

ベオーバ錠 50mg に関する資料

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

杏林製薬株式会社

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	5
1.5.2.1 品質の概要.....	7
1.5.2.2 非臨床試験の概要.....	7
1.5.2.3 臨床開発の概要.....	8
1.5.3 特徴及び有用性.....	13
1.5.4 効能・効果(案)及び用法・用量(案).....	14
1.5.5 参考文献.....	14

表一覧

表 1.5-1 臨床試験一覧.....	10
---------------------	----

図一覧

図 1.5-1 ビベグロンの化学構造式.....	5
図 1.5-2 開発の経緯図.....	6

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	Area under the plasma concentration-time curve : 血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after administration : 投与後 0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity : 投与後 0 時間から無限時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
C _{max}	Maximum observed plasma concentration : 最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450 : チトクロム P450
EE	Ethinylestradiol : エチニルエストラジオール
LNG	Levonorgestrel : レボノルゲストレル
OAB	Overactive bladder : 過活動膀胱
PGI	Patient global impression : 患者の全体的な印象
P-gp	P-glycoprotein : P 糖タンパク
QOL	Quality of life : 生活の質
QT	QT interval on ECG, measured from beginning of QRS complex to end of T wave, representing electrical depolarization and repolarization of ventricles : 12 誘導心電図の QT 間隔、QRS 波の開始時点から T 波終末点までの長さ、心室の電氣的脱分極/再分極時間を示す。
QTc	Corrected QT interval : 補正された QT 間隔
t _{max}	Time to reach C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間
ジルチアゼム	ジルチアゼム塩酸塩
トルテロジン	酒石酸トルテロジン

1.5.1 起原又は発見の経緯

過活動膀胱(以下、OAB)は「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須ではない」ものとして、2002年に国際禁制学会によって定義された¹⁾。OABは下部尿路症状のうちの蓄尿症状を呈する疾患であり、そのなかでも「突然起こる、我慢できないような強い尿意であり通常の尿意との相違の説明が困難なもの」とされる尿意切迫感が必須症状となっている。また、OABはQOLの低下に大きく関与している疾患としても知られており、日本排尿機能学会により行われた下部尿路症状の疫学調査によると、日常生活に最も影響する症状は夜間頻尿で、続いて昼間頻尿、腹圧性尿失禁、尿意切迫感、切迫性尿失禁等が挙げられている²⁾。

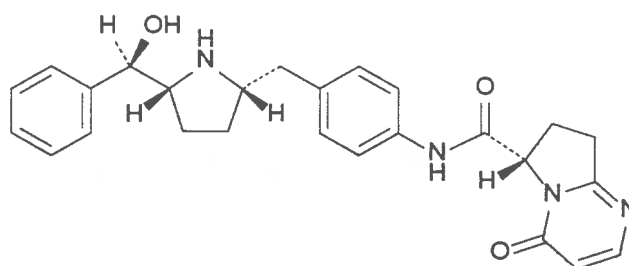
OABの有症状率は加齢とともに上昇する傾向があり、本邦の2012年の人口構成から1040万人のOAB患者が存在すると推定されている³⁾。また、高齢化に伴いOAB患者の更なる増加も想定され、QOLを含めた健康改善に対するOAB治療薬の寄与は大きいものと考えられる。

現在使用されているOABの治療法には、膀胱訓練、定時排尿、骨盤底筋訓練等の行動療法もあるが、治療の根幹をなすものは薬物療法である²⁾。これまでの薬物療法では、膀胱のムスカリン受容体を介した作用を阻害することで、副交感神経終末から放出されるアセチルコリン刺激による膀胱平滑筋の異常収縮を抑制し、OAB症状を改善する抗コリン薬が第一選択薬として広く使用されてきた。しかし、ムスカリン受容体は唾液腺、腸管等をはじめ全身に存在することから、口内乾燥、便秘、眼障害、認知機能障害等の副作用を伴うことがあり⁴⁾、特に口内乾燥や便秘は年齢を問わず発現割合が高いことが報告されている⁵⁾。さらに、ムスカリン受容体阻害作用による排尿困難、尿閉等の重大な副作用が発現する可能性も考慮する必要がある²⁾。また、副作用の発現の他、効果不十分等により治療中止となることも多く、抗コリン薬の長期的な治療継続率は良好ではない^{6), 7)}。新規OAB治療薬として、これら抗コリン薬の副作用が軽減される薬剤の誕生が望まれ、膀胱平滑筋を弛緩させることにより治療効果を発揮する β_3 アドレナリン受容体作動薬のミラベグロンが、本邦で2011年に承認されている。

