値)	0.00 (-36.1, 30.4)	0.00 (-36.1, 27.6)	0.00 (-36.1, 29.5)

例数 (発現率)

Source : CL-051 総括報告書, 表 12.5.5.1.2, 表 12.5.5.2.2

表 2.7.4.7-22 国内試験併合におけるすべての有害事象（部分集団別）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン 全用量 (n=1207)	性別		年齢		体重	
		男 (n=202)	女 (n=1005)	65 歳未満 (n=797)	65 歳以上 (n=410)	55 kg 未満 (n=597)	55 kg 以上 (n=610)
すべての有害事象	985(81.6%)	165(81.7%)	820(81.6%)	646(81.1%)	339(82.7%)	477(79.9%)	508(83.3%)
心臓障害	42(3.5%)	12(5.9%)	30(3.0%)	18(2.3%)	24(5.9%)	21(3.5%)	21(3.4%)
大動脈弁閉鎖不全症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
上室性不整脈	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)
心房細動	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
第一度房室ブロック	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
右脚ブロック	6(0.5%)	3(1.5%)	3(0.3%)	4(0.5%)	2(0.5%)	3(0.5%)	3(0.5%)
伝導障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
動悸	10(0.8%)	0	10(1.0%)	5(0.6%)	5(1.2%)	7(1.2%)	3(0.5%)
洞房ブロック	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
洞性不整脈	4(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	2(0.3%)	2(0.5%)	3(0.5%)	1(0.2%)
洞性徐脈	4(0.3%)	3(1.5%)	1(0.1%)	1(0.1%)	3(0.7%)	1(0.2%)	3(0.5%)
上室性期外収縮	10(0.8%)	5(2.5%)	5(0.5%)	3(0.4%)	7(1.7%)	4(0.7%)	6(1.0%)
頻脈	2(0.2%)	0	2(0.2%)	0	2(0.5%)	2(0.3%)	0
心室性期外収縮	5(0.4%)	1(0.5%)	4(0.4%)	3(0.4%)	2(0.5%)	2(0.3%)	3(0.5%)
左室肥大	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
耳及び迷路障害	11(0.9%)	0	11(1.1%)	10(1.3%)	1(0.2%)	9(1.5%)	2(0.3%)
メニエール病	3(0.2%)	0	3(0.3%)	3(0.4%)	0	2(0.3%)	1(0.2%)
回転性めまい	7(0.6%)	0	7(0.7%)	6(0.8%)	1(0.2%)	6(1.0%)	1(0.2%)
耳不快感	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
眼障害	28(2.3%)	4(2.0%)	24(2.4%)	15(1.9%)	13(3.2%)	18(3.0%)	10(1.6%)
眼精疲労	7(0.6%)	1(0.5%)	6(0.6%)	4(0.5%)	3(0.7%)	5(0.8%)	2(0.3%)
眼瞼炎	4(0.3%)	0	4(0.4%)	3(0.4%)	1(0.2%)	1(0.2%)	3(0.5%)
眼瞼痙攣	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)
白内障	3(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.1%)	2(0.5%)	1(0.2%)	2(0.3%)
結膜出血	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
結膜炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
アレルギー性結膜炎	4(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	3(0.4%)	1(0.2%)	3(0.5%)	1(0.2%)
糖尿病性網膜症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
眼乾燥	3(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	3(0.4%)	0	2(0.3%)	1(0.2%)
眼痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
眼充血	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
網膜静脈閉塞	2(0.2%)	0	2(0.2%)	0	2(0.5%)	2(0.3%)	0
霧視	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
胃腸障害	165(13.7%)	27(13.4%)	138(13.7%)	106(13.3%)	59(14.4%)	85(14.2%)	80(13.1%)
腹部不快感	12(1.0%)	1(0.5%)	11(1.1%)	7(0.9%)	5(1.2%)	4(0.7%)	8(1.3%)
腹部膨満	8(0.7%)	2(1.0%)	6(0.6%)	4(0.5%)	4(1.0%)	4(0.7%)	4(0.7%)
腹痛	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
上腹部痛	8(0.7%)	1(0.5%)	7(0.7%)	5(0.6%)	3(0.7%)	4(0.7%)	4(0.7%)
口唇炎	3(0.2%)	0	3(0.3%)	1(0.1%)	2(0.5%)	3(0.5%)	0
虚血性大腸炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
結腸ポリープ	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
便秘	44(3.6%)	4(2.0%)	40(4.0%)	28(3.5%)	16(3.9%)	20(3.4%)	24(3.9%)
齲歯	7(0.6%)	2(1.0%)	5(0.5%)	6(0.8%)	1(0.2%)	4(0.7%)	3(0.5%)
下痢	25(2.1%)	4(2.0%)	21(2.1%)	18(2.3%)	7(1.7%)	17(2.8%)	8(1.3%)
口内乾燥	25(2.1%)	7(3.5%)	18(1.8%)	18(2.3%)	7(1.7%)	9(1.5%)	16(2.6%)
十二指腸潰瘍	2(0.2%)	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
消化不良	8(0.7%)	1(0.5%)	7(0.7%)	5(0.6%)	3(0.7%)	4(0.7%)	4(0.7%)
腸炎	3(0.2%)	0	3(0.3%)	2(0.3%)	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.3%)
おくび	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
胃炎	12(1.0%)	2(1.0%)	10(1.0%)	9(1.1%)	3(0.7%)	8(1.3%)	4(0.7%)
胃腸障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
歯肉炎	5(0.4%)	0	5(0.5%)	4(0.5%)	1(0.2%)	5(0.8%)	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン 全用量 (n=1207)	性別		年齢		体重	
		男 (n=202)	女 (n=1005)	65 歳未満 (n=797)	65 歳以上 (n=410)	55 kg 未満 (n=597)	55 kg 以上 (n=610)
血便排泄	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
過敏性腸症候群	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
悪心	5(0.4%)	2(1.0%)	3(0.3%)	3(0.4%)	2(0.5%)	2(0.3%)	3(0.5%)
歯周病	2(0.2%)	0	2(0.2%)	0	2(0.5%)	1(0.2%)	1(0.2%)
歯周炎	5(0.4%)	0	5(0.5%)	4(0.5%)	1(0.2%)	2(0.3%)	3(0.5%)
直腸炎	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
がま腫	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
逆流性食道炎	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
口内炎	4(0.3%)	2(1.0%)	2(0.2%)	3(0.4%)	1(0.2%)	3(0.5%)	1(0.2%)
歯痛	2(0.2%)	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
嘔吐	5(0.4%)	1(0.5%)	4(0.4%)	3(0.4%)	2(0.5%)	3(0.5%)	2(0.3%)
痔出血	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
口の感覚鈍麻	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
全身障害及び投与局所様態	20(1.7%)	1(0.5%)	19(1.9%)	15(1.9%)	5(1.2%)	9(1.5%)	11(1.8%)
胸部不快感	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
胸痛	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
悪寒	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
異常感	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
倦怠感	3(0.2%)	0	3(0.3%)	3(0.4%)	0	1(0.2%)	2(0.3%)
浮腫	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	0	2(0.3%)
発熱	4(0.3%)	0	4(0.4%)	2(0.3%)	2(0.5%)	2(0.3%)	2(0.3%)
口渇	7(0.6%)	0	7(0.7%)	6(0.8%)	1(0.2%)	5(0.8%)	2(0.3%)
肝胆道系障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
胆嚢炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
胆管拡張	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
免疫系障害	4(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	3(0.4%)	1(0.2%)	2(0.3%)	2(0.3%)
季節性アレルギー	4(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	3(0.4%)	1(0.2%)	2(0.3%)	2(0.3%)
感染症及び寄生虫症	346(28.7%)	40(19.8%)	306(30.4%)	241(30.2%)	105(25.6%)	174(29.1%)	172(28.2%)
虫垂炎	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	2(0.3%)	0
気管支炎	3(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	2(0.3%)	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.3%)
膀胱炎	49(4.1%)	1(0.5%)	48(4.8%)	24(3.0%)	25(6.1%)	23(3.9%)	26(4.3%)
胃腸炎	9(0.7%)	4(2.0%)	5(0.5%)	7(0.9%)	2(0.5%)	5(0.8%)	4(0.7%)
ウイルス性胃腸炎	6(0.5%)	0	6(0.6%)	4(0.5%)	2(0.5%)	4(0.7%)	2(0.3%)
陰部ヘルペス	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
带状疱疹	7(0.6%)	1(0.5%)	6(0.6%)	3(0.4%)	4(1.0%)	3(0.5%)	4(0.7%)
麦粒腫	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
インフルエンザ	14(1.2%)	1(0.5%)	13(1.3%)	13(1.6%)	1(0.2%)	8(1.3%)	6(1.0%)
鼻咽頭炎	248(20.5%)	31(15.3%)	217(21.6%)	180(22.6%)	68(16.6%)	119(19.9%)	129(21.1%)
急性中耳炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
歯根膜感染	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
咽頭炎	9(0.7%)	0	9(0.9%)	5(0.6%)	4(1.0%)	5(0.8%)	4(0.7%)
原発性異型肺炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
歯髄炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
急性腎盂腎炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
鼻炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
副鼻腔炎	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)
股部白癬	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
足部白癬	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)
扁桃炎	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
上気道感染	5(0.4%)	1(0.5%)	4(0.4%)	4(0.5%)	1(0.2%)	3(0.5%)	2(0.3%)
尿路感染	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
外陰部炎	4(0.3%)	0	4(0.4%)	3(0.4%)	1(0.2%)	1(0.2%)	3(0.5%)
ウイルス性胃炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
歯肉膿瘍	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
ヘリコバクター性胃炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン 全用量 (n=1207)	性別		年齢		体重	
		男 (n=202)	女 (n=1005)	65 歳未満 (n=797)	65 歳以上 (n=410)	55 kg 未満 (n=597)	55 kg 以上 (n=610)
ウイルス性腸炎	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
化膿	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
細菌性外耳炎	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
口腔ヘルペス	4(0.3%)	0	4(0.4%)	2(0.3%)	2(0.5%)	3(0.5%)	1(0.2%)
傷害, 中毒及び処置合併症	44(3.6%)	6(3.0%)	38(3.8%)	27(3.4%)	17(4.1%)	19(3.2%)	25(4.1%)
動物咬傷	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
節足動物刺傷	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
凍瘡	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
鎖骨骨折	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
外傷性難聴	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
骨折	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
損傷	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	0	2(0.3%)
関節捻挫	10(0.8%)	1(0.5%)	9(0.9%)	7(0.9%)	3(0.7%)	3(0.5%)	7(1.1%)
急性高山病	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
筋損傷	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
膝蓋骨骨折	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
肋骨骨折	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
交通事故	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
脊椎圧迫骨折	2(0.2%)	0	2(0.2%)	0	2(0.5%)	2(0.3%)	0
脊椎骨折	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
むち打ち損傷	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
擦過傷	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
筋挫傷	3(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	2(0.3%)	1(0.2%)	2(0.3%)	1(0.2%)
挫傷	8(0.7%)	1(0.5%)	7(0.7%)	5(0.6%)	3(0.7%)	5(0.8%)	3(0.5%)
創傷	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
熱傷	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
半月板障害	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	0	2(0.3%)
歯牙破折	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
骨亀裂	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
臨床検査	799(66.2%)	140(69.3%)	659(65.6%)	526(66.0%)	273(66.6%)	371(62.1%)	428(70.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	50(4.1%)	13(6.4%)	37(3.7%)	39(4.9%)	11(2.7%)	18(3.0%)	32(5.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39(3.2%)	7(3.5%)	32(3.2%)	26(3.3%)	13(3.2%)	18(3.0%)	21(3.4%)
血中アルブミン増加	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
血中ビリルビン増加	25(2.1%)	6(3.0%)	19(1.9%)	17(2.1%)	8(2.0%)	10(1.7%)	15(2.5%)
血中コレステロール減少	2(0.2%)	1(0.5%)	1(0.1%)	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
血中コレステロール増加	48(4.0%)	10(5.0%)	38(3.8%)	29(3.6%)	19(4.6%)	21(3.5%)	27(4.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	167(13.8%)	26(12.9%)	141(14.0%)	111(13.9%)	56(13.7%)	89(14.9%)	78(12.8%)
血中クレアチニン減少	7(0.6%)	0	7(0.7%)	4(0.5%)	3(0.7%)	2(0.3%)	5(0.8%)
血中クレアチニン増加	16(1.3%)	1(0.5%)	15(1.5%)	12(1.5%)	4(1.0%)	8(1.3%)	8(1.3%)
血中ブドウ糖減少	32(2.7%)	9(4.5%)	23(2.3%)	24(3.0%)	8(2.0%)	20(3.4%)	12(2.0%)
血中ブドウ糖増加	260(21.5%)	63(31.2%)	197(19.6%)	162(20.3%)	98(23.9%)	93(15.6%)	167(27.4%)
血中カリウム減少	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
血中カリウム増加	9(0.7%)	0	9(0.9%)	6(0.8%)	3(0.7%)	5(0.8%)	4(0.7%)
血圧上昇	12(1.0%)	2(1.0%)	10(1.0%)	5(0.6%)	7(1.7%)	5(0.8%)	7(1.1%)
血中ナトリウム増加	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
血中尿素減少	28(2.3%)	0	28(2.8%)	26(3.3%)	2(0.5%)	15(2.5%)	13(2.1%)
血中尿素増加	25(2.1%)	4(2.0%)	21(2.1%)	9(1.1%)	16(3.9%)	11(1.8%)	14(2.3%)
血中尿酸減少	15(1.2%)	3(1.5%)	12(1.2%)	11(1.4%)	4(1.0%)	9(1.5%)	6(1.0%)
血中尿酸増加	15(1.2%)	9(4.5%)	6(0.6%)	10(1.3%)	5(1.2%)	2(0.3%)	13(2.1%)
心電図 T 波振幅減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
心電図 T 波逆転	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	124(10.3%)	9(4.5%)	115(11.4%)	83(10.4%)	41(10.0%)	53(8.9%)	71(11.6%)
尿中ブドウ糖陽性	66(5.5%)	26(12.9%)	40(4.0%)	25(3.1%)	41(10.0%)	18(3.0%)	48(7.9%)
グリコヘモグロビン増加	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
ヘマトクリット減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン 全用量 (n=1207)	性別		年齢		体重	
		男 (n=202)	女 (n=1005)	65 歳未満 (n=797)	65 歳以上 (n=410)	55 kg 未満 (n=597)	55 kg 以上 (n=610)
ヘモグロビン減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
心拍数増加	2(0.2%)	1(0.5%)	1(0.1%)	2(0.3%)	0	2(0.3%)	0
血小板数減少	11(0.9%)	4(2.0%)	7(0.7%)	7(0.9%)	4(1.0%)	6(1.0%)	5(0.8%)
総蛋白増加	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
体重減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
体重増加	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
白血球数減少	53(4.4%)	3(1.5%)	50(5.0%)	37(4.6%)	16(3.9%)	35(5.9%)	18(3.0%)
白血球数増加	30(2.5%)	8(4.0%)	22(2.2%)	25(3.1%)	5(1.2%)	9(1.5%)	21(3.4%)
心電図R波上昇不良	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
心電図異常T波	3(0.2%)	0	3(0.3%)	1(0.1%)	2(0.5%)	2(0.3%)	1(0.2%)
血小板数増加	31(2.6%)	4(2.0%)	27(2.7%)	23(2.9%)	8(2.0%)	19(3.2%)	12(2.0%)
尿中蛋白陽性	109(9.0%)	18(8.9%)	91(9.1%)	69(8.7%)	40(9.8%)	46(7.7%)	63(10.3%)
Q R S 軸異常	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
血中アルカリホスファターゼ減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	56(4.6%)	7(3.5%)	49(4.9%)	33(4.1%)	23(5.6%)	28(4.7%)	28(4.6%)
便潜血陽性	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
尿沈渣異常	175(14.5%)	13(6.4%)	162(16.1%)	119(14.9%)	56(13.7%)	85(14.2%)	90(14.8%)
心電図低電位	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	23(1.9%)	5(2.5%)	18(1.8%)	16(2.0%)	7(1.7%)	8(1.3%)	15(2.5%)
代謝及び栄養障害	3(0.2%)	0	3(0.3%)	1(0.1%)	2(0.5%)	1(0.2%)	2(0.3%)
糖尿病	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
食欲減退	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)
筋骨格系及び結合組織障害	45(3.7%)	6(3.0%)	39(3.9%)	26(3.3%)	19(4.6%)	18(3.0%)	27(4.4%)
関節痛	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)
背部痛	20(1.7%)	4(2.0%)	16(1.6%)	13(1.6%)	7(1.7%)	7(1.2%)	13(2.1%)
腰部脊柱管狭窄症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
筋痙攣	2(0.2%)	1(0.5%)	1(0.1%)	0	2(0.5%)	1(0.2%)	1(0.2%)
筋肉痛	2(0.2%)	1(0.5%)	1(0.1%)	0	2(0.5%)	1(0.2%)	1(0.2%)
頸部痛	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)
骨関節炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
四肢痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
関節周囲炎	3(0.2%)	0	3(0.3%)	2(0.3%)	1(0.2%)	0	3(0.5%)
足底筋膜炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
変形性脊椎炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
腱鞘炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
筋緊張	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
筋骨格系胸痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
筋骨格硬直	7(0.6%)	0	7(0.7%)	4(0.5%)	3(0.7%)	5(0.8%)	2(0.3%)
腱痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	4(0.3%)	0	4(0.4%)	2(0.3%)	2(0.5%)	3(0.5%)	1(0.2%)
基底細胞癌	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
肛門直腸の悪性新生物	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
卵巣新生物	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	2(0.3%)	0
神経系障害	55(4.6%)	9(4.5%)	46(4.6%)	41(5.1%)	14(3.4%)	31(5.2%)	24(3.9%)
脳出血	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
脳梗塞	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
頸腕症候群	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
浮動性めまい	8(0.7%)	4(2.0%)	4(0.4%)	5(0.6%)	3(0.7%)	2(0.3%)	6(1.0%)
体位性めまい	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)
頭痛	36(3.0%)	2(1.0%)	34(3.4%)	28(3.5%)	8(2.0%)	24(4.0%)	12(2.0%)
感覚鈍麻	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
神経痛	2(0.2%)	1(0.5%)	1(0.1%)	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
坐骨神経痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
緊張性頭痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
肋間神経痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン 全用量 (n=1207)	性別		年齢		体重	
		男 (n=202)	女 (n=1005)	65 歳未満 (n=797)	65 歳以上 (n=410)	55 kg 未満 (n=597)	55 kg 以上 (n=610)
肘部管症候群	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
尺骨神経麻痺	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
顔面痙攣	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
精神障害	16(1.3%)	2(1.0%)	14(1.4%)	8(1.0%)	8(2.0%)	8(1.3%)	8(1.3%)
不安	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
うつ病	3(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	2(0.3%)	1(0.2%)	2(0.3%)	1(0.2%)
不眠症	10(0.8%)	1(0.5%)	9(0.9%)	3(0.4%)	7(1.7%)	5(0.8%)	5(0.8%)
睡眠障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
不安障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
腎及び尿路障害	19(1.6%)	6(3.0%)	13(1.3%)	12(1.5%)	7(1.7%)	7(1.2%)	12(2.0%)
排尿困難	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
血尿	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
排尿躊躇	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
残尿	15(1.2%)	4(2.0%)	11(1.1%)	9(1.1%)	6(1.5%)	6(1.0%)	9(1.5%)
生殖系及び乳房障害	6(0.5%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(0.5%)	2(0.5%)	1(0.2%)	5(0.8%)
乳房痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
月経困難症	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
不規則月経	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
前立腺炎	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
外陰膣そう痒症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	33(2.7%)	3(1.5%)	30(3.0%)	22(2.8%)	11(2.7%)	16(2.7%)	17(2.8%)
喘息	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)
咳嗽	4(0.3%)	2(1.0%)	2(0.2%)	4(0.5%)	0	0	4(0.7%)
咽喉乾燥	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
鼻出血	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
鼻閉	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
胸膜炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
アレルギー性鼻炎	6(0.5%)	0	6(0.6%)	4(0.5%)	2(0.5%)	2(0.3%)	4(0.7%)
鼻漏	2(0.2%)	0	2(0.2%)	0	2(0.5%)	1(0.2%)	1(0.2%)
くしゃみ	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
上気道の炎症	8(0.7%)	0	8(0.8%)	6(0.8%)	2(0.5%)	5(0.8%)	3(0.5%)
口腔咽頭不快感	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
口腔咽頭痛	6(0.5%)	1(0.5%)	5(0.5%)	4(0.5%)	2(0.5%)	3(0.5%)	3(0.5%)
皮膚及び皮下組織障害	61(5.1%)	8(4.0%)	53(5.3%)	33(4.1%)	28(6.8%)	31(5.2%)	30(4.9%)
ざ瘡	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
円形脱毛症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
頭部批癬疹	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
皮膚炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
水疱性皮膚炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
接触性皮膚炎	8(0.7%)	0	8(0.8%)	6(0.8%)	2(0.5%)	4(0.7%)	4(0.7%)
皮膚乾燥	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
発汗障害	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
湿疹	17(1.4%)	4(2.0%)	13(1.3%)	8(1.0%)	9(2.2%)	5(0.8%)	12(2.0%)
皮脂欠乏性湿疹	4(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	1(0.1%)	3(0.7%)	2(0.3%)	2(0.3%)
紅色汗疹	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	1(0.2%)	1(0.2%)
そう痒症	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
発疹	6(0.5%)	0	6(0.6%)	6(0.8%)	0	4(0.7%)	2(0.3%)
丘疹	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
脂漏性皮膚炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
ひび・あかざれ	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
皮膚びらん	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
ステイブンス・ジョンソン症候群	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
蕁麻疹	7(0.6%)	0	7(0.7%)	4(0.5%)	3(0.7%)	6(1.0%)	1(0.2%)
乾皮症	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
全身性そう痒症	2(0.2%)	1(0.5%)	1(0.1%)	0	2(0.5%)	0	2(0.3%)