β_3 アドレナリン受容体作動薬は抗コリン薬に特徴的な副作用を回避できる可能性がある一方、 β アドレナリン受容体作動薬の副作用として一般的に知られている脈拍数の増加、血圧の変動等の心血管系に対する影響を最小化しなければならない。このため、抗コリン薬及び β アドレナリン受容体作動薬に特徴的な副作用を軽減させる薬剤の開発が重要であると考えた。また、高齢者では複数の症状又は疾患を合併していることが多く、多種類の薬剤併用に伴う薬物相互作用による有害事象の増加が問題となっている⁸⁾。そのため、薬物相互作用が少ない治療薬を開発することで高齢のOAB患者でも使用しやすい薬剤になるとともに、他のOAB治療薬との併用も可能になると考えられた。そして、既存のOAB治療薬の治療中止の主な理由が効果不十分及び副作用の発現である^{6), 9)}ことも踏まえ、安全性が高く、有効かつ処方選択肢の多い薬剤とすることにより、治療満足度の高い新たなOAB治療薬の開発を目指した。

ベオーバ錠 50mgの有効成分であるビベグロン(以下、本薬)は、Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc.(以下、メルク社)によって創製され、国内では杏林製薬株式会社が開発したOABに対する新規経口治療薬である。

図 1.5-1 ビベグロンの化学構造式



本薬は強力で選択性の高い β_3 アドレナリン受容体作動薬であり、非臨床試験では、ヒト摘出膀胱平滑筋に対する弛緩作用が確認されている。また、サルに本薬を静脈内投与したところ、用量依存的に膀胱容量の増加が認められた。したがって、本薬は膀胱平滑筋を弛緩させることで蓄尿機能を亢進させることが考えられた。一方、164種の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の作用を検討した結果、 β_3 アドレナリン受容体刺激以外の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターを介した作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。薬物相互作用試験ではCYPに対する阻害及び誘導作用は認められず、毒性試験では生殖発生を含めて重篤な毒性は認められなかった。

本薬はムスカリン受容体に対する強い結合活性を示さないことから、口内乾燥や便秘等の抗コリン薬特有の副作用が軽減されたOAB治療薬になり得る。また、本薬は临床上問題となる薬物相互作用が認められなかったことから、多種類の薬剤が併用されることが多い高齢のOAB患者に対する貢献も大きいものと考えられる。今後も高齢化が進むとともにOAB患者数が増大すると予想されるため、治療効果が高く、安全に使用可能なOAB治療薬を、医療現場に新たに提供することは社会的意義があると考え臨床開発を進めた。

1.5.2 開発の経緯

本薬の臨床開発プログラムは2010年よりメルク社が海外で開始し、第I相試験及び日本人を含む後期第II相国際共同試験を実施した。その後、2014年7月に杏林製薬株式会社がメルク社より国内開発権を取得し、2015年11月から本邦で臨床開発を進めた。

本薬の開発の経緯図を図1.5-2に示す。

図 1.5-2 開発の経緯図

資料区分	分野	試験項目	資料番号	分担企業	
品質	原薬	物理的・化学的性質	3.2.S.3.1	メルク/杏林	
		規格及び試験方法	3.2.S.4.1	メルク/杏林	
		安定性データ	3.2.S.7.3	メルク/杏林	
	製剤	規格及び試験方法	3.2.P.5.1	メルク/杏林	
安定性データ		3.2.P.8.3	杏林		
非臨床試験	薬理	効力を裏付ける試験	4.2.1.1-1～5	メルク/杏林	
		副次的薬理試験	4.2.1.2-1～3	メルク	
		安全性薬理	4.2.1.3-1～11	メルク/杏林	
		分析法	4.2.2.1-1～5	メルク	
	薬物動態	吸収	4.2.2.2-1	メルク	
		分布	4.2.2.3-1～3	メルク/杏林	
		代謝	4.2.2.4-1～6	メルク/杏林	
		排泄	4.2.2.5-1～2	杏林	
	毒性	薬物動態学的薬物相互作用	4.2.2.6-1～6	メルク/杏林	
		反復投与毒性	4.2.3.2-1～8	メルク	
		遺伝毒性	4.2.3.3-1～2	メルク	
		がん原性	4.2.3.4.1	メルク	
	臨床試験	生物薬剤学	生殖発生毒性	4.2.3.5.1～3	メルク/杏林
			その他の試験	4.2.3.7.1～3	メルク/杏林
		ヒト生体試料		5.3.1.1～5.3.1.4	メルク/杏林
				5.3.2.3-1	杏林
臨床薬物動態		健康被験者	5.3.3.1-1～4	メルク	
		マスバランス	5.3.3.1-5	メルク	
		内因性(腎機能・肝機能)	5.3.3.3-1～2	メルク	
		外因性(薬物相互作用)	5.3.3.4-1～5	メルク	
臨床薬力学			5.3.4.1-1	メルク	
		有効性	5.3.5.1-1	メルク	
	第III相検証	5.3.5.1-2	杏林		
	長期投与	5.3.5.2-1	杏林		