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン 全用量 (n=1207)	性別		年齢		体重	
		男 (n=202)	女 (n=1005)	65 歳未満 (n=797)	65 歳以上 (n=410)	55 kg 未満 (n=597)	55 kg 以上 (n=610)
色素沈着障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
血管障害	12(1.0%)	3(1.5%)	9(0.9%)	4(0.5%)	8(2.0%)	3(0.5%)	9(1.5%)
大動脈瘤	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
大動脈解離	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
高血圧	7(0.6%)	2(1.0%)	5(0.5%)	2(0.3%)	5(1.2%)	1(0.2%)	6(1.0%)
末梢冷感	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
静脈瘤	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
ほてり	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0

例数（発現率）

Source：CTD 解析，表 274_06_002

表 2.7.4.7-23 国内試験併合における発現率 2%以上の副作用（部分集団別）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン 全用量 (n=1207)	性別		年齢		体重	
		男 (n=202)	女 (n=1005)	65 歳未満 (n=797)	65 歳以上 (n=410)	55 kg 未満 (n=597)	55 kg 以上 (n=610)
すべての副作用	313(25.9%)	53(26.2%)	260(25.9%)	198(24.8%)	115(28.0%)	161(27.0%)	152(24.9%)
胃腸障害							
便秘	35(2.9%)	2(1.0%)	33(3.3%)	22(2.8%)	13(3.2%)	19(3.2%)	16(2.6%)
口内乾燥	21(1.7%)	6(3.0%)	15(1.5%)	14(1.8%)	7(1.7%)	8(1.3%)	13(2.1%)
臨床検査							
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	21(1.7%)	5(2.5%)	16(1.6%)	15(1.9%)	6(1.5%)	10(1.7%)	11(1.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19(1.6%)	5(2.5%)	14(1.4%)	11(1.4%)	8(2.0%)	10(1.7%)	9(1.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	31(2.6%)	2(1.0%)	29(2.9%)	18(2.3%)	13(3.2%)	18(3.0%)	13(2.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	45(3.7%)	1(0.5%)	44(4.4%)	32(4.0%)	13(3.2%)	24(4.0%)	21(3.4%)
尿中蛋白陽性	17(1.4%)	3(1.5%)	14(1.4%)	6(0.8%)	11(2.7%)	10(1.7%)	7(1.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	30(2.5%)	4(2.0%)	26(2.6%)	20(2.5%)	10(2.4%)	16(2.7%)	14(2.3%)

例数（発現率）

Source：CTD 解析，表 274_06_014

表 2.7.4.7-24 国内試験併合におけるすべての副作用（部分集団別）

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン 全用量 (n=1207)	性別		年齢		体重	
		男 (n=202)	女 (n=1005)	65 歳未満 (n=797)	65 歳以上 (n=410)	55 kg 未満 (n=597)	55 kg 以上 (n=610)
すべての副作用	313(25.9%)	53(26.2%)	260(25.9%)	198(24.8%)	115(28.0%)	161(27.0%)	152(24.9%)
心臓障害	28(2.3%)	8(4.0%)	20(2.0%)	12(1.5%)	16(3.9%)	14(2.3%)	14(2.3%)
上室性不整脈	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
第一度房室ブロック	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
右脚ブロック	4(0.3%)	2(1.0%)	2(0.2%)	2(0.3%)	2(0.5%)	2(0.3%)	2(0.3%)
伝導障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
動悸	8(0.7%)	0	8(0.8%)	4(0.5%)	4(1.0%)	5(0.8%)	3(0.5%)
洞房ブロック	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
洞性不整脈	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
洞性徐脈	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
上室性期外収縮	8(0.7%)	3(1.5%)	5(0.5%)	2(0.3%)	6(1.5%)	4(0.7%)	4(0.7%)
頻脈	2(0.2%)	0	2(0.2%)	0	2(0.5%)	2(0.3%)	0
心室性期外収縮	4(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	3(0.4%)	1(0.2%)	2(0.3%)	2(0.3%)
耳及び迷路障害	3(0.2%)	0	3(0.3%)	3(0.4%)	0	3(0.5%)	0
回転性めまい	3(0.2%)	0	3(0.3%)	3(0.4%)	0	3(0.5%)	0
眼障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
眼充血	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
胃腸障害	76(6.3%)	13(6.4%)	63(6.3%)	48(6.0%)	28(6.8%)	40(6.7%)	36(5.9%)
腹部不快感	3(0.2%)	0	3(0.3%)	2(0.3%)	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.3%)
腹部膨満	5(0.4%)	2(1.0%)	3(0.3%)	3(0.4%)	2(0.5%)	2(0.3%)	3(0.5%)
腹痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
上腹部痛	1(0.1%)	1(0.5%)	0	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
便秘	35(2.9%)	2(1.0%)	33(3.3%)	22(2.8%)	13(3.2%)	19(3.2%)	16(2.6%)
下痢	5(0.4%)	0	5(0.5%)	4(0.5%)	1(0.2%)	4(0.7%)	1(0.2%)
口内乾燥	21(1.7%)	6(3.0%)	15(1.5%)	14(1.8%)	7(1.7%)	8(1.3%)	13(2.1%)
十二指腸潰瘍	2(0.2%)	1(0.5%)	1(0.1%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
消化不良	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
胃炎	7(0.6%)	1(0.5%)	6(0.6%)	6(0.8%)	1(0.2%)	5(0.8%)	2(0.3%)
胃腸障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
血便排泄	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
過敏性腸症候群	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
悪心	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
口内炎	2(0.2%)	0	2(0.2%)	1(0.1%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0
全身障害及び投与局所様態	10(0.8%)	0	10(1.0%)	10(1.3%)	0	4(0.7%)	6(1.0%)
悪寒	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
倦怠感	3(0.2%)	0	3(0.3%)	3(0.4%)	0	1(0.2%)	2(0.3%)
浮腫	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	0	2(0.3%)
口渇	4(0.3%)	0	4(0.4%)	4(0.5%)	0	3(0.5%)	1(0.2%)
肝胆道系障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
胆嚢炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
胆管拡張	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
感染症及び寄生虫症	7(0.6%)	0	7(0.7%)	4(0.5%)	3(0.7%)	2(0.3%)	5(0.8%)
膀胱炎	6(0.5%)	0	6(0.6%)	4(0.5%)	2(0.5%)	1(0.2%)	5(0.8%)
口腔ヘルペス	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
臨床検査	188(15.6%)	31(15.3%)	157(15.6%)	120(15.1%)	68(16.6%)	92(15.4%)	96(15.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	21(1.7%)	5(2.5%)	16(1.6%)	15(1.9%)	6(1.5%)	10(1.7%)	11(1.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19(1.6%)	5(2.5%)	14(1.4%)	11(1.4%)	8(2.0%)	10(1.7%)	9(1.5%)
血中ビリルビン増加	5(0.4%)	0	5(0.5%)	4(0.5%)	1(0.2%)	2(0.3%)	3(0.5%)
血中コレステロール増加	5(0.4%)	1(0.5%)	4(0.4%)	3(0.4%)	2(0.5%)	5(0.8%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	31(2.6%)	2(1.0%)	29(2.9%)	18(2.3%)	13(3.2%)	18(3.0%)	13(2.1%)
血中クレアチニン減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
血中クレアチニン増加	6(0.5%)	0	6(0.6%)	4(0.5%)	2(0.5%)	1(0.2%)	5(0.8%)
血中ブドウ糖減少	3(0.2%)	0	3(0.3%)	3(0.4%)	0	2(0.3%)	1(0.2%)

2.7.4
臨床的安全性

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	ミラベグロン 全用量 (n=1207)	性別		年齢		体重	
		男 (n=202)	女 (n=1005)	65 歳未満 (n=797)	65 歳以上 (n=410)	55 kg 未満 (n=597)	55 kg 以上 (n=610)
血中ブドウ糖増加	12(1.0%)	3(1.5%)	9(0.9%)	6(0.8%)	6(1.5%)	2(0.3%)	10(1.6%)
血中カリウム増加	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
血圧上昇	7(0.6%)	2(1.0%)	5(0.5%)	3(0.4%)	4(1.0%)	2(0.3%)	5(0.8%)
血中尿素減少	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	2(0.3%)	0
血中尿素増加	3(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	1(0.1%)	2(0.5%)	2(0.3%)	1(0.2%)
血中尿酸減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
血中尿酸増加	4(0.3%)	3(1.5%)	1(0.1%)	3(0.4%)	1(0.2%)	0	4(0.7%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	45(3.7%)	1(0.5%)	44(4.4%)	32(4.0%)	13(3.2%)	24(4.0%)	21(3.4%)
尿中ブドウ糖陽性	5(0.4%)	2(1.0%)	3(0.3%)	3(0.4%)	2(0.5%)	1(0.2%)	4(0.7%)
グリコヘモグロビン増加	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
心拍数増加	2(0.2%)	1(0.5%)	1(0.1%)	2(0.3%)	0	2(0.3%)	0
血小板数減少	4(0.3%)	1(0.5%)	3(0.3%)	2(0.3%)	2(0.5%)	2(0.3%)	2(0.3%)
体重減少	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
白血球数減少	15(1.2%)	3(1.5%)	12(1.2%)	9(1.1%)	6(1.5%)	10(1.7%)	5(0.8%)
白血球数増加	5(0.4%)	2(1.0%)	3(0.3%)	5(0.6%)	0	1(0.2%)	4(0.7%)
血小板数増加	11(0.9%)	1(0.5%)	10(1.0%)	7(0.9%)	4(1.0%)	8(1.3%)	3(0.5%)
尿中蛋白陽性	17(1.4%)	3(1.5%)	14(1.4%)	6(0.8%)	11(2.7%)	10(1.7%)	7(1.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	30(2.5%)	4(2.0%)	26(2.6%)	20(2.5%)	10(2.4%)	16(2.7%)	14(2.3%)
尿沈渣異常	11(0.9%)	2(1.0%)	9(0.9%)	9(1.1%)	2(0.5%)	3(0.5%)	8(1.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	8(0.7%)	1(0.5%)	7(0.7%)	5(0.6%)	3(0.7%)	4(0.7%)	4(0.7%)
代謝及び栄養障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
糖尿病	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
神経系障害	13(1.1%)	1(0.5%)	12(1.2%)	8(1.0%)	5(1.2%)	9(1.5%)	4(0.7%)
脳出血	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
浮動性めまい	3(0.2%)	1(0.5%)	2(0.2%)	2(0.3%)	1(0.2%)	0	3(0.5%)
体位性めまい	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
頭痛	7(0.6%)	0	7(0.7%)	5(0.6%)	2(0.5%)	7(1.2%)	0
感覚鈍麻	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
緊張性頭痛	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
精神障害	2(0.2%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)	0	2(0.3%)	0
うつ病	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
不眠症	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0
腎及び尿路障害	12(1.0%)	3(1.5%)	9(0.9%)	8(1.0%)	4(1.0%)	5(0.8%)	7(1.1%)
排尿困難	1(0.1%)	0	1(0.1%)	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
排尿躊躇	1(0.1%)	1(0.5%)	0	1(0.1%)	0	0	1(0.2%)
残尿	10(0.8%)	2(1.0%)	8(0.8%)	6(0.8%)	4(1.0%)	5(0.8%)	5(0.8%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
咽喉乾燥	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
皮膚及び皮下組織障害	10(0.8%)	0	10(1.0%)	4(0.5%)	6(1.5%)	8(1.3%)	2(0.3%)
水疱性皮膚炎	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
湿疹	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	0	1(0.2%)
発疹	3(0.2%)	0	3(0.3%)	3(0.4%)	0	2(0.3%)	1(0.2%)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1(0.1%)	0	1(0.1%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	0
蕁麻疹	4(0.3%)	0	4(0.4%)	1(0.1%)	3(0.7%)	4(0.7%)	0
血管障害	5(0.4%)	2(1.0%)	3(0.3%)	1(0.1%)	4(1.0%)	1(0.2%)	4(0.7%)
高血圧	5(0.4%)	2(1.0%)	3(0.3%)	1(0.1%)	4(1.0%)	1(0.2%)	4(0.7%)

例数（発現率）

Source : CTD 解析, 表 274_06_012

表 2.7.4.7-25 年齢別の心血管系有害事象発現率（65 歳以上）[CL-045, CL-048, CL-051]

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (CL045, CL048) (n=210)	25 mg (CL045) (n=63)	50 mg (CL045, CL048) (n=211)	100 mg (CL045) (n=73)	トルテロジン (CL048) (n=147)	50 mg 維持例 (CL051) (n=46)	100 mg 増量例 (CL051) (n=17)	合計 (CL051) (n=63)
すべての有害事象	10(4.8%)	5(7.9%)	15(7.1%)	6(8.2%)	13(8.8%)	11(23.9%)	2(11.8%)	13(20.6%)
心臓障害	7(3.3%)	3(4.8%)	10(4.7%)	3(4.1%)	8(5.4%)	7(15.2%)	1(5.9%)	8(12.7%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(2.2%)	0	1(1.6%)
上室性不整脈	0	0	0	0	0	1(2.2%)	0	1(1.6%)
心房細動	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	1(1.4%)	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1(0.7%)	0	0	0
右脚ブロック	1(0.5%)	0	0	0	0	2(4.3%)	0	2(3.2%)
伝導障害	0	0	0	1(1.4%)	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(2.2%)	0	1(1.6%)
動悸	0	2(3.2%)	3(1.4%)	0	0	0	0	0
洞房ブロック	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
洞性不整脈	0	0	2(0.9%)	0	1(0.7%)	0	0	0
洞性徐脈	0	0	1(0.5%)	0	1(0.7%)	2(4.3%)	0	2(3.2%)
上室性期外収縮	4(1.9%)	1(1.6%)	4(1.9%)	2(2.7%)	4(2.7%)	0	0	0
頻脈	0	0	2(0.9%)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	3(1.4%)	0	1(0.5%)	0	2(1.4%)	0	1(5.9%)	1(1.6%)
左室肥大	0	0	0	0	1(0.7%)	1(2.2%)	0	1(1.6%)
臨床検査	3(1.4%)	0	5(2.4%)	2(2.7%)	4(2.7%)	4(8.7%)	1(5.9%)	5(7.9%)
血圧上昇	2(1.0%)	0	3(1.4%)	1(1.4%)	1(0.7%)	2(4.3%)	1(5.9%)	3(4.8%)
心電図T波振幅減少	1(0.5%)	0	0	1(1.4%)	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	1(0.7%)	0	0	0
心電図R波上昇不良	0	0	0	0	0	1(2.2%)	0	1(1.6%)
心電図異常T波	0	0	1(0.5%)	0	2(1.4%)	1(2.2%)	0	1(1.6%)
Q R S 軸異常	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0
心電図低電位	0	0	0	0	0	1(2.2%)	0	1(1.6%)
血管障害	1(0.5%)	2(3.2%)	3(1.4%)	1(1.4%)	2(1.4%)	2(4.3%)	0	2(3.2%)
大動脈瘤	0	0	0	0	0	1(2.2%)	0	1(1.6%)
高血圧	1(0.5%)	2(3.2%)	3(1.4%)	0	1(0.7%)	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	1(2.2%)	0	1(1.6%)
ほてり	0	0	0	1(1.4%)	1(0.7%)	0	0	0

例数（発現率）

表 2.7.4.7-26 年齢別の心血管系有害事象発現率（65 歳未満）[CL-045, CL-048, CL-051]

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (CL045, CL048) (n=381)	25 mg (CL045) (n=147)	50 mg (CL045, CL048) (n=376)	100 mg (CL045) (n=135)	トルテロジン (CL048) (n=228)	50 mg 維持例 (CL051) (n=106)	100 mg 増量例 (CL051) (n=33)	合計 (CL051) (n=139)
すべての有害事象	12(3.1%)	3(2.0%)	6(1.6%)	5(3.7%)	6(2.6%)	11(10.4%)	6(18.2%)	17(12.2%)
心臓障害	9(2.4%)	3(2.0%)	2(0.5%)	3(2.2%)	2(0.9%)	7(6.6%)	3(9.1%)	10(7.2%)
上室性不整脈	2(0.5%)	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
心房細動	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
第一度房室ブロック	1(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	1(0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	2(0.5%)	0	1(0.3%)	0	0	1(0.9%)	2(6.1%)	3(2.2%)
動悸	2(0.5%)	1(0.7%)	2(0.5%)	1(0.7%)	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
洞性不整脈	1(0.3%)	1(0.7%)	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
洞性徐脈	2(0.5%)	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
上室性期外収縮	1(0.3%)	0	0	2(1.5%)	2(0.9%)	1(0.9%)	0	1(0.7%)
心室性期外収縮	0	1(0.7%)	0	0	0	1(0.9%)	1(3.0%)	2(1.4%)
臨床検査	2(0.5%)	0	3(0.8%)	1(0.7%)	2(0.9%)	3(2.8%)	2(6.1%)	5(3.6%)
血圧上昇	1(0.3%)	0	1(0.3%)	0	2(0.9%)	3(2.8%)	1(3.0%)	4(2.9%)
心電図T波逆転	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	0
心拍数増加	1(0.3%)	0	1(0.3%)	1(0.7%)	0	0	0	0
心電図異常T波	0	0	0	0	0	0	1(3.0%)	1(0.7%)
血管障害	1(0.3%)	0	1(0.3%)	1(0.7%)	2(0.9%)	1(0.9%)	1(3.0%)	2(1.4%)
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	1(3.0%)	1(0.7%)
高血圧	1(0.3%)	0	1(0.3%)	1(0.7%)	2(0.9%)	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)

例数（発現率）

表 2.7.4.7-27 性別の心血管系有害事象発現率（男性）[CL-045, CL-048, CL-051]

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]					長期投与試験 [CL-051]		
	プラセボ (n=102)	25 mg (n=42)	50 mg (n=90)	100 mg (n=35)	トルテロジン (n=64)	50 mg 維持例 (n=22)	100 mg 増量例 (n=13)	合計 (n=35)
すべての有害事象	6(5.9%)	2(4.8%)	4(4.4%)	2(5.7%)	4(6.3%)	7(31.8%)	3(23.1%)	10(28.6%)
心臓障害	5(4.9%)	0	3(3.3%)	2(5.7%)	2(3.1%)	5(22.7%)	2(15.4%)	7(20.0%)
上室性不整脈	1(1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1(1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1(1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	1(1.0%)	0	0	0	0	2(9.1%)	1(7.7%)	3(8.6%)
動悸	1(1.0%)	0	0	0	0	0	0	0
洞性不整脈	0	0	1(1.1%)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	1(1.1%)	0	1(1.6%)	2(9.1%)	0	2(5.7%)
上室性期外収縮	2(2.0%)	0	2(2.2%)	2(5.7%)	1(1.6%)	1(4.5%)	0	1(2.9%)
心室性期外収縮	1(1.0%)	0	0	0	1(1.6%)	0	1(7.7%)	1(2.9%)
左室肥大	0	0	0	0	1(1.6%)	0	0	0
臨床検査	1(1.0%)	0	2(2.2%)	0	1(1.6%)	1(4.5%)	1(7.7%)	2(5.7%)
血圧上昇	1(1.0%)	0	0	0	1(1.6%)	1(4.5%)	1(7.7%)	2(5.7%)
心拍数増加	0	0	1(1.1%)	0	0	0	0	0
QRS 軸異常	0	0	1(1.1%)	0	0	0	0	0
血管障害	1(1.0%)	2(4.8%)	0	0	1(1.6%)	1(4.5%)	0	1(2.9%)
大動脈瘤	0	0	0	0	0	1(4.5%)	0	1(2.9%)
高血圧	1(1.0%)	2(4.8%)	0	0	1(1.6%)	0	0	0

例数（発現率）

表 2.7.4.7-28 性別の心血管系有害事象発現率（女性）[CL-045, CL-048, CL-051]

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	比較対照試験 [CL-045, CL-048]					長期投与試験 [CL-051]		
	プラセボ (n=489)	25 mg (n=168)	50 mg (n=497)	100 mg (n=173)	トルテロジン (n=311)	50 mg 維持例 (n=130)	100 mg 増量例 (n=37)	合計 (n=167)
すべての有害事象	16(3.3%)	6(3.6%)	17(3.4%)	9(5.2%)	15(4.8%)	15(11.5%)	5(13.5%)	20(12.0%)
心臓障害	11(2.2%)	6(3.6%)	9(1.8%)	4(2.3%)	8(2.6%)	9(6.9%)	2(5.4%)	11(6.6%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(0.8%)	0	1(0.6%)
上室性不整脈	1(0.2%)	0	0	0	0	2(1.5%)	0	2(1.2%)
心房細動	0	0	0	0	0	1(0.8%)	0	1(0.6%)
第一度房室ブロック	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0
右脚ブロック	2(0.4%)	0	1(0.2%)	0	0	1(0.8%)	1(2.7%)	2(1.2%)
伝導障害	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(0.8%)	0	1(0.6%)
動悸	1(0.2%)	3(1.8%)	5(1.0%)	1(0.6%)	0	1(0.8%)	0	1(0.6%)
洞房ブロック	0	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0
洞性不整脈	1(0.2%)	1(0.6%)	1(0.2%)	0	1(0.3%)	1(0.8%)	0	1(0.6%)
洞性徐脈	2(0.4%)	0	0	0	0	1(0.8%)	0	1(0.6%)
上室性期外収縮	3(0.6%)	1(0.6%)	2(0.4%)	2(1.2%)	5(1.6%)	0	0	0
頻脈	0	0	2(0.4%)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	2(0.4%)	1(0.6%)	1(0.2%)	0	1(0.3%)	1(0.8%)	1(2.7%)	2(1.2%)
左室肥大	0	0	0	0	0	1(0.8%)	0	1(0.6%)
臨床検査	4(0.8%)	0	6(1.2%)	3(1.7%)	5(1.6%)	6(4.6%)	2(5.4%)	8(4.8%)
血圧上昇	2(0.4%)	0	4(0.8%)	1(0.6%)	2(0.6%)	4(3.1%)	1(2.7%)	5(3.0%)
心電図 T 波振幅減少	1(0.2%)	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
心電図 T 波逆転	0	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0
心拍数増加	1(0.2%)	0	0	1(0.6%)	1(0.3%)	0	0	0
心電図 R 波上昇不良	0	0	0	0	0	1(0.8%)	0	1(0.6%)
心電図異常 T 波	0	0	1(0.2%)	0	2(0.6%)	1(0.8%)	1(2.7%)	2(1.2%)
心電図低電位	0	0	0	0	0	1(0.8%)	0	1(0.6%)
血管障害	1(0.2%)	0	4(0.8%)	2(1.2%)	3(1.0%)	2(1.5%)	1(2.7%)	3(1.8%)
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	1(2.7%)	1(0.6%)
高血圧	1(0.2%)	0	4(0.8%)	1(0.6%)	2(0.6%)	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	1(0.8%)	0	1(0.6%)
静脈瘤	0	0	0	0	0	1(0.8%)	0	1(0.6%)
ほてり	0	0	0	1(0.6%)	1(0.3%)	0	0	0

例数（発現率）

表 2.7.4.7-29 女性における体重別の心血管系有害事象発現率（45 kg 未満）[CL-045, CL-048, CL-051]

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (CL045, CL048) (n=60)	25 mg (CL045) (n=24)	50 mg (CL045, CL048) (n=68)	100 mg (CL045) (n=24)	トルテロジン (CL048) (n=34)	50 mg 維持例 (CL051) (n=13)	100 mg 増量例 (CL051) (n=5)	合計 (CL051) (n=18)
すべての有害事象	2(3.3%)	3(12.5%)	2(2.9%)	2(8.3%)	2(5.9%)	1(7.7%)	0	1(5.6%)
心臓障害	2(3.3%)	3(12.5%)	0	2(8.3%)	0	1(7.7%)	0	1(5.6%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(7.7%)	0	1(5.6%)
第一度房室ブロック	0	0	0	1(4.2%)	0	0	0	0
伝導障害	0	0	0	1(4.2%)	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(7.7%)	0	1(5.6%)
動悸	0	1(4.2%)	0	0	0	0	0	0
洞性不整脈	0	1(4.2%)	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1(1.7%)	1(4.2%)	0	1(4.2%)	0	0	0	0
心室性期外収縮	1(1.7%)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	2(2.9%)	0	0	1(7.7%)	0	1(5.6%)
血圧上昇	0	0	1(1.5%)	0	0	0	0	0
心電図 T 波逆転	0	0	1(1.5%)	0	0	0	0	0
心電図異常 T 波	0	0	0	0	0	1(7.7%)	0	1(5.6%)
血管障害	0	0	0	0	2(5.9%)	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	1(2.9%)	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	1(2.9%)	0	0	0

例数（発現率）

表 2.7.4.7-30 女性における体重別の心血管系有害事象発現率（45 kg 以上）[CL-045, CL-048, CL-051]

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (CL045, CL048) (n=429)	25 mg (CL045) (n=144)	50 mg (CL045, CL048) (n=429)	100 mg (CL045) (n=149)	トルテロジン (CL048) (n=277)	50 mg 維持例 (CL051) (n=117)	100 mg 増量例 (CL051) (n=32)	合計 (CL051) (n=149)
すべての有害事象	14(3.3%)	3(2.1%)	15(3.5%)	7(4.7%)	13(4.7%)	14(12.0%)	5(15.6%)	19(12.8%)
心臓障害	9(2.1%)	3(2.1%)	9(2.1%)	2(1.3%)	8(2.9%)	8(6.8%)	2(6.3%)	10(6.7%)
上室性不整脈	1(0.2%)	0	0	0	0	2(1.7%)	0	2(1.3%)
心房細動	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1(0.4%)	0	0	0
右脚ブロック	2(0.5%)	0	1(0.2%)	0	0	1(0.9%)	1(3.1%)	2(1.3%)
動悸	1(0.2%)	2(1.4%)	5(1.2%)	1(0.7%)	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
洞房ブロック	0	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0
洞性不整脈	1(0.2%)	0	1(0.2%)	0	1(0.4%)	1(0.9%)	0	1(0.7%)
洞性徐脈	2(0.5%)	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
上室性期外収縮	2(0.5%)	0	2(0.5%)	1(0.7%)	5(1.8%)	0	0	0
頻脈	0	0	2(0.5%)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1(0.2%)	1(0.7%)	1(0.2%)	0	1(0.4%)	1(0.9%)	1(3.1%)	2(1.3%)
左室肥大	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
臨床検査	4(0.9%)	0	4(0.9%)	3(2.0%)	5(1.8%)	5(4.3%)	2(6.3%)	7(4.7%)
血圧上昇	2(0.5%)	0	3(0.7%)	1(0.7%)	2(0.7%)	4(3.4%)	1(3.1%)	5(3.4%)
心電図T波振幅減少	1(0.2%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0
心拍数増加	1(0.2%)	0	0	1(0.7%)	1(0.4%)	0	0	0
心電図R波上昇不良	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
心電図異常T波	0	0	1(0.2%)	0	2(0.7%)	0	1(3.1%)	1(0.7%)
心電図低電位	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
血管障害	1(0.2%)	0	4(0.9%)	2(1.3%)	1(0.4%)	2(1.7%)	1(3.1%)	3(2.0%)
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	1(3.1%)	1(0.7%)
高血圧	1(0.2%)	0	4(0.9%)	1(0.7%)	1(0.4%)	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
静脈瘤	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.7%)
ほてり	0	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0

例数（発現率）

表 2.7.4.7-31 高血圧症合併の有無別の心血管系有害事象発現率（高血圧症合併あり）[CL-045, CL-048, CL-051]

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (CL045, CL048) (n=150)	25 mg (CL045) (n=36)	50 mg (CL045, CL048) (n=131)	100 mg (CL045) (n=55)	トルテロジン (CL048) (n=107)	50 mg 維持例 (CL051) (n=35)	100 mg 増量例 (CL051) (n=13)	合計 (CL051) (n=48)
すべての有害事象	7(4.7%)	2(5.6%)	10(7.6%)	3(5.5%)	11(10.3%)	6(17.1%)	2(15.4%)	8(16.7%)
心臓障害	5(3.3%)	0	6(4.6%)	1(1.8%)	7(6.5%)	5(14.3%)	1(7.7%)	6(12.5%)
上室性不整脈	0	0	0	0	0	1(2.9%)	0	1(2.1%)
心房細動	1(0.7%)	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1(0.9%)	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	1(2.9%)	0	1(2.1%)
動悸	1(0.7%)	0	1(0.8%)	0	0	0	0	0
洞性不整脈	0	0	2(1.5%)	0	1(0.9%)	0	0	0
洞性徐脈	0	0	1(0.8%)	0	1(0.9%)	2(5.7%)	0	2(4.2%)
上室性期外収縮	3(2.0%)	0	3(2.3%)	1(1.8%)	4(3.7%)	0	0	0
頻脈	0	0	1(0.8%)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1(0.7%)	0	0	0	1(0.9%)	1(2.9%)	1(7.7%)	2(4.2%)
左室肥大	0	0	0	0	1(0.9%)	0	0	0
臨床検査	1(0.7%)	0	3(2.3%)	1(1.8%)	1(0.9%)	1(2.9%)	1(7.7%)	2(4.2%)
血圧上昇	1(0.7%)	0	1(0.8%)	0	0	0	0	0
心電図T波振幅減少	0	0	0	1(1.8%)	0	0	0	0
心電図R波上昇不良	0	0	0	0	0	1(2.9%)	0	1(2.1%)
心電図異常T波	0	0	1(0.8%)	0	1(0.9%)	0	1(7.7%)	1(2.1%)
QRS軸異常	0	0	1(0.8%)	0	0	0	0	0
心電図低電位	0	0	0	0	0	1(2.9%)	0	1(2.1%)
血管障害	2(1.3%)	2(5.6%)	4(3.1%)	1(1.8%)	4(3.7%)	1(2.9%)	0	1(2.1%)
大動脈瘤	0	0	0	0	0	1(2.9%)	0	1(2.1%)
高血圧	2(1.3%)	2(5.6%)	4(3.1%)	1(1.8%)	3(2.8%)	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	1(0.9%)	0	0	0

例数（発現率）

表 2.7.4.7-32 高血圧症合併の有無別の心血管系有害事象発現率（高血圧症合併なし）[CL-045, CL-048, CL-051]

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (CL045, CL048) (n=441)	25 mg (CL045) (n=174)	50 mg (CL045, CL048) (n=456)	100 mg (CL045) (n=153)	トルテロジン (CL048) (n=268)	50 mg 維持例 (CL051) (n=117)	100 mg 増量例 (CL051) (n=37)	合計 (CL051) (n=154)
すべての有害事象	15(3.4%)	6(3.4%)	11(2.4%)	8(5.2%)	8(3.0%)	16(13.7%)	6(16.2%)	22(14.3%)
心臓障害	11(2.5%)	6(3.4%)	6(1.3%)	5(3.3%)	3(1.1%)	9(7.7%)	3(8.1%)	12(7.8%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.6%)
上室性不整脈	2(0.5%)	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.6%)
心房細動	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.6%)
第一度房室ブロック	1(0.2%)	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	3(0.7%)	0	1(0.2%)	0	0	2(1.7%)	2(5.4%)	4(2.6%)
伝導障害	0	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.6%)
動悸	1(0.2%)	3(1.7%)	4(0.9%)	1(0.7%)	0	1(0.9%)	0	1(0.6%)
洞房ブロック	0	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0
洞性不整脈	1(0.2%)	1(0.6%)	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.6%)
洞性徐脈	2(0.5%)	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.6%)
上室性期外収縮	2(0.5%)	1(0.6%)	1(0.2%)	3(2.0%)	2(0.7%)	1(0.9%)	0	1(0.6%)
頻脈	0	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	2(0.5%)	1(0.6%)	1(0.2%)	0	1(0.4%)	0	1(2.7%)	1(0.6%)
左室肥大	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.6%)
臨床検査	4(0.9%)	0	5(1.1%)	2(1.3%)	5(1.9%)	6(5.1%)	2(5.4%)	8(5.2%)
血圧上昇	2(0.5%)	0	3(0.7%)	1(0.7%)	3(1.1%)	5(4.3%)	2(5.4%)	7(4.5%)
心電図T波振幅減少	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
心電図T波逆転	0	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0
心拍数増加	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.7%)	1(0.4%)	0	0	0
心電図異常T波	0	0	0	0	1(0.4%)	1(0.9%)	0	1(0.6%)
血管障害	0	0	0	1(0.7%)	0	2(1.7%)	1(2.7%)	3(1.9%)
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	1(2.7%)	1(0.6%)
末梢冷感	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.6%)
静脈瘤	0	0	0	0	0	1(0.9%)	0	1(0.6%)
ほてり	0	0	0	1(0.7%)	0	0	0	0

例数（発現率）

表 2.7.4.7-33 器質的心疾患の有無別の心血管系有害事象発現率（器質的心疾患あり）[CL-045, CL-048, CL-051]

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (CL045, CL048) (N=2)	25 mg (CL045) (N=1)	50 mg (CL045, CL048) (N=4)	100 mg (CL045) (N=3)	トルテロジン (CL048) (N=5)	50 mg 維持例 (CL051) (N=2)	100 mg 増量例 (CL051) (N=0)	合計 (CL051) (N=2)
すべての有害事象	0	1(100%)	0	1(33.3%)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1(33.3%)	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	1(33.3%)	0	0	0	0
伝導障害	0	0	0	1(33.3%)	0	0	0	0
血管障害	0	1(100%)	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	1(100%)	0	0	0	0	0	0

例数（発現率）

表 2.7.4.7-34 器質的心疾患の有無別の心血管系有害事象発現率（器質的心疾患なし）[CL-045, CL-048, CL-051]

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (CL045, CL048) (N=589)	25 mg (CL045) (N=209)	50 mg (CL045, CL048) (N=583)	100 mg (CL045) (N=205)	トルテロジン (CL048) (N=370)	50 mg 維持例 (CL051) (N=150)	100 mg 増量例 (CL051) (N=50)	合計 (CL051) (N=200)
すべての有害事象	22(3.7%)	7(3.3%)	21(3.6%)	10(4.9%)	19(5.1%)	22(14.7%)	8(16.0%)	30(15.0%)
心臓障害	16(2.7%)	6(2.9%)	12(2.1%)	5(2.4%)	10(2.7%)	14(9.3%)	4(8.0%)	18(9.0%)
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(0.7%)	0	1(0.5%)
上室性不整脈	2(0.3%)	0	0	0	0	2(1.3%)	0	2(1.0%)
心房細動	1(0.2%)	0	0	0	0	1(0.7%)	0	1(0.5%)
第一度房室ブロック	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	1(0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	0
右脚ブロック	3(0.5%)	0	1(0.2%)	0	0	3(2.0%)	2(4.0%)	5(2.5%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1(0.7%)	0	1(0.5%)
動悸	2(0.3%)	3(1.4%)	5(0.9%)	1(0.5%)	0	1(0.7%)	0	1(0.5%)
洞房ブロック	0	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0
洞性不整脈	1(0.2%)	1(0.5%)	2(0.3%)	0	1(0.3%)	1(0.7%)	0	1(0.5%)
洞性徐脈	2(0.3%)	0	1(0.2%)	0	1(0.3%)	3(2.0%)	0	3(1.5%)
上室性期外収縮	5(0.8%)	1(0.5%)	4(0.7%)	4(2.0%)	6(1.6%)	1(0.7%)	0	1(0.5%)
頻脈	0	0	2(0.3%)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	3(0.5%)	1(0.5%)	1(0.2%)	0	2(0.5%)	1(0.7%)	2(4.0%)	3(1.5%)
左室肥大	0	0	0	0	1(0.3%)	1(0.7%)	0	1(0.5%)
臨床検査	5(0.8%)	0	8(1.4%)	3(1.5%)	6(1.6%)	7(4.7%)	3(6.0%)	10(5.0%)
血圧上昇	3(0.5%)	0	4(0.7%)	1(0.5%)	3(0.8%)	5(3.3%)	2(4.0%)	7(3.5%)
心電図T波振幅減少	1(0.2%)	0	0	1(0.5%)	0	0	0	0
心電図T波逆転	0	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0
心拍数増加	1(0.2%)	0	1(0.2%)	1(0.5%)	1(0.3%)	0	0	0
心電図R波上昇不良	0	0	0	0	0	1(0.7%)	0	1(0.5%)
心電図異常T波	0	0	1(0.2%)	0	2(0.5%)	1(0.7%)	1(2.0%)	2(1.0%)
Q R S 軸異常	0	0	1(0.2%)	0	0	0	0	0
心電図低電位	0	0	0	0	0	1(0.7%)	0	1(0.5%)
血管障害	2(0.3%)	1(0.5%)	4(0.7%)	2(1.0%)	4(1.1%)	3(2.0%)	1(2.0%)	4(2.0%)
大動脈瘤	0	0	0	0	0	1(0.7%)	0	1(0.5%)
大動脈解離	0	0	0	0	0	0	1(2.0%)	1(0.5%)
高血圧	2(0.3%)	1(0.5%)	4(0.7%)	1(0.5%)	3(0.8%)	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	1(0.7%)	0	1(0.5%)
静脈瘤	0	0	0	0	0	1(0.7%)	0	1(0.5%)
ほてり	0	0	0	1(0.5%)	1(0.3%)	0	0	0