1.5.2.1 品質の概要

原薬であるビベグロンについて、[] を 20[] 年 [] 月から開始した。原薬の規格及び試験方法は、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成 13 年 5 月 1 日、医薬審発第 568 号)を参考に設定した。原薬の安定性は、「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号)及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号)に準拠して、長期保存試験及び加速試験を実施し、その試験成績から、リテスト期間を暫定的に [] 箇月とした。なお、原薬の長期保存試験は継続中である。

本剤は、1 錠中にビベグロンとして 50 mg を含有するフィルムコーティング錠である。本剤の規格及び試験方法は、上記の通知を参考に設定した。本剤の安定性は、上記の通知に準拠して、長期保存試験及び加速試験を実施し、その試験成績から、本剤の有効期間を暫定的に [] 箇月とした。なお、本剤の長期保存試験は継続中である。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

1.5.2.2.1 薬理試験

本薬の薬理学的特性を評価するため、*in vitro* 及び *in vivo* で効力を裏付ける試験を実施した。

In vitro におけるヒト β アドレナリン受容体サブタイプ(β_1 、 β_2 及び β_3)に対する親和性及び刺激作用に関する試験結果から、本薬は β_3 アドレナリン受容体に選択的に結合し、刺激作用を示すことが確認された。

In vivo で膀胱機能に対する作用を評価した。本薬は、麻酔下アカゲザルの膀胱容量を用量依存的に増大させた。無麻酔下カニクイザルを用いた検討において、本薬は類薬のミラベグロンと同程度の膀胱容量増大作用を示し、両薬剤共に排尿圧にはほとんど影響を与えなかった。

以上の結果から、本薬は膀胱平滑筋に存在する β_3 アドレナリン受容体を選択的に刺激し、膀胱を弛緩させることで、蓄尿期に効果を発揮すると考えられた。また、本薬は排尿期に膀胱収縮力を低下させにくいと考えられ、排尿機能を悪化させずに過活動膀胱の症状を改善することが示唆された。

副次的薬理試験では、検討したすべてのオフターゲットに対してほとんど影響を及ぼさなかった。

安全性薬理試験では、ICH S7A 及び ICH S7B ガイドラインに準拠した中枢神経系、心血管系及び呼吸器系試験を評価した。ラット FOB(機能観察総合評価)試験では、自発運動量の減少、異常姿勢、異常歩行、眼瞼閉鎖、筋緊張の低下、縮瞳、あえぎ呼吸、腹臥位及び体温低下が認められ、心血管系試験では弱い hERG(Human ether-à-go-go related gene)電流抑制作用及びアカゲザルで心血管系への影響(心拍数の増加、QT 間隔の短縮及び QRS 間隔の延長等)が認められたが、本薬の臨床推奨用量では、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に臨床上懸念すべき作用を発現する可能性は低いと考えられた。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

本薬の吸収、分布、代謝及び排泄を明らかにするために、放射性標識体及び非標識体を使用して、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びサルで *in vitro* 並びに *in vivo* 試験を実施した。

本薬は、ラット、イヌ及びサルに経口投与したとき、速やかに吸収された。絶対的バイオアベイラビリティは 20%~46%であり、動物種間で大きく異ならなかった。

放射性標識体をラットに経口投与したとき、放射能は様々な組織に分布し、その後消失が認め

られた。脳室周囲器官を除く中枢神経系組織では放射能が検出されなかった。眼の有色組織からの放射能の消失は緩徐であった。程度は小さかったが、妊娠ラットで胎盤通過が認められた。また、哺育ラットでは乳汁中への分泌が認められた。