例数（発現率）

表 2.7.4.7-35 国内外で実施したミラベグロンのすべての臨床試験でみられた緑内障又は緑内障が疑われる有害事象

試験番号 症例番号	患者背景	報告された有害事象名	再評価による有害事象名	投与群	発現までの 投与期間
緑内障が治験期間中に発生したか又は悪化したと再評価判定された症例					
CL-049 #1683	性別・年齢：女性・52歳，発現国：スロバキア，人種：白人 ※緑内障の合併あり	開放隅角緑内障	開放隅角緑内障	ミラベグロン 50 mg	24 日間
CL-049 #1885	性別・年齢：女性・56歳，発現国：ドイツ，人種：白人 ※緑内障等の合併なし	急性閉塞隅角緑内障	急性閉塞隅角緑内障	ミラベグロン 100 mg	316 日間
CL-049 #1806	性別・年齢：男性・58歳，発現国：ポーランド，人種：白人 ※緑内障等の合併なし	緑内障	慢性閉塞隅角緑内障	トルテロジン 4 mg	86 日間
緑内障が治験期間中に発生したか又は悪化した可能性を否定できなかった症例					
CL-047 #6628	性別・年齢：女性・61歳，発現国：米国，人種：白人 ※緑内障等の合併なし	緑内障	緑内障の疑い	ミラベグロン 50 mg	80 日間
CL-074 #70781	性別・年齢：女性・69歳，発現国：米国，人種：白人 ※緑内障等の合併なし	緑内障	情報不十分により 緑内障を否定できない	ミラベグロン 25 mg	27 日間
緑内障が治験期間中に発生したか又は悪化した可能性が否定された症例					
CL-044 #1668	性別・年齢：女性・66歳，発現国：オランダ，人種：不明 ※ドライアイの合併あり	緑内障	非有害事象	ミラベグロン 200 mg	36 日間
CL-046 #3038	性別・年齢：女性・66歳，発現国：ハンガリー，人種：白人 ※開放隅角緑内障の合併あり	開放隅角緑内障	非有害事象	ミラベグロン 50 mg	10 日間
CL-049 #1280	性別・年齢：男性・63歳，発現国：英国，人種：白人 ※緑内障等の合併なし	緑内障	非有害事象	ミラベグロン 50 mg	338 日間
CL-049 #2022	性別・年齢：男性・61歳，発現国：ハンガリー，人種：白人 ※両眼内レンズ挿入術歴あり	緑内障	非有害事象	ミラベグロン 100 mg	38 日間
CL-049 #2626	性別・年齢：女性・65歳，発現国：英国，人種：白人 ※高眼圧症の合併あり	眼内圧亢進	非有害事象	ミラベグロン 100 mg	21 日間
CL-049 #7306	性別・年齢：女性・48歳，発現国：米国，人種：黒人 ※緑内障等の合併なし	緑内障	眼内圧亢進	ミラベグロン 100 mg	313 日間
CL-074 #71435	性別・年齢：女性・70歳，発現国：ドイツ，人種：白人 ※緑内障等の合併なし	眼圧上昇	非有害事象	ミラベグロン 25 mg	45 日間

CL-074：欧州/米国第 III 相試験

表 2.7.4.7-36 海外試験 [CL-044, CL-046, CL-047, CL-049] における腫瘍の発現率

	プラセボ	ミラベグロン				トルテロジン
		25 mg	50 mg	100 mg	200 mg	
欧州後期第 II 相試験 [CL-044] †	0.0% (0/169)	0.0% (0/169)	0.0% (0/169)	0.0% (0/168)	0.0% (0/167)	0.0% (0/85)
欧州第 III 相試験 [CL-046] ‡	0.2% (1/494)	–	0.2% (1/493)	0.4% (2/496)	–	0.4% (2/495)
米国第 III 相試験 [CL-047] ‡	0.4% (2/453)	–	0.9% (4/442)	0.7% (3/433)	–	–
海外長期投与試験 [CL-049] ‡	–	–	0.9% (7/812)	1.8% (15/820)	–	1.0% (8/812)

良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）に分類される有害事象の発現率（発現例数／安全性解析対象例数）

† MedDRA Version 9.0, ‡ MedDRA Version 9.1

表 2.7.4.7-37 海外長期投与試験 [CL-049] における腫瘍の発現時期

MedDRA Version 9.1 基本語 (PT)	前試験での投与群†	CL-049 試験における腫瘍発現時期												
		(日)	(カ月)											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ミラベグロン 50 mg														
子宮内膜癌第 1 期‡ 子宮平滑筋腫	プラセボ	315 315											X X	
基底細胞癌	プラセボ	162						X						
基底細胞癌	ミラベグロン 100 mg	88			X									
基底細胞癌	－	73			X									
乳房の良性新生物	ミラベグロン 50 mg	20	X											
皮膚乳頭腫	ミラベグロン 100 mg	35		X										
神経腫	ミラベグロン 50 mg	345												X
ミラベグロン 100 mg														
乳癌‡	ミラベグロン 100 mg	86			X									
乳癌‡	プラセボ	92				X								
子宮内膜癌‡	－	139					X							
線維腫‡	トルテロジン	329											X	
肺の悪性新生物‡	ミラベグロン 50 mg	126					X							
肺の悪性新生物‡	プラセボ	53		X										
前立腺癌‡	ミラベグロン 50 mg	54		X										
前立腺癌‡	－	49		X										
膵癌‡	トルテロジン	323											X	
甲状腺新生物‡	ミラベグロン 100 mg	263									X			
移行上皮癌‡	プラセボ	309											X	
基底細胞癌	ミラベグロン 100 mg	342												X
基底細胞癌	ミラベグロン 50 mg	213								X				
基底細胞癌	ミラベグロン 100 mg	333												X
皮膚乳頭腫		333												X
乳房の良性新生物	ミラベグロン 100 mg	293										X		
トルテロジン														
肺の良性新生物‡	－	300										X		
乳癌‡		293										X		
乳癌‡	－	203							X					
子宮内膜癌‡	トルテロジン	296										X		
子宮平滑筋腫‡	トルテロジン	85			X									
子宮平滑筋腫	－	7	X											

MedDRA Version 9.1 基本語 (PT)	前試験での投与群†	CL-049 試験における腫瘍発現時期												
		(日)	(カ月)											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
線維腺腫	－	222								X				
乳管内乳頭腫		222								X				
扁平上皮癌	ミラベグロン 100 mg	168						X						
肺新生物	ミラベグロン 50 mg	141					X							

† 前試験（欧州第 III 相試験 [CL-046]，米国第 III 相試験 [CL-047]）に参加し，12 週間の治療期及び 30 日間の後観察期を終了した被験者は，本試験 [CL-049] に登録可能とした。

‡ 重篤な有害事象

表 2.7.4.7-38 収縮期血圧ベースライン値別の収縮期血圧の推移（被験者測定，起床時）[CL-045, CL-048, CL-051]

	投与群	評価時期	140 mmHg 未満			140 mmHg 以上		
			例数	平均値±標準偏差	変化量±標準偏差 (最終評価-0w)	例数	平均値±標準偏差	変化量±標準偏差 (最終評価-0w)
比較対照試験 [CL-045, CL-048]	プラセボ (CL045, CL048)	0w	456	118.66 ± 13.418	—	130	151.26 ± 8.906	—
		最終評価時	449	121.60 ± 14.471	2.97 ± 9.789	125	147.60 ± 13.033	-3.66 ± 11.004
	25 mg (CL045)	0w	172	117.73 ± 12.987	—	35	151.30 ± 7.932	—
		最終評価時	167	119.24 ± 15.116	1.72 ± 9.528	35	146.84 ± 13.260	-4.47 ± 12.839
	50 mg (CL045, CL048)	0w	462	118.45 ± 13.204	—	123	151.28 ± 9.524	—
		最終評価時	453	121.51 ± 15.038	3.21 ± 9.532	118	148.70 ± 14.815	-2.62 ± 13.666
	100 mg (CL045)	0w	162	118.73 ± 12.866	—	43	150.04 ± 8.648	—
		最終評価時	157	120.89 ± 14.227	2.34 ± 8.890	43	149.26 ± 12.750	-0.78 ± 13.499
長期投与試験 [CL-051]	トルテロジン (CL048)	0w	288	118.69 ± 12.883	—	87	149.59 ± 8.725	—
		最終評価時	283	121.66 ± 15.384	3.14 ± 9.902	84	146.49 ± 9.844	-2.89 ± 10.466
	50 mg 維持例 (CL051)	0w	108	118.57 ± 11.234	—	43	155.36 ± 11.382	—
		最終評価時	102	117.90 ± 13.745	-0.94 ± 10.009	41	146.13 ± 14.161	-8.76 ± 12.777
	100 mg 増量例 (CL051)	0w	34	118.46 ± 12.586	—	16	150.24 ± 6.249	—
		最終評価時	34	119.21 ± 12.987	0.75 ± 10.113	16	143.43 ± 7.116	-6.81 ± 8.018
	合計 (CL051)	0w	142	118.54 ± 11.526	—	59	153.97 ± 10.449	—
		最終評価時	136	118.22 ± 13.524	-0.52 ± 10.024	57	145.37 ± 12.582	-8.22 ± 11.602

表 2.7.4.7-39 収縮期血圧ベースライン値別の収縮期血圧の推移（被験者測定，投与 6 時間後）[CL-045, CL-048, CL-051]

	投与群	評価時期	140 mmHg 未満			140 mmHg 以上		
			例数	平均値±標準偏差	変化量±標準偏差 (最終評価-0w)	例数	平均値±標準偏差	変化量±標準偏差 (最終評価-0w)
比較対照試験 [CL-045, CL-048]	プラセボ (CL045, CL048)	0w	490	119.40 ± 11.710	—	94	148.34 ± 6.697	—
		最終評価時	478	121.64 ± 13.318	2.27 ± 9.349	92	145.18 ± 10.750	-3.02 ± 10.346
	25 mg (CL045)	0w	177	119.46 ± 11.301	—	30	150.28 ± 9.023	—
		最終評価時	175	121.89 ± 12.401	2.51 ± 9.513	30	143.59 ± 11.922	-6.68 ± 11.615
	50 mg (CL045, CL048)	0w	488	119.20 ± 11.681	—	97	149.30 ± 8.344	—
		最終評価時	480	121.81 ± 13.094	2.66 ± 9.281	93	142.66 ± 9.488	-6.80 ± 11.024
	100 mg (CL045)	0w	166	117.97 ± 12.114	—	41	150.78 ± 7.045	—
		最終評価時	165	121.50 ± 11.867	3.56 ± 9.056	41	148.57 ± 10.640	-2.21 ± 11.940
長期投与試験 [CL-051]	トルテロジン (CL048)	0w	313	119.22 ± 12.103	—	57	148.39 ± 7.895	—
		最終評価時	305	122.51 ± 13.472	3.48 ± 9.163	56	143.05 ± 10.401	-5.41 ± 11.210
	50 mg 維持例 (CL051)	0w	120	118.83 ± 11.246	—	31	149.17 ± 6.823	—
		最終評価時	115	119.60 ± 14.029	0.79 ± 8.971	30	142.10 ± 12.347	-6.87 ± 10.922
	100 mg 増量例 (CL051)	0w	36	119.25 ± 11.871	—	14	150.05 ± 7.814	—
		最終評価時	36	120.25 ± 11.598	1.00 ± 10.531	14	139.05 ± 8.774	-11.00 ± 12.232
	合計 (CL051)	0w	156	118.93 ± 11.356	—	45	149.44 ± 7.068	—
		最終評価時	151	119.75 ± 13.455	0.84 ± 9.330	44	141.13 ± 11.321	-8.19 ± 11.379

表 2.7.4.7-40 拡張期血圧ベースライン値別の拡張期血圧の推移（被験者測定，起床時）[CL-045, CL-048, CL-051]

	投与群	評価時期	90 mmHg 未満			90 mmHg 以上		
			例数	平均値±標準偏差	変化量±標準偏差 (最終評価-0w)	例数	平均値±標準偏差	変化量±標準偏差 (最終評価-0w)
比較対照試験 [CL-045, CL-048]	プラセボ (CL045, CL048)	0w	497	74.00 ± 9.139	—	89	94.94 ± 4.612	—
		最終評価時	486	75.39 ± 9.694	1.41 ± 7.399	88	89.81 ± 9.119	-5.18 ± 8.223
	25 mg (CL045)	0w	184	73.76 ± 9.284	—	23	94.38 ± 4.867	—
		最終評価時	179	74.44 ± 9.805	0.74 ± 7.428	23	90.34 ± 6.537	-4.04 ± 5.627
	50 mg (CL045, CL048)	0w	506	73.93 ± 9.068	—	79	95.92 ± 6.133	—
		最終評価時	494	75.96 ± 10.138	2.12 ± 7.230	77	91.94 ± 7.897	-3.84 ± 8.211
	100 mg (CL045)	0w	180	74.38 ± 8.616	—	25	96.49 ± 4.222	—
		最終評価時	176	75.90 ± 9.225	1.58 ± 7.814	24	93.67 ± 7.564	-3.05 ± 8.302
長期投与試験 [CL-051]	トルテロジン (CL048)	0w	328	73.81 ± 8.840	—	47	96.10 ± 5.899	—
		最終評価時	321	75.64 ± 9.610	1.84 ± 7.126	46	90.94 ± 7.958	-5.24 ± 8.446
	50 mg 維持例 (CL051)	0w	116	74.71 ± 7.643	—	35	96.83 ± 7.283	—
		最終評価時	110	73.54 ± 9.003	-1.41 ± 6.931	33	87.25 ± 8.599	-9.18 ± 9.285
	100 mg 増量例 (CL051)	0w	40	76.66 ± 8.060	—	10	95.20 ± 4.683	—
		最終評価時	40	76.50 ± 7.802	-0.16 ± 8.264	10	88.97 ± 10.992	-6.23 ± 11.024
	合計 (CL051)	0w	156	75.21 ± 7.773	—	45	96.47 ± 6.778	—
		最終評価時	150	74.33 ± 8.772	-1.07 ± 7.302	43	87.65 ± 9.098	-8.49 ± 9.660

表 2.7.4.7-41 拡張期血圧ベースライン値別の拡張期血圧の推移（被験者測定，投与 6 時間後）[CL-045, CL-048, CL-051]

	投与群	評価時期	90 mmHg 未満			90 mmHg 以上		
			例数	平均値±標準偏差	変化量±標準偏差 (最終評価-0w)	例数	平均値±標準偏差	変化量±標準偏差 (最終評価-0w)
比較対照試験 [CL-045, CL-048]	プラセボ (CL045, CL048)	0w	541	73.55 ± 8.486	—	43	93.64 ± 3.600	—
		最終評価時	528	74.76 ± 9.372	1.25 ± 7.386	42	89.44 ± 7.751	-4.24 ± 6.877
	25 mg (CL045)	0w	187	74.43 ± 8.469	—	20	94.58 ± 4.081	—
		最終評価時	185	75.01 ± 8.857	0.74 ± 7.173	20	89.14 ± 7.371	-5.44 ± 7.648
	50 mg (CL045, CL048)	0w	538	73.66 ± 8.505	—	47	95.08 ± 4.047	—
		最終評価時	527	75.38 ± 8.565	1.72 ± 7.113	46	89.46 ± 7.442	-5.68 ± 7.826
	100 mg (CL045)	0w	187	73.05 ± 8.612	—	20	96.01 ± 5.208	—
		最終評価時	186	75.92 ± 9.311	2.86 ± 8.057	20	91.04 ± 6.468	-4.97 ± 6.263
長期投与試験 [CL-051]	トルテロジン (CL048)	0w	344	73.14 ± 8.511	—	26	96.56 ± 6.752	—
		最終評価時	335	75.84 ± 8.873	2.62 ± 6.894	26	92.45 ± 7.220	-4.12 ± 5.485
	50 mg 維持例 (CL051)	0w	132	74.03 ± 8.115	—	19	94.73 ± 5.137	—
		最終評価時	127	73.19 ± 8.998	-0.84 ± 6.909	18	90.60 ± 7.066	-4.02 ± 7.684
	100 mg 増量例 (CL051)	0w	43	76.28 ± 8.410	—	7	94.71 ± 4.897	—
		最終評価時	43	75.06 ± 7.163	-1.22 ± 7.758	7	89.33 ± 6.944	-5.38 ± 10.320
	合計 (CL051)	0w	175	74.58 ± 8.221	—	26	94.72 ± 4.976	—
		最終評価時	170	73.66 ± 8.589	-0.94 ± 7.112	25	90.25 ± 6.911	-4.40 ± 8.297

表 2.7.4.7-42 前立腺肥大症を合併した男性患者における有害事象発現状況 [CL-046, CL-047]

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		ミラベグロン				トルテロジン 4 mg	
			50 mg		100 mg			
	α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬	
	あり (n=49)	なし (n=48)	あり (n=45)	なし (n=46)	あり (n=49)	なし (n=51)	あり (n=26)	なし (n=24)
すべての有害事象	20(40.8%)	25(52.1%)	18(40.0%)	19(41.3%)	20(40.8%)	22(43.1%)	12(46.2%)	11(45.8%)
感染症及び寄生虫症	7(14.3%)	5(10.4%)	5(11.1%)	3(6.5%)	3(6.1%)	6(11.8%)	2(7.7%)	1(4.2%)
インフルエンザ	0	0	1(2.2%)	1(2.2%)	0	1(2.0%)	0	0
肺炎	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	1(2.0%)	1(2.0%)	0	0
膀胱炎	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1(2.0%)	0	3(6.7%)	0	0	0	1(3.8%)	0
咽喉頭炎	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
上気道感染	3(6.1%)	0	0	2(4.3%)	0	1(2.0%)	0	0
副鼻腔炎	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
真菌感染	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1(2.0%)	0	1(2.2%)	0	1(2.0%)	2(3.9%)	0	0
胃腸炎	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	1(4.2%)
急性気管支炎	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	1(2.1%)	1(2.2%)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
带状疱疹	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
創傷感染	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	0	1(2.1%)	0	0	1(2.0%)	1(2.0%)	0	0
再発肺癌，細胞タイプ不明	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
血液及びリンパ系障害	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
小球性貧血	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	2(4.1%)	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	2(4.1%)	0	0	0
代謝及び栄養障害	1(2.0%)	1(2.1%)	0	0	0	0	1(3.8%)	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
低ナトリウム血症	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
異脂肪血症	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	1(2.0%)	1(2.1%)	0	1(2.2%)	1(2.0%)	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		ミラベグロン				トルテロジン 4 mg	
			50 mg		100 mg			
	α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬	
	あり (n=49)	なし (n=48)	あり (n=45)	なし (n=46)	あり (n=49)	なし (n=51)	あり (n=26)	なし (n=24)
悪夢	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	1(2.1%)	0	1(2.2%)	0	0	0	0
神経系障害	2(4.1%)	3(6.3%)	1(2.2%)	2(4.3%)	3(6.1%)	0	1(3.8%)	2(8.3%)
頭痛	0	1(2.1%)	1(2.2%)	1(2.2%)	2(4.1%)	0	0	0
坐骨神経痛	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
破裂性脳動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	1(4.2%)
神経圧迫	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1(2.0%)	1(2.1%)	0	1(2.2%)	1(2.0%)	0	0	1(4.2%)
てんかん	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
眼障害	0	0	1(2.2%)	0	2(4.1%)	1(2.0%)	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
黄斑変性	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
視覚障害	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
網膜炎	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
耳及び迷路障害	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	2(8.3%)
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	0	0	1(4.2%)
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1(4.2%)
鼓膜穿孔	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
心臓障害	2(4.1%)	0	1(2.2%)	0	2(4.1%)	2(3.9%)	2(7.7%)	0
狭心症	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
冠動脈疾患	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
心房細動	0	0	1(2.2%)	0	0	1(2.0%)	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
頻脈	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
発作性頻脈	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
洞性徐脈	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	3(6.1%)	6(12.5%)	4(8.9%)	5(10.9%)	3(6.1%)	2(3.9%)	5(19.2%)	5(20.8%)
末梢血管障害	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	2(4.1%)	6(12.5%)	3(6.7%)	4(8.7%)	3(6.1%)	2(3.9%)	5(19.2%)	5(20.8%)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	4(8.2%)	1(2.1%)	1(2.2%)	3(6.5%)	2(4.1%)	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1(2.0%)	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	1(2.0%)	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ		ミラベグロン				トルテロジン 4 mg	
			50 mg		100 mg			
	α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬	
	あり (n=49)	なし (n=48)	あり (n=45)	なし (n=46)	あり (n=49)	なし (n=51)	あり (n=26)	なし (n=24)
咽喉頭痛	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
胸膜痛	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
鼻出血	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
後鼻漏	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
胃腸障害	7(14.3%)	4(8.3%)	4(8.9%)	5(10.9%)	3(6.1%)	6(11.8%)	4(15.4%)	1(4.2%)
口内乾燥	2(4.1%)	0	1(2.2%)	0	2(4.1%)	2(3.9%)	3(11.5%)	1(4.2%)
口腔内痛	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1(2.2%)	0	0	2(3.9%)	0	0
消化不良	1(2.0%)	0	1(2.2%)	0	1(2.0%)	1(2.0%)	0	0
胃炎	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
腹痛	1(2.0%)	0	0	2(4.3%)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
便秘	1(2.0%)	2(4.2%)	0	3(6.5%)	0	0	2(7.7%)	0
腹部不快感	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
単径ヘルニア	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
食中毒	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
悪心	1(2.0%)	0	1(2.2%)	0	1(2.0%)	0	0	0
嘔吐	1(2.0%)	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
血便排泄	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	3(6.3%)	0	0	1(2.0%)	1(2.0%)	2(7.7%)	0
発汗障害	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
発疹	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
日光性角化症	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	2(4.1%)	3(6.3%)	1(2.2%)	3(6.5%)	4(8.2%)	3(5.9%)	1(3.8%)	1(4.2%)
関節痛	0	2(4.2%)	0	0	1(2.0%)	1(2.0%)	0	0
関節摩擦音	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ		ミラベグロン				トルテロジン 4 mg	
			50 mg		100 mg			
	α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬	
	あり (n=49)	なし (n=48)	あり (n=45)	なし (n=46)	あり (n=49)	なし (n=51)	あり (n=26)	なし (n=24)
筋骨格痛	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
骨関節炎	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	1(4.2%)
変形性脊椎炎	0	0	0	0	0	0	0	1(4.2%)
筋痛	1(2.0%)	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
筋硬化症	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
背部痛	2(4.1%)	0	0	0	0	2(3.9%)	0	0
側腹部痛	0	0	1(2.2%)	0	1(2.0%)	0	0	0
四肢痛	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
腎及び尿路障害	1(2.0%)	1(2.1%)	2(4.4%)	1(2.2%)	1(2.0%)	2(3.9%)	1(3.8%)	2(8.3%)
失禁	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
尿流量減少	0	1(2.1%)	0	0	0	1(2.0%)	0	1(4.2%)
排尿困難	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
排尿躊躇	0	0	0	1(2.2%)	0	0	1(3.8%)	0
尿閉	1(2.0%)	0	1(2.2%)	0	0	0	0	1(4.2%)
腎機能障害	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
生殖系及び乳房障害	1(2.0%)	0	1(2.2%)	0	1(2.0%)	1(2.0%)	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
前立腺硬結	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
全身障害及び投与局所様態	2(4.1%)	3(6.3%)	2(4.4%)	6(13.0%)	3(6.1%)	2(3.9%)	1(3.8%)	0
発熱	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
無力症	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
疲労	0	1(2.1%)	2(4.4%)	2(4.3%)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1(2.0%)	0	0	2(4.3%)	0	2(3.9%)	1(3.8%)	0
胸痛	0	2(4.2%)	0	0	2(4.1%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	2(4.3%)	0	0	0	0
疼痛	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	4(8.2%)	3(6.3%)	0	3(6.5%)	4(8.2%)	3(5.9%)	3(11.5%)	0
血中ブドウ糖増加	2(4.1%)	0	0	0	2(4.1%)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1(2.0%)	0	1(3.8%)	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
血中クレアチニン増加	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 9.1 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		ミラベグロン				トルテロジン 4 mg	
			50 mg		100 mg			
	α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬		α ₁ 受容体遮断薬	
	あり (n=49)	なし (n=48)	あり (n=45)	なし (n=46)	あり (n=49)	なし (n=51)	あり (n=26)	なし (n=24)
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
血中尿素増加	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
赤芽球数増加	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
好塩基球数増加	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
後骨髄球数増加	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
収縮期血圧上昇	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧異常	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
収縮期血圧異常	1(2.0%)	0	0	0	0	0	0	0
結腸内視鏡検査	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
皮膚生検異常	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
体重増加	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
心電図 T 波振幅減少	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
傷害, 中毒及び処置合併症	0	1(2.1%)	1(2.2%)	0	1(2.0%)	1(2.0%)	1(3.8%)	0
交通事故	0	0	0	0	0	0	1(3.8%)	0
処置後血腫	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
靱帯断裂	0	0	0	0	0	1(2.0%)	0	0
転倒	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
外科及び内科処置	0	2(4.2%)	2(4.4%)	3(6.5%)	1(2.0%)	0	0	0
骨移植	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
歯科インプラント埋込み	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
歯科治療	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
拔牙	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0	0
皮膚病変切除	0	0	1(2.2%)	0	1(2.0%)	0	0	0
ポリープ切除	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
結腸ポリープ切除	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
白内障手術	0	1(2.1%)	0	0	0	0	0	0
経尿道の前立腺摘除	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0
静脈瘤手術	0	0	0	1(2.2%)	0	0	0	0

例数 (発現率)

表 2.7.4.7-43 前立腺肥大症を合併した男性患者におけるバイタルサインの変化（医療機関測定）[CL-046, CL-047]

対象： 海外臨床 2 試験 [CL-046, CL-047]	プラセボ		ミラベグロン 50 mg		ミラベグロン 100 mg		トルテロジン 4 mg	
	α_1 受容体遮断薬		α_1 受容体遮断薬		α_1 受容体遮断薬		α_1 受容体遮断薬	
	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
収縮期血圧 (mmHg)								
例数	48	46	44	43	47	45	23	24
ベースライン	129.7	133.7	133.0	133.1	128.6	138.6	136.7	143.1
最終評価時	129.5	134.4	133.2	133.9	130.5	131.0	135.1	145.1
変化量	-0.1	0.8	0.2	0.8	1.9	-7.6	-1.6	2.0
変化量の調整済み平均値	-2.5	1.1	-0.4	1.8	-0.4	-4.4	-2.4	4.6
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-	-	2.1 (-2.8, 7.0)	0.7 (-4.3, 5.8)	2.1 (-2.8, 6.9)	-5.4 (-10.4, -0.5)	0.1 (-6.0, 6.2)	3.5 (-2.6, 9.6)
拡張期血圧 (mmHg)								
例数	48	46	44	43	47	45	23	24
ベースライン	74.0	76.9	77.9	77.9	76.2	79.0	79.8	80.3
最終評価時	76.1	77.8	77.5	77.7	74.6	74.4	80.4	82.5
変化量	2.1	1.0	-0.4	-0.2	-1.6	-4.5	0.7	2.1
変化量の調整済み平均値	0.8	0.9	-0.2	0.3	-1.9	-3.8	1.1	2.8
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-	-	-1.0 (-4.1, 2.0)	-0.6 (-3.6, 2.5)	-2.7 (-5.7, 0.2)	-4.7 (-7.7, -1.6)	0.3 (-3.5, 4.0)	1.9 (-1.8, 5.6)
平均脈拍数 (bpm)								
例数	47	46	44	43	47	45	23	24
ベースライン	72.1	68.9	68.8	66.9	71.2	70.7	73.1	75.1
最終評価時	73.0	72.0	70.0	68.7	73.6	71.3	75.0	73.6
変化量	0.9	3.1	1.2	1.7	2.4	0.6	1.9	-1.5
変化量の調整済み平均値	1.4	2.7	0.8	0.6	2.5	0.5	3.2	0.2
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-	-	-0.5 (-4.1, 3.0)	-2.1 (-5.7, 1.5)	1.1 (-2.4, 4.6)	-2.2 (-5.8, 1.4)	1.8 (-2.6, 6.2)	-2.4 (-6.9, 2.0)

表 2.7.4.7-44 前立腺肥大症を合併した男性患者におけるバイタルサインの変化（被験者測定）[CL-046, CL-047]

対象： 海外臨床 2 試験 [CL-046, CL-047]	プラセボ α_1 受容体遮断薬		ミラベグロン 50 mg α_1 受容体遮断薬		ミラベグロン 100 mg α_1 受容体遮断薬		トルテロジン 4 mg α_1 受容体遮断薬	
	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
収縮期血圧 (mmHg) : AM 測定								
例数	48	46	45	42	47	46	23	24
ベースライン	130.1	133.3	134.4	131.8	132.0	135.1	138.1	138.8
最終評価時	129.1	134.2	135.3	131.3	133.6	135.5	142.0	137.9
変化量	-0.9	0.8	0.8	-0.5	1.6	0.4	4.0	-0.8
変化量の調整済み平均値	-2.2	1.0	1.0	-0.2	1.4	1.4	3.7	-0.9
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-	-	3.2 (-0.6, 7.0)	-1.2 (-5.1, 2.7)	3.6 (-0.2, 7.3)	0.3 (-3.4, 4.1)	5.9 (1.2, 10.6)	-1.9 (-6.6, 2.8)
収縮期血圧 (mmHg) : PM 測定								
例数	48	46	45	42	47	46	23	24
ベースライン	129.7	132.1	132.8	129.8	126.4	132.7	131.0	137.0
最終評価時	130.2	132.3	132.5	130.4	129.1	132.4	135.4	134.9
変化量	0.5	0.3	-0.3	0.7	2.7	-0.3	4.4	-2.1
変化量の調整済み平均値	-0.1	0.8	0.3	0.8	1.2	0.6	3.3	-1.0
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-	-	0.3 (-3.6, 4.2)	-0.0 (-4.0, 4.0)	1.3 (-2.6, 5.2)	-0.2 (-4.1, 3.7)	3.3 (-1.5, 8.2)	-1.8 (-6.7, 3.1)
拡張期血圧 (mmHg) : AM 測定								
例数	48	46	45	42	47	46	23	24
ベースライン	77.1	78.9	78.8	78.5	78.6	77.7	80.0	77.2
最終評価時	75.6	78.4	78.5	78.3	78.2	77.2	82.3	78.9
変化量	-1.5	-0.6	-0.4	-0.2	-0.4	-0.6	2.3	1.6
変化量の調整済み平均値	-1.8	-0.4	-0.2	-0.2	-0.3	-0.7	2.7	1.4
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-	-	1.6 (-0.7, 3.9)	0.2 (-2.1, 2.6)	1.5 (-0.8, 3.7)	-0.3 (-2.6, 2.0)	4.5 (1.7, 7.4)	1.8 (-1.0, 4.6)
拡張期血圧 (mmHg) : PM 測定								
例数	48	46	45	42	47	46	23	24
ベースライン	75.4	75.9	76.0	76.1	73.7	74.9	74.3	75.0
最終評価時	74.4	75.9	76.6	76.2	74.8	74.0	78.1	75.1
変化量	-1.0	0.0	0.6	0.2	1.1	-0.9	3.8	0.1
変化量の調整済み平均値	-1.0	0.2	0.8	0.4	0.7	-1.0	3.6	0.1
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-	-	1.8 (-0.7, 4.2)	0.2 (-2.4, 2.7)	1.6 (-0.8, 4.1)	-1.2 (-3.7, 1.2)	4.6 (1.6, 7.6)	-0.1 (-3.2, 2.9)
平均脈拍数 (bpm) : AM 測定								
例数	48	46	45	42	47	46	23	24
ベースライン	69.3	67.1	67.7	62.0	68.3	68.0	69.0	67.0
最終評価時	68.1	66.8	68.0	64.6	70.2	68.1	70.6	68.7
変化量	-1.1	-0.3	0.4	2.6	1.9	0.1	1.6	1.7

対象： 海外臨床 2 試験 [CL-046, CL-047]	プラセボ		ミラベグロン 50 mg		ミラベグロン 100 mg		トルテロジン 4 mg	
	α_1 受容体遮断薬		α_1 受容体遮断薬		α_1 受容体遮断薬		α_1 受容体遮断薬	
	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
変化量の調整済み平均値	-0.7	-0.4	0.5	1.4	2.1	0.2	2.1	1.8
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-	-	1.2 (-1.4, 3.7)	1.8 (-0.8, 4.4)	2.8 (0.3, 5.3)	0.6 (-1.9, 3.1)	2.8 (-0.3, 5.9)	2.1 (-1.0, 5.3)
平均脈拍数 (bpm) : PM 測定								
例数	48	46	45	42	47	46	23	24
ベースライン	74.0	74.1	73.1	67.5	72.9	72.1	73.5	71.8
最終評価時	73.7	73.3	74.0	68.2	74.5	72.3	75.3	73.5
変化量	-0.3	-0.7	0.8	0.8	1.7	0.2	1.8	1.7
変化量の調整済み平均値	0.1	-0.2	1.0	-0.2	1.9	0.3	1.5	1.0
プラセボ群との差 (95%信頼区間)	-	-	0.9 (-1.7, 3.5)	0.0 (-2.7, 2.7)	1.8 (-0.8, 4.3)	0.5 (-2.1, 3.1)	1.4 (-1.8, 4.6)	1.2 (-2.0, 4.4)

表 2.7.4.7-45 前立腺肥大症を合併した男性患者における残尿量の変化 [CL-046, CL-047]

対象： 海外臨床 2 試験 [CL-046, CL-047]	プラセボ		ミラベグロン 50 mg		ミラベグロン 100 mg		トルテロジン 4 mg	
	α_1 受容体遮断薬		α_1 受容体遮断薬		α_1 受容体遮断薬		α_1 受容体遮断薬	
	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
残尿量 (mL)								
例数	49	48	45	46	49	51	26	24
ベースライン (最小値, 最大値)	27.8 (0, 134)	40.5 (0, 263)	41.4 (0, 253)	36.3 (0, 168)	39.2 (0, 201)	46.7 (0, 239)	36.8 (0, 122)	31.1 (0, 105)
最終評価時 (最小値, 最大値)	33.8 (0, 270)	32.5 (0, 165)	39.9 (0, 237)	39.5 (0, 168)	37.2 (0, 320)	43.4 (0, 199)	36.1 (0, 175)	31.2 (0, 136)
残尿量の変化量 (mL)								
平均値	3.7	-10.3	-1.5	2.6	1.1	-6.3	-3.6	-0.2
標準偏差	37.20	44.12	49.15	44.79	53.37	59.58	33.67	34.60
最小値	-55	-149	-216	-109	-118	-185	-76	-51
最大値	152	92	98	134	198	148	93	113
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	-2.0
第 1 四分位点	-17.0	-27.0	-13.0	-16.0	-26.0	-32.0	-14.0	-20.0
第 3 四分位点	10.0	8.0	8.0	14.0	10.0	13.0	6.0	9.0

表 2.7.4.7-46 OAB 前治療薬の有無別の有害事象の要約 [CL-045]

	プラセボ		25 mg		50 mg		100 mg	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=29	なし n=183	あり n=41	なし n=169	あり n=38	なし n=170	あり n=40	なし n=168
有害事象	17(58.6%)	140(76.5%)	33(80.5%)	136(80.5%)	31(81.6%)	140(82.4%)	34(85.0%)	141(83.9%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	4(13.8%)	36(19.7%)	12(29.3%)	37(21.9%)	9(23.7%)	42(24.7%)	12(30.0%)	42(25.0%)
中止に至った有害事象	1(3.4%)	3(1.6%)	2(4.9%)	3(1.8%)	2(5.3%)	5(2.9%)	1(2.5%)	7(4.2%)
治験薬との関連性が否定できない中止に至った有害事象	1(3.4%)	1(0.5%)	0	1(0.6%)	1(2.6%)	4(2.4%)	0	6(3.6%)
重篤な有害事象	0	4(2.2%)	0	3(1.8%)	1(2.6%)	0	0	1(0.6%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0	1(0.5%)	0	1(0.6%)	0	0	0	1(0.6%)

例数（発現率）

表 2.7.4.7-47 OAB 前治療薬の有無別の有害事象の要約 [CL-048]

	プラセボ		50 mg		トルテロジン	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=136	なし n=243	あり n=129	なし n=250	あり n=114	なし n=261
有害事象	100(73.5%)	192(79.0%)	96(74.4%)	185(74.0%)	92(80.7%)	213(81.6%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	29(21.3%)	62(25.5%)	27(20.9%)	66(26.4%)	36(31.6%)	95(36.4%)
中止に至った有害事象	3(2.2%)	5(2.1%)	4(3.1%)	8(3.2%)	3(2.6%)	9(3.4%)
治験薬との関連性が否定できない中止に至った有害事象	1(0.7%)	3(1.2%)	2(1.6%)	4(1.6%)	0	8(3.1%)
重篤な有害事象	2(1.5%)	2(0.8%)	2(1.6%)	1(0.4%)	2(1.8%)	2(0.8%)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.4%)

例数（発現率）

表 2.7.4.7-48 OAB 前治療薬の有無別の有害事象発現状況 [CL-045]

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ 前治療薬		25 mg 前治療薬		50 mg 前治療薬		100 mg 前治療薬	
	あり n=29	なし n=183	あり n=41	なし n=169	あり n=38	なし n=170	あり n=40	なし n=168
血液及びリンパ系障害	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
貧血	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	4(13.8%)	4(2.2%)	2(4.9%)	4(2.4%)	2(5.3%)	5(2.9%)	2(5.0%)	4(2.4%)
上室性不整脈	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
心房細動	1(3.4%)	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(0.6%)
徐脈	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
右脚ブロック	1(3.4%)	1(0.5%)	0	0	0	1(0.6%)	0	0
動悸	0	1(0.5%)	1(2.4%)	2(1.2%)	1(2.6%)	3(1.8%)	0	1(0.6%)
洞房ブロック	0	0	0	0	1(2.6%)	0	0	0
洞性不整脈	0	1(0.5%)	0	1(0.6%)	0	0	0	0
洞性徐脈	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1(3.4%)	0	1(2.4%)	0	1(2.6%)	0	2(5.0%)	2(1.2%)
頻脈	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
心室性期外収縮	1(3.4%)	0	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)	0	0
耳及び迷路障害	1(3.4%)	1(0.5%)	0	2(1.2%)	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)
耳鳴	1(3.4%)	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	1(0.5%)	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)
耳不快感	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
眼障害	0	1(0.5%)	1(2.4%)	2(1.2%)	1(2.6%)	3(1.8%)	0	2(1.2%)
眼精疲労	0	0	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)
眼瞼炎	0	0	0	0	0	2(1.2%)	0	0
白内障	0	1(0.5%)	0	1(0.6%)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1(2.4%)	0	0	1(0.6%)	0	0
糖尿病性網膜症	0	0	0	0	1(2.6%)	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
硝子体浮遊物	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3(10.3%)	24(13.1%)	8(19.5%)	13(7.7%)	6(15.8%)	18(10.6%)	6(15.0%)	19(11.3%)
腹部膨満	0	2(1.1%)	0	0	1(2.6%)	0	0	2(1.2%)
腹痛	0	0	1(2.4%)	0	0	0	0	0
上腹部痛	1(3.4%)	1(0.5%)	1(2.4%)	0	0	0	1(2.5%)	2(1.2%)
口唇炎	0	1(0.5%)	0	1(0.6%)	0	0	0	0
便秘	0	4(2.2%)	2(4.9%)	2(1.2%)	2(5.3%)	7(4.1%)	1(2.5%)	6(3.6%)
齲歯	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		25 mg		50 mg		100 mg	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=29	なし n=183	あり n=41	なし n=169	あり n=38	なし n=170	あり n=40	なし n=168
下痢	1(3.4%)	6(3.3%)	0	2(1.2%)	0	4(2.4%)	2(5.0%)	3(1.8%)
口内乾燥	0	1(0.5%)	0	4(2.4%)	1(2.6%)	2(1.2%)	0	3(1.8%)
十二指腸潰瘍	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
消化不良	0	1(0.5%)	1(2.4%)	1(0.6%)	0	1(0.6%)	1(2.5%)	0
腸炎	0	0	1(2.4%)	0	0	1(0.6%)	0	0
おくび	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
胃炎	0	0	2(4.9%)	0	1(2.6%)	2(1.2%)	0	2(1.2%)
歯肉炎	1(3.4%)	0	0	0	0	0	0	2(1.2%)
舌炎	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1(2.5%)	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	1(2.5%)	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
歯周病	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
歯周炎	0	2(1.1%)	0	0	0	0	0	1(0.6%)
胃不快感	0	2(1.1%)	0	1(0.6%)	1(2.6%)	1(0.6%)	0	1(0.6%)
口内炎	0	1(0.5%)	0	0	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)
歯痛	0	1(0.5%)	1(2.4%)	0	0	0	0	0
嘔吐	0	2(1.1%)	0	2(1.2%)	0	0	0	0
口唇のひび割れ	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	0	3(1.6%)	0	3(1.8%)	0	3(1.8%)	0	6(3.6%)
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
宿酔	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)
浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
発熱	0	1(0.5%)	0	1(0.6%)	0	2(1.2%)	0	0
口渇	0	1(0.5%)	0	2(1.2%)	0	0	0	2(1.2%)
肝胆道系障害	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
胆管拡張	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
感染症及び寄生虫症	8(27.6%)	40(21.9%)	15(36.6%)	49(29.0%)	14(36.8%)	50(29.4%)	15(37.5%)	46(27.4%)
虫垂炎	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	1(0.6%)
膀胱炎	0	3(1.6%)	2(4.9%)	5(3.0%)	1(2.6%)	6(3.5%)	2(5.0%)	3(1.8%)
せつ	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	4(2.2%)	0	2(1.2%)	0	3(1.8%)	0	1(0.6%)