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソーム又は肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、ヒトで認められた代謝物はいずれかの動物種でも認められた。マウス、ラット及びサルを用いた *in vivo* 試験において、ヒトで認められた代謝物はいずれかの動物種で認められた。放射性標識体をラット及びサルに経口投与したときの血漿中の主な放射能は未変化体であった。

本薬の排泄経路は、ラットでは尿中及び糞中の寄与が同程度であり、サルでは主に糞中であった。また、ラットにおいて腸肝循環が認められた。

本薬は主要ヒト CYP 分子種及びヒトトランスポーター分子種に対する阻害作用の程度が小さく、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能も認められず、本薬は CYP 及びトランスポーターを介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

1.5.2.2.3 毒性試験

本薬の安全性を評価するため、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験(ラットを用いた光毒性試験、不純物の毒性試験及びムスカリン受容体拮抗薬との併用投与毒性試験)を実施した。すべての重要な試験は、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月26日、厚生省令第21号)を遵守して実施した。

反復投与毒性試験では、心血管系、雌性生殖器及び肝臓への影響がみられたが、いずれも薬理作用又は毒性学的意義の低い変化であり、無毒性量投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床曝露量を上回っていた。

遺伝毒性試験は、いずれの試験でも陰性であり、がん原性試験では腫瘍発生率の増加は認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと考えられた。

生殖発生毒性試験では特異的な毒性又は催奇形性は認められず、無影響量及び無毒性量投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床曝露量を上回っていた。

また、本薬は光毒性誘発作用を示さず、ムスカリン受容体拮抗薬との併用投与毒性試験でも、未知の毒性あるいは毒性の増悪は認められなかった。

1.5.2.3 臨床開発の概要

1.5.2.3.1 海外及び国内の臨床試験の概略

本薬の臨床試験は、メルク社が海外で開始し、第 I 相試験で、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを評価した。

メルク社の日本法人である MSD 株式会社は、後期第 II 相国際共同試験(008 試験)への日本の参加を検討するにあたり、ICH E5 ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」を参考に、本疾患領域及び本薬の作用に基づき民族的要因を考察した上で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構)との医薬品[] 相談([]、相談記録: 1.13.2-1)を実施し、[] について相談した。本治験相談での助言を踏まえ、[]

[] 日本人及び外国人との間で問題となる外因性及び内因性要因がないことが確認されたことから、日本も 008 試験に参加した。008 試験の結果、本薬の OAB 患者に対する有効性及び安全性が確認され、第 III 相試験で検討する主な用法・用量を

1 日 1 回 50 mg とし、100 mg への増量効果も評価することとした。

杏林製薬株式会社は、[redacted] 総合機構との医薬品 [redacted] 相談([redacted]、相談記録：1.13.2-2)を実施し、[redacted] [redacted] について確認した。本治験相談の結果を踏まえ、新たに以下の 3 つの国内臨床試験を計画し、実施した。

- (1) 日本人 OAB 患者を対象とした国内第 III 相比較試験(T301 試験)
本薬 50、100 mg、プラセボ又はイミダフェナシン 0.2 mg を 12 週間投与し、本薬の有効性及び安全性を検討する。
- (2) 日本人 OAB 患者を対象とした国内長期投与試験(T302 試験)
本薬 50 mg(100 mg への増量可能)を 52 週間投与した際の安全性及び有効性を検討する。
- (3) 日本人健康成人を対象とした最終製剤薬物動態試験(T101 試験)
本薬の最終製剤 50 mg を空腹時及び食後に単回投与した際の薬物動態及び安全性を検討する。

1.5.2.3.2 臨床データパッケージ

本薬の臨床試験一覧を表 1.5-1 に示す。本薬の医薬品製造販売承認申請の臨床データパッケージは、国内試験 3 試験(生物薬剤学試験、第 III 相比較試験及び長期投与試験)、後期第 II 相国際共同試験、日本人を対象に実施した国内及び海外薬物動態試験 2 試験及び QT/QTc 評価試験を評価資料とし、その他、海外で実施した臨床試験を参考資料とした。