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		25 mg		50 mg		100 mg	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=29	なし n=183	あり n=41	なし n=169	あり n=38	なし n=170	あり n=40	なし n=168
ウイルス性胃腸炎	0	0	1(2.4%)	3(1.8%)	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)
陰部ヘルペス	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1(0.6%)	1(2.6%)	0	1(2.5%)	1(0.6%)
インフルエンザ	1(3.4%)	0	1(2.4%)	2(1.2%)	0	0	0	2(1.2%)
鼻咽頭炎	7(24.1%)	29(15.8%)	11(26.8%)	32(18.9%)	10(26.3%)	39(22.9%)	12(30.0%)	34(20.2%)
急性中耳炎	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(0.6%)
咽頭炎	0	2(1.1%)	0	2(1.2%)	0	0	0	3(1.8%)
鼻炎	0	1(0.5%)	0	0	1(2.6%)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)
股部白癬	0	0	1(2.4%)	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	1(2.6%)	0	0	1(0.6%)
歯膿瘍	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	2(1.2%)	0	0	0	0
外陰部炎	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
ウイルス性胃炎	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
白癬感染	1(3.4%)	0	0	0	0	0	0	0
化膿	0	0	0	0	0	0	0	2(1.2%)
細菌性外耳炎	0	0	0	0	0	0	1(2.5%)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	2(1.2%)	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	1(0.5%)	0	6(3.6%)	4(10.5%)	6(3.5%)	0	3(1.8%)
背部損傷	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
凍瘡	0	0	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
外傷性難聴	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
関節捻挫	0	0	0	1(0.6%)	1(2.6%)	3(1.8%)	0	1(0.6%)
交通事故	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1(2.6%)	0	0	0
むち打ち損傷	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
手首関節骨折	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	1(2.6%)	1(0.6%)	0	1(0.6%)
頸部損傷	0	0	0	0	1(2.6%)	0	0	0
骨亀裂	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
臨床検査	14(48.3%)	112(61.2%)	27(65.9%)	115(68.0%)	19(50.0%)	108(63.5%)	29(72.5%)	117(69.6%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(3.4%)	3(1.6%)	0	7(4.1%)	1(2.6%)	7(4.1%)	1(2.5%)	11(6.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	6(3.3%)	0	10(5.9%)	0	4(2.4%)	1(2.5%)	8(4.8%)
血中アルブミン増加	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		25 mg		50 mg		100 mg	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=29	なし n=183	あり n=41	なし n=169	あり n=38	なし n=170	あり n=40	なし n=168
血中ビリルビン増加	0	7(3.8%)	0	5(3.0%)	0	6(3.5%)	2(5.0%)	3(1.8%)
血中コレステロール減少	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	1(0.6%)
血中コレステロール増加	2(6.9%)	10(5.5%)	4(9.8%)	10(5.9%)	0	8(4.7%)	0	3(1.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(6.9%)	27(14.8%)	4(9.8%)	21(12.4%)	3(7.9%)	18(10.6%)	3(7.5%)	28(16.7%)
血中クレアチニン減少	0	2(1.1%)	0	0	0	1(0.6%)	0	3(1.8%)
血中クレアチニン増加	0	0	3(7.3%)	1(0.6%)	0	2(1.2%)	0	2(1.2%)
血中ブドウ糖減少	1(3.4%)	7(3.8%)	2(4.9%)	7(4.1%)	0	5(2.9%)	2(5.0%)	6(3.6%)
血中ブドウ糖増加	4(13.8%)	23(12.6%)	5(12.2%)	31(18.3%)	10(26.3%)	35(20.6%)	10(25.0%)	33(19.6%)
血中カリウム減少	0	2(1.1%)	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	3(1.6%)	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)	1(2.5%)	1(0.6%)
血圧上昇	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(0.6%)
血中尿素減少	0	3(1.6%)	0	4(2.4%)	0	3(1.8%)	0	4(2.4%)
血中尿素増加	1(3.4%)	2(1.1%)	3(7.3%)	3(1.8%)	1(2.6%)	3(1.8%)	0	2(1.2%)
血中尿酸減少	0	2(1.1%)	0	2(1.2%)	0	1(0.6%)	2(5.0%)	2(1.2%)
血中尿酸増加	0	1(0.5%)	2(4.9%)	2(1.2%)	0	1(0.6%)	1(2.5%)	2(1.2%)
クレアチンホスホキナーゼ減少	1(3.4%)	2(1.1%)	0	3(1.8%)	1(2.6%)	2(1.2%)	2(5.0%)	3(1.8%)
心電図 T 波振幅減少	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(0.6%)
心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(13.8%)	13(7.1%)	3(7.3%)	19(11.2%)	2(5.3%)	17(10.0%)	1(2.5%)	25(14.9%)
尿中ブドウ糖陽性	0	8(4.4%)	4(9.8%)	9(5.3%)	2(5.3%)	7(4.1%)	4(10.0%)	6(3.6%)
ヘモグロビン減少	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	1(2.5%)	0
血小板数減少	0	2(1.1%)	1(2.4%)	1(0.6%)	0	0	0	3(1.8%)
総蛋白減少	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
総蛋白増加	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
白血球数減少	1(3.4%)	4(2.2%)	2(4.9%)	4(2.4%)	2(5.3%)	6(3.5%)	2(5.0%)	9(5.4%)
白血球数増加	0	5(2.7%)	0	7(4.1%)	0	6(3.5%)	0	7(4.2%)
血小板数増加	0	8(4.4%)	0	5(3.0%)	1(2.6%)	5(2.9%)	2(5.0%)	6(3.6%)
尿中蛋白陽性	2(6.9%)	12(6.6%)	6(14.6%)	16(9.5%)	2(5.3%)	19(11.2%)	4(10.0%)	24(14.3%)
血中アルカリホスファターゼ減少	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(3.4%)	9(4.9%)	0	8(4.7%)	3(7.9%)	10(5.9%)	3(7.5%)	6(3.6%)
尿沈渣異常	1(3.4%)	19(10.4%)	8(19.5%)	21(12.4%)	4(10.5%)	16(9.4%)	6(15.0%)	19(11.3%)
代謝及び栄養障害	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
食欲不振	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	0	5(2.7%)	1(2.4%)	5(3.0%)	0	3(1.8%)	1(2.5%)	5(3.0%)
関節痛	0	1(0.5%)	1(2.4%)	0	0	1(0.6%)	0	0
関節炎	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		25 mg		50 mg		100 mg	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=29	なし n=183	あり n=41	なし n=169	あり n=38	なし n=170	あり n=40	なし n=168
背部痛	0	2(1.1%)	0	3(1.8%)	0	2(1.2%)	0	2(1.2%)
筋痙縮	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
頸部痛	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
筋緊張	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1(2.5%)	0
筋骨格硬直	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
腱痛	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	0	0	0	0	1(2.6%)	0	0	0
卵巣新生物	0	0	0	0	1(2.6%)	0	0	0
神経系障害	0	9(4.9%)	2(4.9%)	9(5.3%)	0	8(4.7%)	0	6(3.6%)
脳出血	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	2(1.1%)	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)	0	0
頭痛	0	4(2.2%)	2(4.9%)	7(4.1%)	0	5(2.9%)	0	6(3.6%)
感覚鈍麻	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
頭蓋内動脈瘤	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
神経痛	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
くも膜下出血	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	2(4.9%)	1(0.6%)	0	2(1.2%)	0	1(0.6%)
うつ病	0	0	1(2.4%)	0	0	1(0.6%)	0	0
不眠症	0	0	1(2.4%)	0	0	0	0	1(0.6%)
睡眠障害	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
不安障害	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
腎及び尿路障害	0	2(1.1%)	1(2.4%)	3(1.8%)	1(2.6%)	1(0.6%)	0	1(0.6%)
残尿	0	2(1.1%)	1(2.4%)	3(1.8%)	1(2.6%)	1(0.6%)	0	1(0.6%)
生殖系及び乳房障害	0	1(0.5%)	0	1(0.6%)	0	0	1(2.5%)	1(0.6%)
月経困難症	0	1(0.5%)	0	1(0.6%)	0	0	0	1(0.6%)
不規則月経	0	0	0	0	0	0	1(2.5%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	2(1.1%)	2(4.9%)	7(4.1%)	1(2.6%)	3(1.8%)	1(2.5%)	2(1.2%)
喘息	0	0	1(2.4%)	1(0.6%)	0	0	0	0
咳嗽	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	1(0.6%)
咽喉乾燥	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)	0	0
胸膜炎	0	0	1(2.4%)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		25 mg		50 mg		100 mg	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=29	なし n=183	あり n=41	なし n=169	あり n=38	なし n=170	あり n=40	なし n=168
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	1(0.6%)	0	0	1(2.5%)	0
くしゃみ	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
上気道の炎症	0	1(0.5%)	0	0	1(2.6%)	0	0	1(0.6%)
咽喉頭不快感	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	3(1.6%)	2(4.9%)	6(3.6%)	0	4(2.4%)	3(7.5%)	6(3.6%)
ざ瘡	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1(2.5%)	0
湿疹	0	1(0.5%)	0	0	0	3(1.8%)	0	1(0.6%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	2(1.2%)	0	0	0	0
多形紅斑	0	1(0.5%)	0	0	0	0	0	0
紅色汗疹	0	0	1(2.4%)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1(0.6%)	0	1(0.6%)
発疹	0	1(0.5%)	0	1(0.6%)	0	0	0	1(0.6%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
皮膚びらん	0	0	0	1(0.6%)	0	0	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
蕁麻疹	0	0	0	1(0.6%)	0	0	2(5.0%)	0
全身性そう痒症	0	0	1(2.4%)	0	0	0	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)
血管障害	1(3.4%)	0	1(2.4%)	1(0.6%)	1(2.6%)	0	0	2(1.2%)
高血圧	1(3.4%)	0	1(2.4%)	1(0.6%)	1(2.6%)	0	0	1(0.6%)
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	1(0.6%)

例数 (発現率)

表 2.7.4.7-49 OAB 前治療薬の有無別の有害事象発現状況 [CL-048]

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ 前治療薬		50 mg 前治療薬		トルテロジン 前治療薬	
	あり n=136	なし n=243	あり n=129	なし n=250	あり n=114	なし n=261
血液及びリンパ系障害	0	0	0	0	0	1(0.4%)
リンパ節炎	0	0	0	0	0	1(0.4%)
心臓障害	3(2.2%)	5(2.1%)	4(3.1%)	1(0.4%)	4(3.5%)	6(2.3%)
上室性不整脈	1(0.7%)	0	0	0	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1(0.9%)	0
右脚ブロック	0	1(0.4%)	0	0	0	0
動悸	1(0.7%)	0	1(0.8%)	0	0	0
洞性不整脈	0	0	1(0.8%)	1(0.4%)	1(0.9%)	0
洞性徐脈	0	1(0.4%)	1(0.8%)	0	0	1(0.4%)
上室性期外収縮	1(0.7%)	3(1.2%)	3(2.3%)	0	0	6(2.3%)
頻脈	0	0	1(0.8%)	0	0	0
心室性期外収縮	0	2(0.8%)	0	0	2(1.8%)	0
左室肥大	0	0	0	0	1(0.9%)	0
耳及び迷路障害	0	3(1.2%)	1(0.8%)	1(0.4%)	2(1.8%)	3(1.1%)
耳鳴	0	1(0.4%)	0	0	0	0
回転性めまい	0	2(0.8%)	1(0.8%)	1(0.4%)	2(1.8%)	2(0.8%)
頭位性回転性めまい	0	0	0	0	0	1(0.4%)
眼障害	1(0.7%)	2(0.8%)	1(0.8%)	5(2.0%)	4(3.5%)	3(1.1%)
眼精疲労	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)	0	0
眼瞼痙攣	0	0	1(0.8%)	0	1(0.9%)	0
白内障	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)	0	0
結膜炎	0	0	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)
眼乾燥	0	0	0	1(0.4%)	0	0
眼脂	0	0	0	0	1(0.9%)	0
眼痛	0	0	0	1(0.4%)	0	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	1(0.4%)	0	0
霧視	1(0.7%)	0	0	0	3(2.6%)	1(0.4%)
硝子体混濁	0	0	0	0	0	1(0.4%)
胃腸障害	15(11.0%)	26(10.7%)	14(10.9%)	31(12.4%)	26(22.8%)	55(21.1%)
腹部不快感	0	0	1(0.8%)	0	0	0
腹部膨満	0	0	2(1.6%)	1(0.4%)	0	1(0.4%)
腹痛	0	0	0	1(0.4%)	0	2(0.8%)
上腹部痛	1(0.7%)	2(0.8%)	1(0.8%)	1(0.4%)	2(1.8%)	0
口唇炎	0	0	0	0	0	2(0.8%)
大腸炎	0	0	0	0	0	2(0.8%)
便秘	4(2.9%)	8(3.3%)	3(2.3%)	10(4.0%)	4(3.5%)	10(3.8%)

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		50 mg		トルテロジン	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=136	なし n=243	あり n=129	なし n=250	あり n=114	なし n=261
齦歯	0	1(0.4%)	1(0.8%)	0	0	0
下痢	2(1.5%)	0	2(1.6%)	3(1.2%)	1(0.9%)	3(1.1%)
口内乾燥	3(2.2%)	8(3.3%)	1(0.8%)	9(3.6%)	18(15.8%)	35(13.4%)
十二指腸潰瘍	0	0	1(0.8%)	0	0	0
消化不良	0	0	0	2(0.8%)	0	2(0.8%)
腸炎	0	0	0	1(0.4%)	0	0
硬便	0	1(0.4%)	0	0	0	1(0.4%)
食中毒	0	1(0.4%)	0	0	0	0
胃炎	0	1(0.4%)	0	2(0.8%)	0	2(0.8%)
歯肉痛	0	0	0	0	1(0.9%)	0
歯肉炎	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)
舌痛	0	0	0	0	0	1(0.4%)
痔核	0	0	0	0	1(0.9%)	0
口唇乾燥	0	1(0.4%)	0	0	0	0
悪心	2(1.5%)	0	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)
直腸炎	0	0	0	1(0.4%)	0	0
胃不快感	1(0.7%)	3(1.2%)	1(0.8%)	1(0.4%)	2(1.8%)	0
口内炎	1(0.7%)	0	0	0	0	2(0.8%)
舌変色	1(0.7%)	0	0	0	0	0
歯痛	0	1(0.4%)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1(0.8%)	1(0.4%)	1(0.9%)	0
痔出血	0	0	0	1(0.4%)	0	0
口の感覚鈍麻	1(0.7%)	0	1(0.8%)	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	1(0.7%)	4(1.6%)	3(2.3%)	0	4(3.5%)	9(3.4%)
胸部不快感	0	0	0	0	1(0.9%)	0
胸痛	0	0	1(0.8%)	0	1(0.9%)	1(0.4%)
悪寒	0	1(0.4%)	0	0	0	0
疲労	0	1(0.4%)	0	0	0	0
倦怠感	1(0.7%)	0	1(0.8%)	0	2(1.8%)	1(0.4%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1(0.4%)
発熱	0	0	1(0.8%)	0	0	0
口渇	0	2(0.8%)	0	0	0	8(3.1%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1(0.9%)	0
レンメル症候群	0	0	0	0	1(0.9%)	0
免疫系障害	0	1(0.4%)	0	0	0	0
薬物過敏症	0	1(0.4%)	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症	27(19.9%)	54(22.2%)	23(17.8%)	54(21.6%)	24(21.1%)	54(20.7%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1(0.4%)

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		50 mg		トルテロジン	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=136	なし n=243	あり n=129	なし n=250	あり n=114	なし n=261
気管支炎	0	0	0	1(0.4%)	1(0.9%)	0
膀胱炎	2(1.5%)	8(3.3%)	3(2.3%)	11(4.4%)	4(3.5%)	11(4.2%)
胃腸炎	1(0.7%)	2(0.8%)	1(0.8%)	1(0.4%)	1(0.9%)	2(0.8%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1(0.4%)
帯状疱疹	1(0.7%)	0	1(0.8%)	0	0	4(1.5%)
インフルエンザ	1(0.7%)	4(1.6%)	0	5(2.0%)	2(1.8%)	2(0.8%)
鼻咽頭炎	20(14.7%)	38(15.6%)	15(11.6%)	35(14.0%)	14(12.3%)	27(10.3%)
外耳炎	0	0	0	0	0	1(0.4%)
中耳炎	0	0	0	0	0	1(0.4%)
扁桃周囲膿瘍	0	1(0.4%)	0	0	0	0
咽頭炎	2(1.5%)	1(0.4%)	1(0.8%)	2(0.8%)	1(0.9%)	2(0.8%)
原発性異型肺炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1(0.9%)	0
副鼻腔炎	0	1(0.4%)	0	0	0	0
足部白癬	0	0	1(0.8%)	0	0	0
上気道感染	0	2(0.8%)	1(0.8%)	1(0.4%)	0	5(1.9%)
外陰部炎	0	0	1(0.8%)	2(0.8%)	0	0
感染性表皮嚢胞	1(0.7%)	0	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1(0.9%)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)
傷害、中毒及び処置合併症	3(2.2%)	4(1.6%)	4(3.1%)	3(1.2%)	4(3.5%)	9(3.4%)
動物咬傷	0	0	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)
背部損傷	0	1(0.4%)	1(0.8%)	0	0	0
凍瘡	0	0	0	0	0	2(0.8%)
顔面骨折	0	1(0.4%)	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	1(0.9%)	0
大腿骨頸部骨折	0	0	0	0	0	1(0.4%)
前腕骨折	0	0	0	0	1(0.9%)	0
損傷	0	0	0	0	0	1(0.4%)
関節捻挫	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.4%)
膝蓋骨骨折	0	0	1(0.8%)	0	0	0
橈骨骨折	0	0	0	0	1(0.9%)	0
肋骨骨折	0	0	0	1(0.4%)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1(0.8%)	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	1(0.4%)	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	2(0.8%)
挫傷	2(1.5%)	0	1(0.8%)	0	1(0.9%)	2(0.8%)
半月板障害	0	2(0.8%)	0	1(0.4%)	0	0

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		50 mg		トルテロジン	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=136	なし n=243	あり n=129	なし n=250	あり n=114	なし n=261
皮膚裂傷	1(0.7%)	0	0	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0	0	0	1(0.4%)
頸部損傷	0	0	1(0.8%)	0	0	0
臨床検査	83(61.0%)	162(66.7%)	77(59.7%)	147(58.8%)	76(66.7%)	165(63.2%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.5%)	7(2.9%)	2(1.6%)	11(4.4%)	4(3.5%)	9(3.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(2.2%)	11(4.5%)	1(0.8%)	7(2.8%)	5(4.4%)	8(3.1%)
血中ビリルビン増加	4(2.9%)	7(2.9%)	2(1.6%)	3(1.2%)	3(2.6%)	8(3.1%)
血中コレステロール増加	14(10.3%)	19(7.8%)	4(3.1%)	8(3.2%)	5(4.4%)	9(3.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	19(14.0%)	34(14.0%)	22(17.1%)	27(10.8%)	20(17.5%)	37(14.2%)
血中クレアチニン減少	1(0.7%)	1(0.4%)	1(0.8%)	1(0.4%)	0	3(1.1%)
血中クレアチニン増加	3(2.2%)	2(0.8%)	2(1.6%)	0	1(0.9%)	3(1.1%)
血中ブドウ糖減少	0	7(2.9%)	3(2.3%)	4(1.6%)	0	9(3.4%)
血中ブドウ糖増加	28(20.6%)	54(22.2%)	24(18.6%)	50(20.0%)	24(21.1%)	48(18.4%)
血中カリウム減少	1(0.7%)	0	0	1(0.4%)	0	0
血中カリウム増加	1(0.7%)	3(1.2%)	1(0.8%)	0	0	1(0.4%)
血圧上昇	1(0.7%)	1(0.4%)	2(1.6%)	2(0.8%)	2(1.8%)	1(0.4%)
血中ナトリウム増加	0	0	0	2(0.8%)	0	1(0.4%)
血中尿素減少	2(1.5%)	7(2.9%)	1(0.8%)	8(3.2%)	1(0.9%)	7(2.7%)
血中尿素増加	6(4.4%)	7(2.9%)	4(3.1%)	5(2.0%)	2(1.8%)	2(0.8%)
血中尿酸減少	1(0.7%)	5(2.1%)	2(1.6%)	3(1.2%)	0	5(1.9%)
血中尿酸増加	2(1.5%)	3(1.2%)	0	0	0	4(1.5%)
クレアチンホスホキナーゼ減少	1(0.7%)	6(2.5%)	3(2.3%)	2(0.8%)	3(2.6%)	3(1.1%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10(7.4%)	18(7.4%)	10(7.8%)	25(10.0%)	12(10.5%)	26(10.0%)
尿中ブドウ糖陽性	6(4.4%)	11(4.5%)	5(3.9%)	16(6.4%)	9(7.9%)	11(4.2%)
グリコヘモグロビン減少	1(0.7%)	1(0.4%)	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)	0	0
ヘモグロビン減少	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)	0	0
心拍数増加	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)
血小板数減少	1(0.7%)	1(0.4%)	1(0.8%)	0	0	0
体重減少	0	0	0	1(0.4%)	0	0
白血球数減少	1(0.7%)	1(0.4%)	4(3.1%)	9(3.6%)	0	11(4.2%)
白血球数増加	5(3.7%)	7(2.9%)	1(0.8%)	4(1.6%)	3(2.6%)	8(3.1%)
心電図異常 T 波	0	0	1(0.8%)	0	2(1.8%)	0
血小板数増加	3(2.2%)	2(0.8%)	3(2.3%)	6(2.4%)	0	3(1.1%)
尿中蛋白陽性	6(4.4%)	20(8.2%)	6(4.7%)	17(6.8%)	6(5.3%)	9(3.4%)
QRS 軸異常	0	0	1(0.8%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6(4.4%)	14(5.8%)	9(7.0%)	8(3.2%)	4(3.5%)	8(3.1%)
尿沈渣異常	14(10.3%)	32(13.2%)	18(14.0%)	36(14.4%)	15(13.2%)	27(10.3%)

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		50 mg		トルテロジン	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=136	なし n=243	あり n=129	なし n=250	あり n=114	なし n=261
代謝及び栄養障害	1(0.7%)	0	0	0	0	2(0.8%)
食欲不振	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.4%)
低血糖症	0	0	0	0	0	1(0.4%)
筋骨格系及び結合組織障害	13(9.6%)	3(1.2%)	3(2.3%)	7(2.8%)	0	7(2.7%)
関節炎	0	1(0.4%)	0	0	0	0
背部痛	6(4.4%)	2(0.8%)	2(1.6%)	2(0.8%)	0	3(1.1%)
尾骨痛	1(0.7%)	0	0	0	0	0
筋痙縮	1(0.7%)	0	0	1(0.4%)	0	0
筋痛	1(0.7%)	0	0	1(0.4%)	0	1(0.4%)
頸部痛	2(1.5%)	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	1(0.4%)
関節リウマチ	1(0.7%)	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	1(0.4%)
腱鞘炎	0	0	1(0.8%)	0	0	0
筋骨格硬直	1(0.7%)	0	0	3(1.2%)	0	1(0.4%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1(0.7%)	0	0	1(0.4%)	0	0
子宮平滑筋腫	1(0.7%)	0	0	0	0	0
肛門直腸の悪性新生物	0	0	0	1(0.4%)	0	0
神経系障害	5(3.7%)	6(2.5%)	7(5.4%)	5(2.0%)	2(1.8%)	12(4.6%)
頸腕症候群	1(0.7%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	1(0.4%)	2(1.6%)	1(0.4%)	1(0.9%)	1(0.4%)
頭痛	1(0.7%)	5(2.1%)	5(3.9%)	4(1.6%)	1(0.9%)	9(3.4%)
感覚鈍麻	2(1.5%)	0	0	0	0	0
意識消失	1(0.7%)	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	2(0.8%)
緊張性頭痛	0	0	1(0.8%)	0	0	0
脳動脈硬化症	0	0	0	0	0	1(0.4%)
精神障害	1(0.7%)	2(0.8%)	2(1.6%)	0	0	0
うつ病	0	1(0.4%)	0	0	0	0
不眠症	1(0.7%)	1(0.4%)	2(1.6%)	0	0	0
腎及び尿路障害	3(2.2%)	3(1.2%)	3(2.3%)	6(2.4%)	3(2.6%)	3(1.1%)
排尿困難	0	0	0	1(0.4%)	1(0.9%)	1(0.4%)
排尿躊躇	0	0	1(0.8%)	0	0	0
残尿	3(2.2%)	3(1.2%)	2(1.6%)	5(2.0%)	2(1.8%)	2(0.8%)
生殖系及び乳房障害	0	0	1(0.8%)	1(0.4%)	1(0.9%)	1(0.4%)
亀頭包皮炎	0	0	0	0	1(0.9%)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	0	0	0	0	0	1(0.4%)
前立腺炎	0	0	0	1(0.4%)	0	0

MedDRA/J Version 10.0 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ		50 mg		トルテロジン	
	前治療薬		前治療薬		前治療薬	
	あり n=136	なし n=243	あり n=129	なし n=250	あり n=114	なし n=261
外陰陰そう痒症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2(1.5%)	1(0.4%)	2(1.6%)	4(1.6%)	0	6(2.3%)
咳嗽	0	0	1(0.8%)	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	2(0.8%)
発声障害	0	0	0	0	0	1(0.4%)
鼻出血	0	0	0	0	0	1(0.4%)
過換気	1(0.7%)	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	4(1.6%)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1(0.4%)
鼻漏	1(0.7%)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
咽喉頭不快感	0	1(0.4%)	0	0	0	1(0.4%)
皮膚及び皮下組織障害	5(3.7%)	10(4.1%)	7(5.4%)	15(6.0%)	6(5.3%)	10(3.8%)
頭部皰糠疹	0	0	0	1(0.4%)	0	0
皮膚炎	0	1(0.4%)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1(0.7%)	0	0	0	0	1(0.4%)
水疱性皮膚炎	0	0	0	1(0.4%)	0	0
接触性皮膚炎	0	0	2(1.6%)	2(0.8%)	1(0.9%)	1(0.4%)
皮膚乾燥	0	0	0	1(0.4%)	1(0.9%)	1(0.4%)
湿疹	2(1.5%)	3(1.2%)	3(2.3%)	3(1.2%)	3(2.6%)	4(1.5%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1(0.4%)	0	0
過角化	1(0.7%)	1(0.4%)	0	0	0	0
そう痒症	0	1(0.4%)	0	0	0	1(0.4%)
紫斑	0	1(0.4%)	0	0	0	0
発疹	0	1(0.4%)	0	3(1.2%)	1(0.9%)	2(0.8%)
蕁麻疹	1(0.7%)	2(0.8%)	1(0.8%)	2(0.8%)	0	1(0.4%)
乾皮症	0	0	0	1(0.4%)	0	0
全身性そう痒症	0	0	1(0.8%)	0	0	0
血管障害	0	1(0.4%)	2(1.6%)	1(0.4%)	2(1.8%)	2(0.8%)
高血圧	0	1(0.4%)	2(1.6%)	1(0.4%)	2(1.8%)	1(0.4%)
ほてり	0	0	0	0	0	1(0.4%)

例数 (発現率)

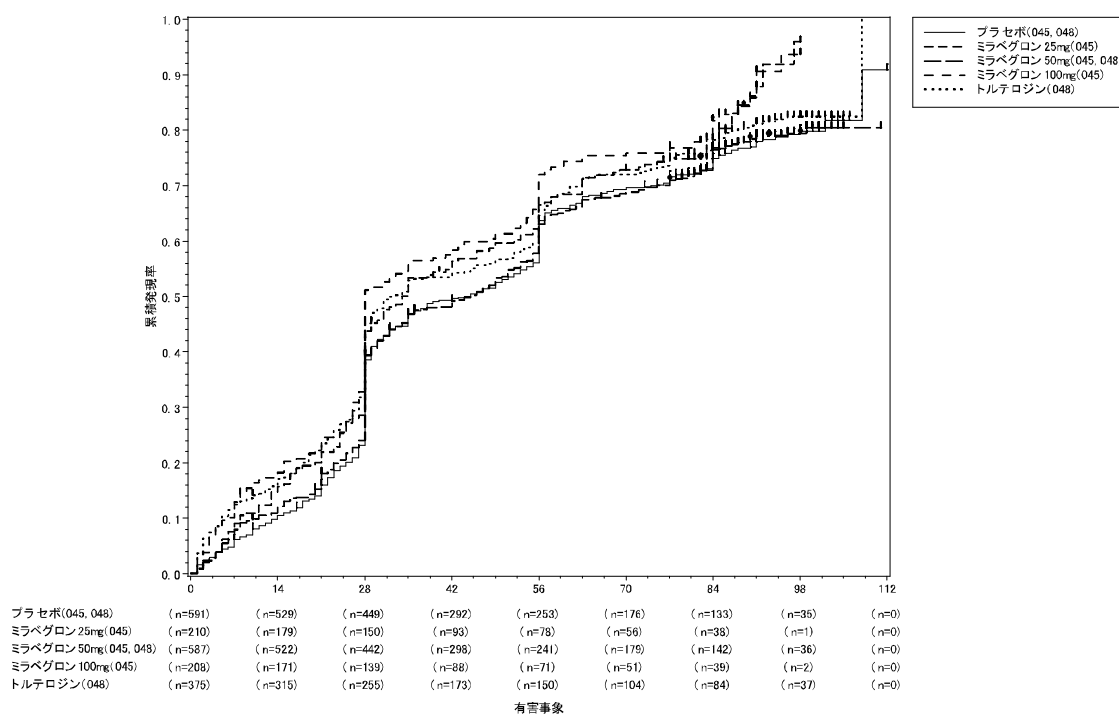


図 2.7.4.7-1 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における有害事象の累積発現率曲線

Source : CTD 解析, 図 274_05_001

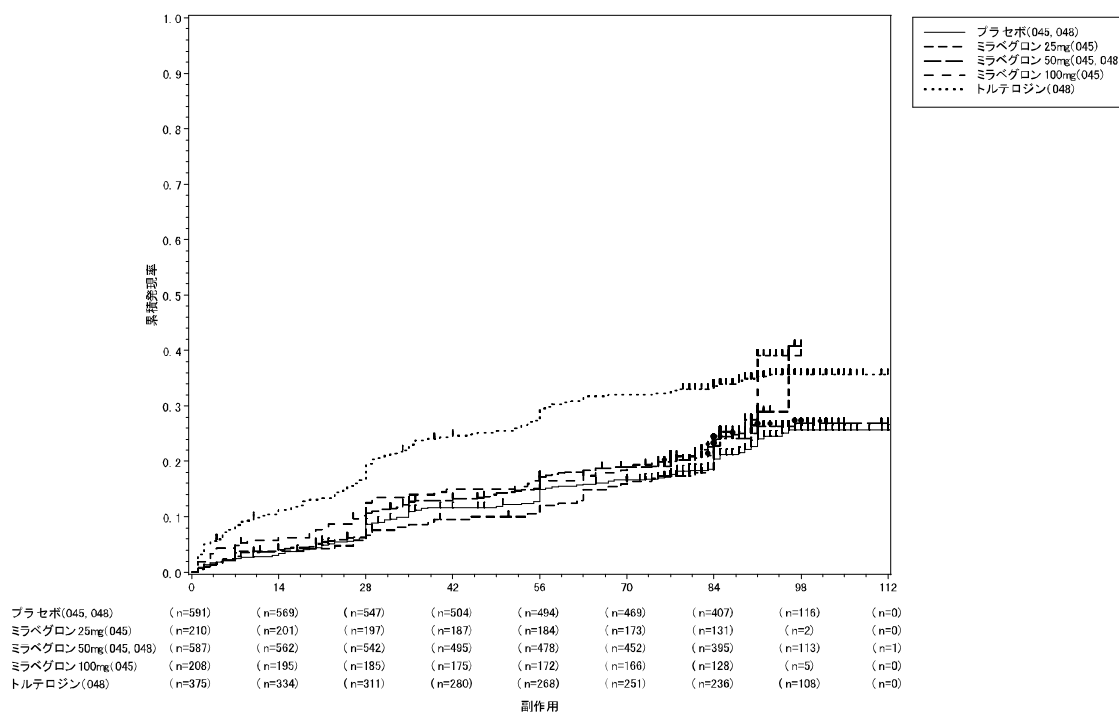


図 2.7.4.7-2 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における副作用の累積発現率曲線

Source : CTD 解析, 図 274_05_001

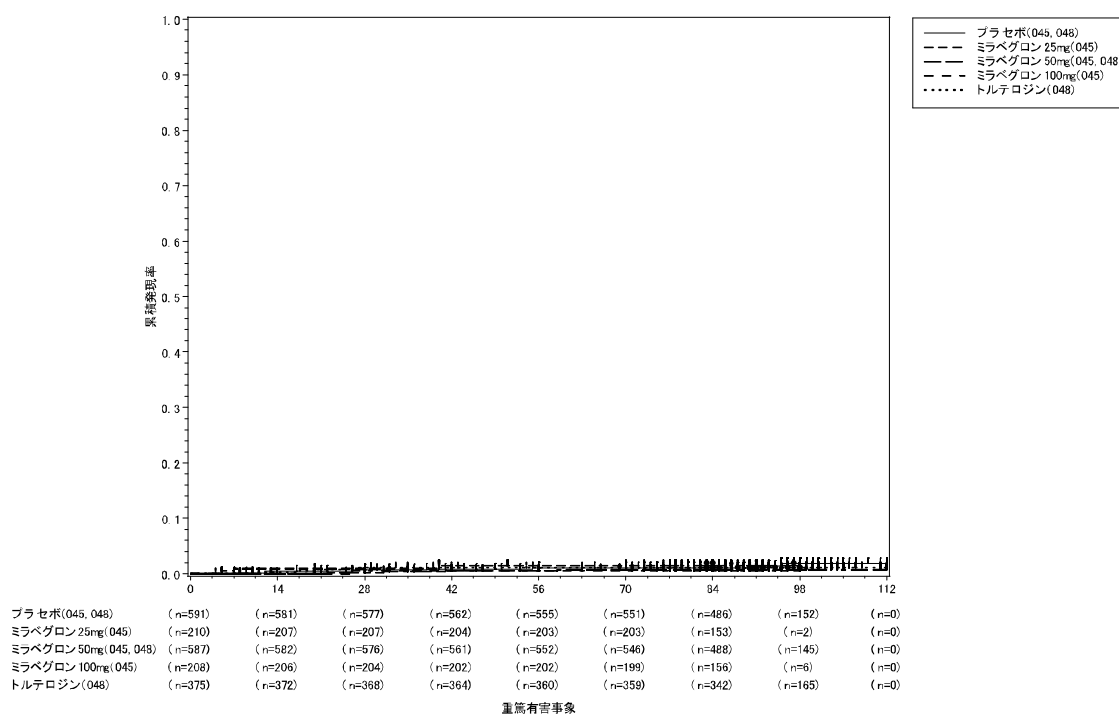


図 2.7.4.7-3 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における重篤な有害事象の累積発現率曲線

Source : CTD 解析, 図 274_05_001

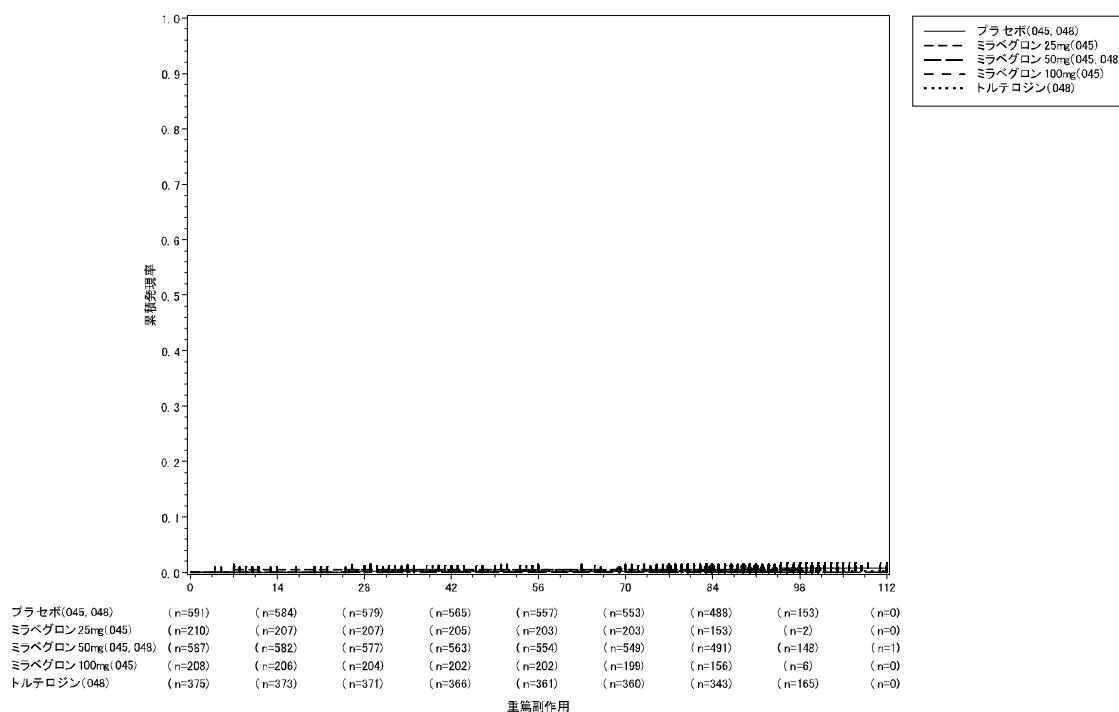
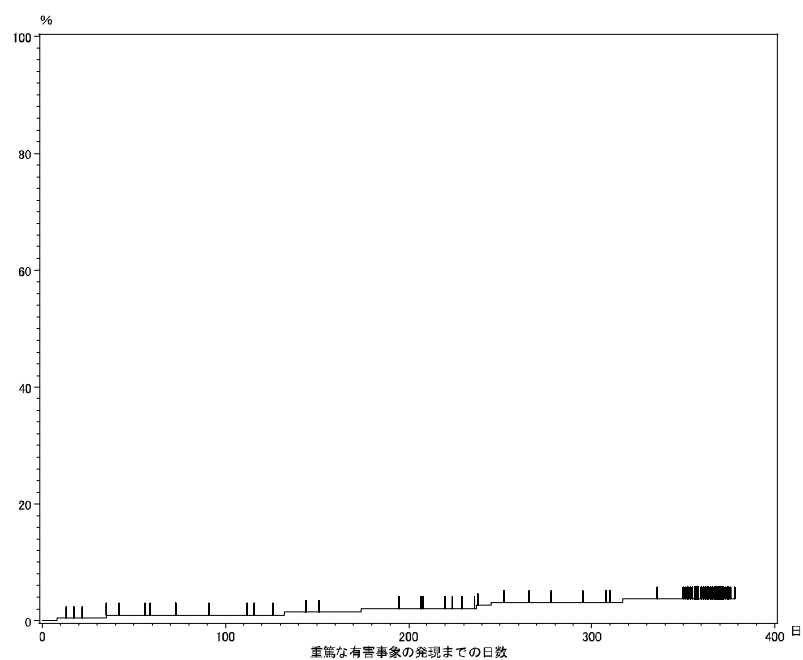


図 2.7.4.7-4 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における重篤な副作用の累積発現率曲線