表 1.5-1 臨床試験一覧

試験の区分	種類	評価資料	参考資料
生物薬剤学 臨床薬理	生物薬剤学試験	T101 試験(国内)	006 試験(海外) 018 試験(海外)
	健康被験者を対象とした 薬物動態試験	003 試験(海外) 009 試験(国内・海外)	001 試験(海外) 002 試験(海外)
	マスバランス試験	—	011 試験(海外)
	特殊患者集団を対象とした 薬物動態試験	—	013 試験(海外) 014 試験(海外)
	薬物相互作用試験	—	007 試験(海外) 010 試験(海外) 015 試験(海外) 022 試験(海外) 024 試験(海外)
	Thorough QT/QTc 試験	012 試験(海外)	—
有効性 安全性	後期第 II 相試験	008 試験(ベース試験)(国内・海外)	—
	第 III 相比較試験	T301 試験(国内)	—
	長期投与試験	008 試験(延長長期試験)(国内・海外) T302 試験(国内)	—

1.5.2.3.3 生物薬剤学、臨床薬理及び薬力学の検討

1.5.2.3.3.1 生物薬剤学試験

日本人及び外国人若年男性を対象として、本薬 50 mg の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した結果、本薬は人種及び食事内容によらず、食後投与により C_{max} で 42%～67%、AUC で 29%～43%低下することが示された。

1.5.2.3.3.2 臨床薬理試験

日本人若年男性被験者に本薬 10～300 mg を空腹時に単回投与したときの血漿中濃度は、経口投与後速やかに上昇し、 t_{max} (中央値)は 1.0～3.0 時間で投与量によらず一定であった。 C_{max} は 6.57～1580 nmol/L、 AUC_{inf} は 0.212～13.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ であり、いずれも投与量の増加に伴い増加した。消失半減期($t_{1/2}$)は 58.9～69.9 時間であり、投与量によらず一定であった。本薬投与後の AUC_{inf} 及び C_{max} について、10～300 mg の投与量範囲で用量比例性を解析したとき、 $\ln(\text{Dose})$ に対する $\ln(AUC_{inf})$ 及び $\ln(C_{max})$ の線形回帰分析による傾きは 1.00 を超えており、投与量比以上の増加を示した。日本人若年男性及び高齢男女被験者に本薬 50～200 mg を空腹時に反復投与したとき、投与 7 日目には定常状態に達した。14 日間の反復投与により、 AUC_{inf} 及び C_{max} は投与 1 日目と比較して最大で 2～3 倍に上昇した。 t_{max} (中央値)は投与 1 日目(1.0～2.5 時間)と 14 日目(1.0～3.0 時間)で同様であった。

日本人及び外国人男性に本薬投与後の血漿中に存在する代謝物は、すべて非臨床試験で確認された代謝物であった。

内因性要因に関して、民族間差、加齢の影響、性差、腎機能障害及び肝機能障害の影響を評価した。日本人と外国人の用量及び体重で調整した薬物動態パラメータ (Adjusted C_{max} 及び Adjusted

AUC₀₋₂₄)に大きな違いは認められなかった。若年者と比較して高齢者は最大で $C_{\max}$ が 1.88 倍、AUC₀₋₂₄ が 1.45 倍に増加した。男性及び女性の Adjusted $C_{\max}$ 及び Adjusted AUC₀₋₂₄ に大きな違いは認められなかった。健康被験者に比べ、軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者の本薬の AUC_{inf} 及び $C_{\max}$ が増加し、最大で 2.1 倍に増加した。健康被験者に比べ、中等度以下の肝機能障害患者で本薬の曝露量が最大で 1.4 倍増加した。検討した内因性要因のうち AUC 及び $C_{\max}$ の増加が認められた項目に関して、増加の程度は大きなものではなく、いずれも安全性及び忍容性に影響を与えないと示唆される曝露量よりも低かった。