Source : CTD 解析, 図 274_05_001

全症例



増量有無別

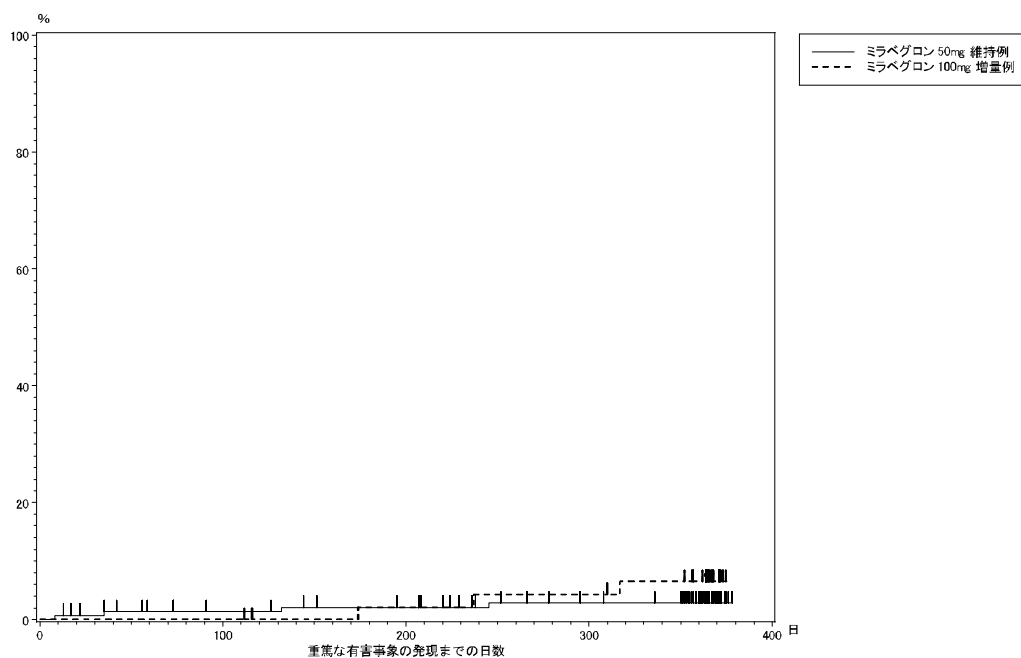
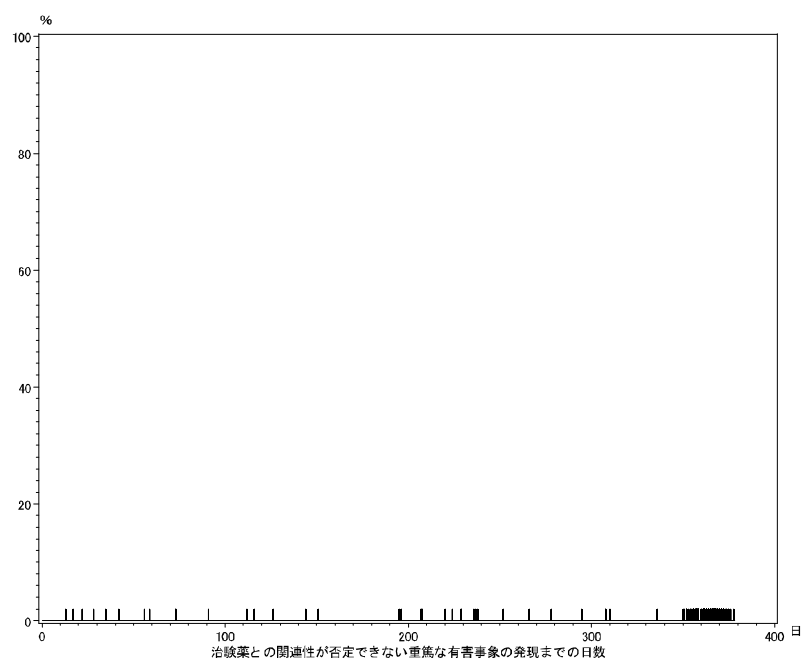


図 2.7.4.7-5 長期投与試験 [CL-051] における重篤な有害事象の累積発現率曲線

Source : CL-051 総括報告書, 図 12.5.1.1.1, 図 12.5.1.1.2

全症例



増量有無別

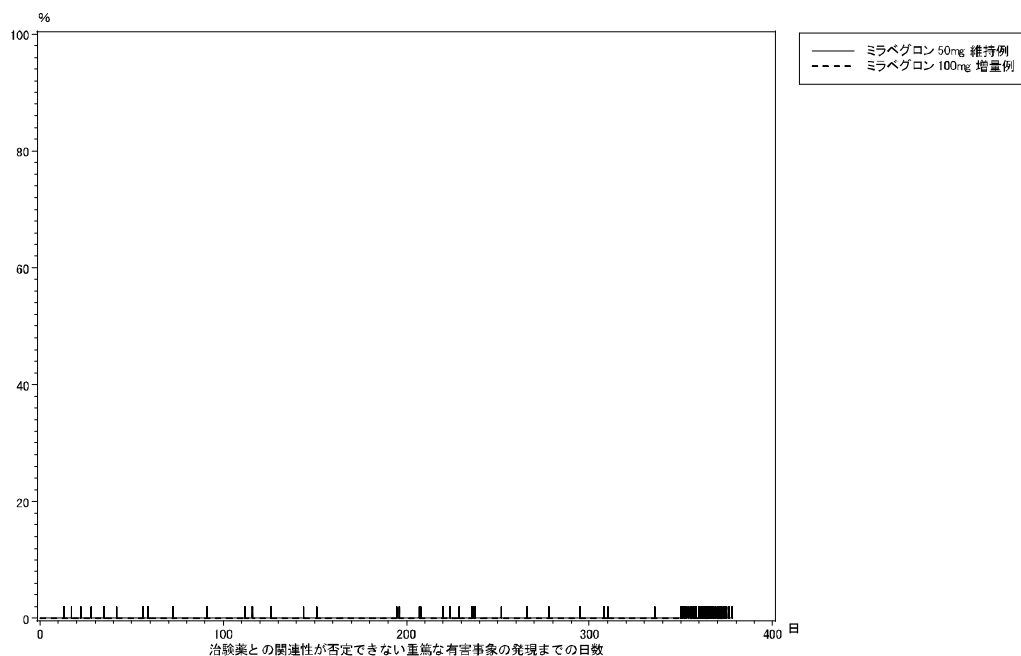


図 2.7.4.7-6 長期投与試験 [CL-051] における重篤な副作用の累積発現率曲線
Source : CL-051 総括報告書, 図 12.5.1.1.1, 図 12.5.1.1.2

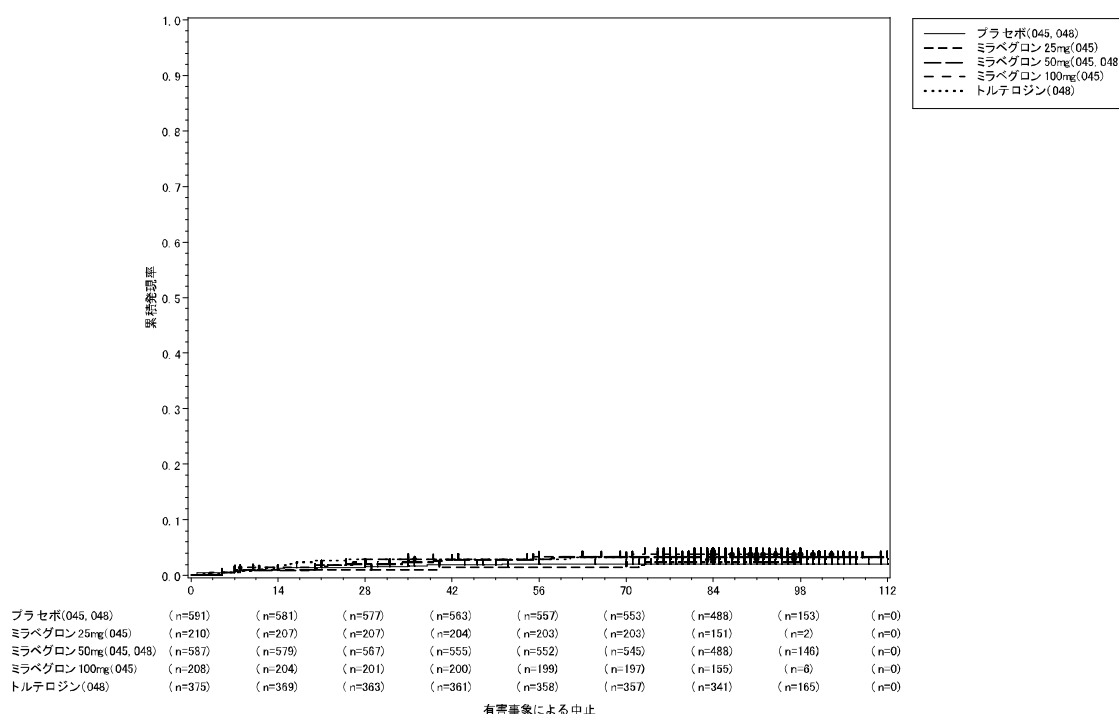


図 2.7.4.7-7 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における投与中止に至った有害事象の累積発現率曲線

Source : CTD 解析, 図 274_05_001

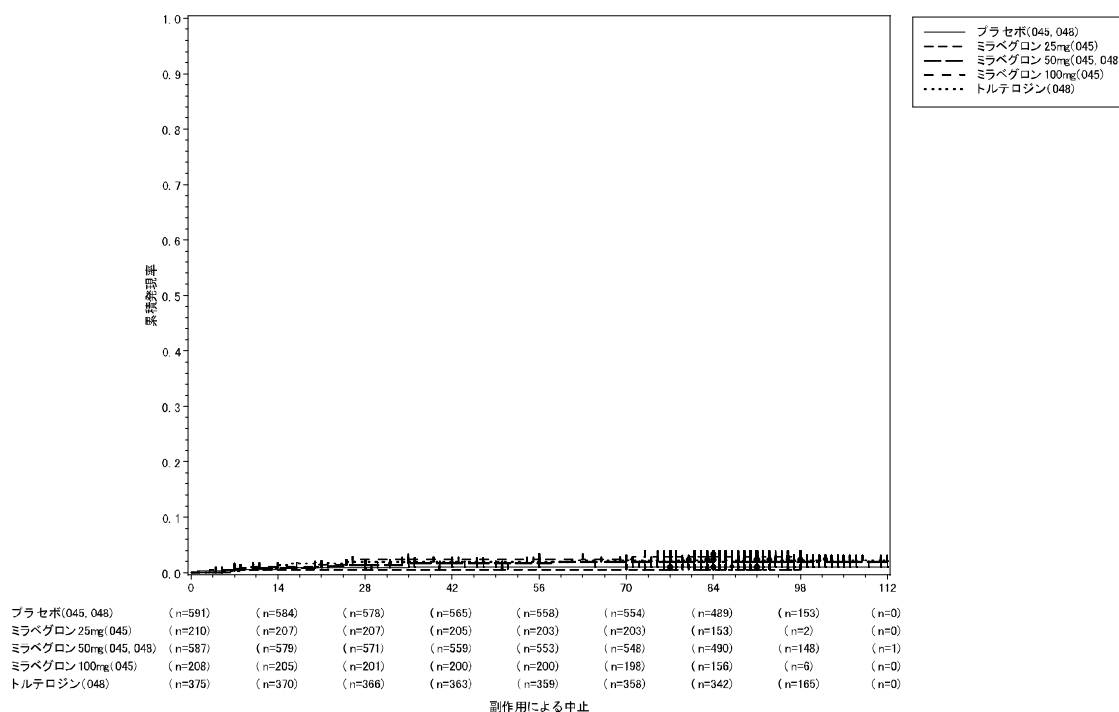
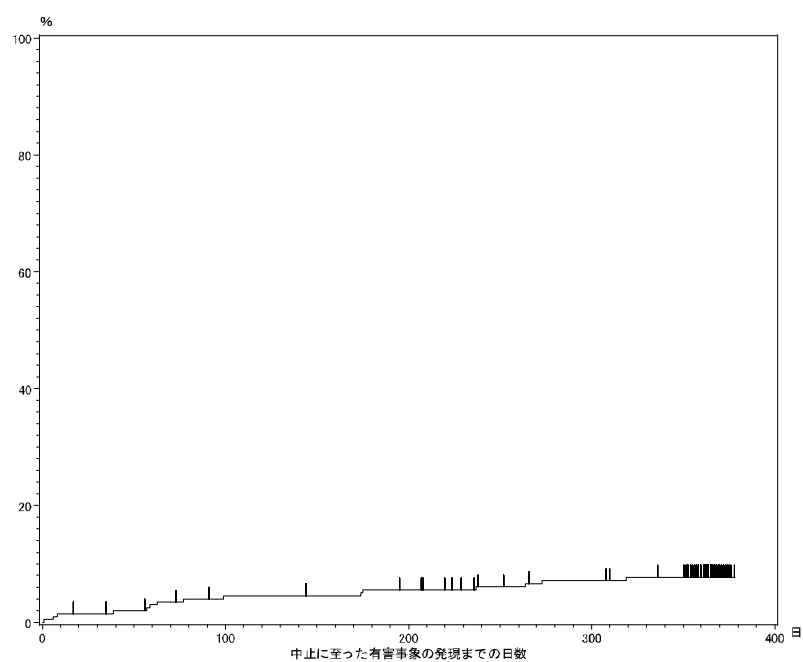


図 2.7.4.7-8 比較対照試験 [CL-045, CL-048] における投与中止に至った副作用の累積発現率曲線

Source : CTD 解析, 図 274_05_001

全症例



増量有無別

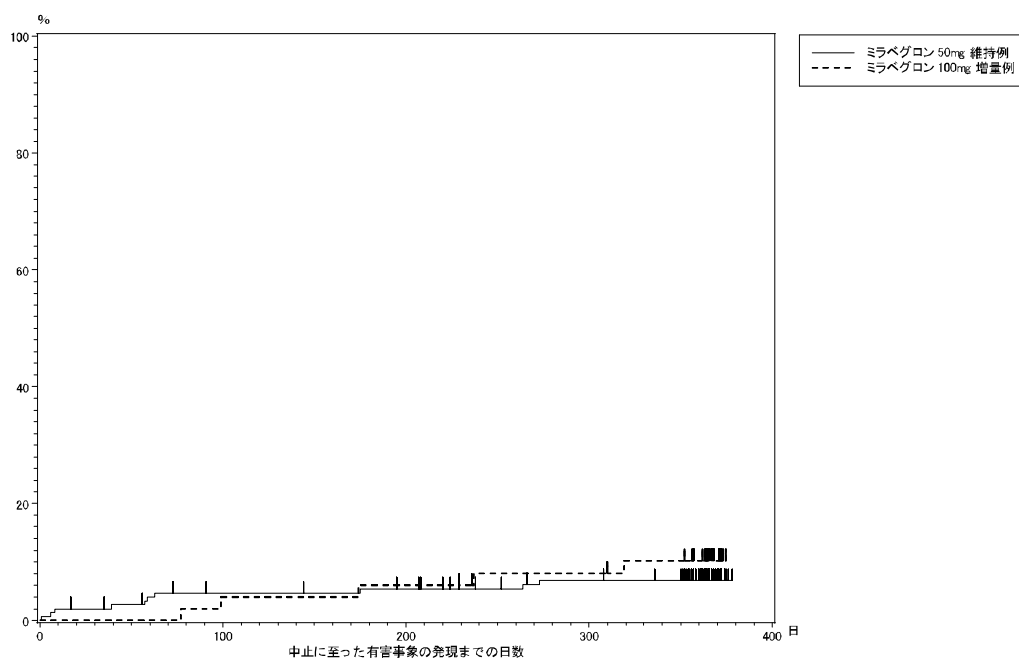
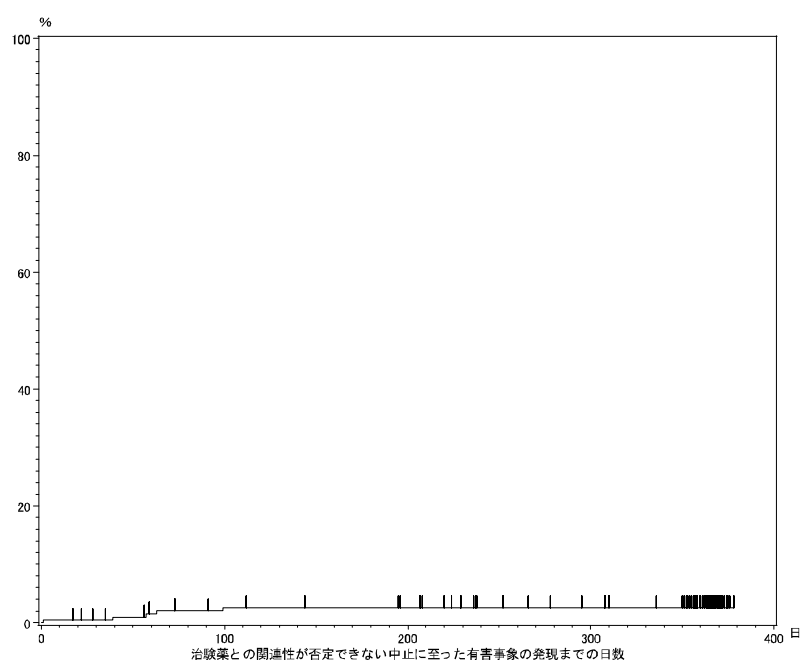


図 2.7.4.7-9 長期投与試験 [CL-051] における投与中止に至った有害事象の累積発現率曲線

Source : CL-051 総括報告書, 図 12.5.1.1.1, 図 12.5.1.1.2

全症例



増量有無別

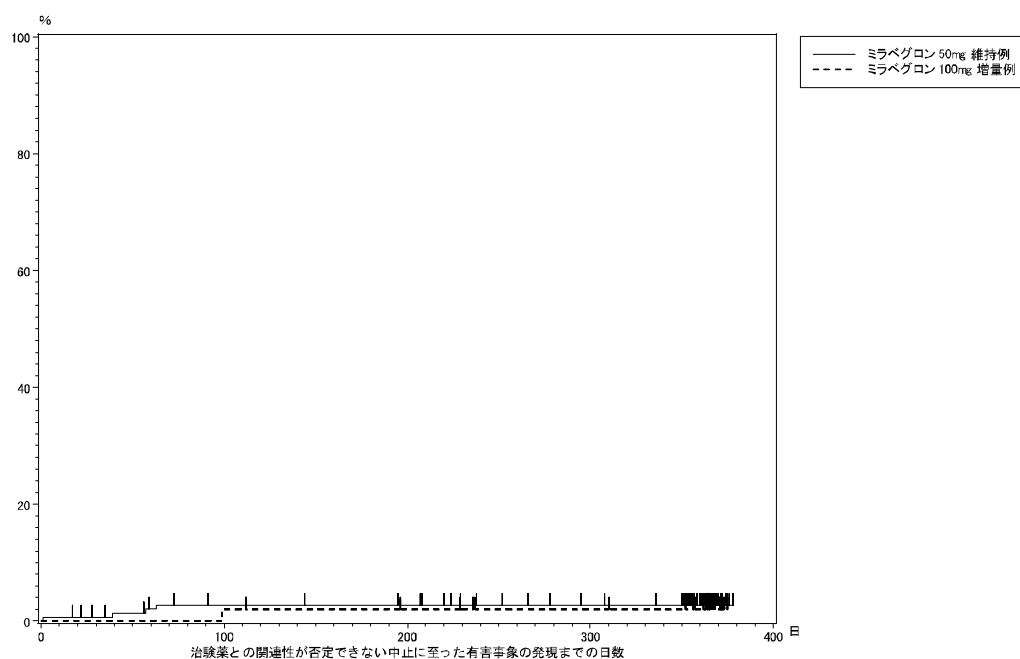


図 2.7.4.7-10 長期投与試験 [CL-051] における投与中止に至った副作用の累積発現率曲線

Source : CL-051 総括報告書, 図 12.5.1.1.1, 図 12.5.1.1.2