外因性要因に関して、ケトコナゾール及びジルチアゼム(CYP3A4 及び P-gp 関連)、トルテロジン(CYP2D6 関連)、ジゴキシン(P-gp 関連)、並びに経口避妊薬との薬物相互作用を評価した。本薬の曝露量(AUC_{inf} 及び $C_{\max}$)はケトコナゾールとの併用投与で 2 倍以上、ジルチアゼムとの併用投与で 1.6 倍以上となり、本薬は CYP3A4 及び P-gp を介した薬物動態学的相互作用の受けやすさが中程度の基質薬であると判断した。トルテロジンとの併用投与により、本薬の AUC₀₋₂₄ 及び $C_{\max}$ がそれぞれ 1.08 及び 1.03 倍、トルテロジンの AUC₀₋₂₄ 及び $C_{\max}$ がそれぞれ 1.08 及び 1.12 倍となり、本薬は CYP2D6 の相互作用薬として、薬物動態学的な薬物相互作用をほとんど生じないことが示唆された。ジゴキシンとの併用投与により、ジゴキシンの AUC_{inf} 及び $C_{\max}$ がそれぞれ 1.11 及び 1.21 倍となり、本薬は P-gp の相互作用薬として、薬物動態学的な薬物相互作用をほとんど生じないことが示唆された。経口避妊薬(EE 及び LNG)との併用投与により、EE の AUC_{inf} 及び $C_{\max}$ がそれぞれ 1.04 及び 0.96 倍、LNG の AUC_{inf} 及び $C_{\max}$ がそれぞれ 1.21 及び 1.18 倍となり、本薬は経口避妊薬の薬物動態にほとんど影響を与えないことが示唆された。

1.5.2.3.3 薬力学試験

外国人健康成人男女を対象に本薬 200 及び 400 mg を単回投与して、QT/QTc 評価試験を実施した結果、いずれの投与群でも QT 間隔に及ぼす影響は認められなかった。

本試験での本薬 400 mg 投与時の曝露量は、日本人に本薬 50 mg を投与した際の曝露量と比較して高いこと、また本薬の薬物動態は、日本人と外国人で類似していることから、日本人に本薬 50 mg 投与での QT 間隔延長リスクは低いと考えられた。

1.5.2.3.4 有効性及び安全性の検討

1.5.2.3.4.1 後期第II相国際共同試験

日本人及び外国人 OAB 患者を対象に、2 つの Part からなる多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間試験(ベース試験)、並びにこれに続く延長長期試験を実施した。Part 1 ベース試験は、本薬 3、15、50、100 mg、トルテロジン 4 mg、若しくはプラセボのいずれかを 1 日 1 回 8 週間、又は本薬 50 mg とトルテロジン 4 mg との併用で 1 日 1 回 4 週間投与後に本薬 50 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、本薬の用量設定のための有効性、安全性及び忍容性、並びに本薬とトルテロジンとの併用投与の有効性及び安全性を評価した。Part 2 ベース試験は、本薬 100 mg、トルテロジン 4 mg、本薬 100 mg とトルテロジン 4 mg との併用又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間経口投与し、本薬 100 mg の単独投与及びトルテロジン 4 mg と併用投与した際の実効性及び安全性を評価した。延長長期試験は、2 つのベース試験終了後に任意で参加を希望した被験者に対し、本薬 50、100 mg、トルテロジン 4 mg 又は本薬 100 mg とトルテロジン 4 mg との併用を 1 日 1 回 52 週間二重盲検下で投与し、本薬の長期投与時の安全性を評価した。

Part 1 ベース試験で、主要評価項目である 1 日平均排尿回数、並びに副次評価項目である 1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数及び 1 日平均尿失禁回数の 8 週時のベースラインからの変化量は、いずれの評価項目でも、本薬 50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的

に有意な改善が認められた。1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量は、100 mg 群で 1 週時より、50 mg 群で 2 週時より、プラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数及び 1 日平均尿失禁回数の変化量は、50 及び 100 mg 群で 1 週時より、プラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。キング健康調査票の QOL スコアの変化量について、50 mg 群は生活への影響、仕事・家事の制限、身体的活動の制限、個人的な人間関係及び重症度のドメインでプラセボ群に比べ統計学的に有意に改善し、100 mg 群は個人的な人間関係のドメインを除き、50 mg 群と同様のドメインでプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。50 mg 群の有効性結果は、トルテロジン群と比較して同程度以上であった。また、100 mg 群の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均尿失禁回数の 8 週時の変化量は 50 mg 群に比べて数値的に大きかった。

Part 2 ベース試験で、1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数及び 1 日平均尿失禁回数の 4 週時のベースラインからの変化量は、100 mg 併用群で他のいずれの群よりも数値的に上回る変化量を示し、トルテロジン群に比べ統計学的に有意な減少を示した。

延長長期試験で、1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数及び 1 日平均尿失禁回数の減少はいずれの群も 52 週時まで減弱せず、52 週時のキング健康調査票の QOL スコアのベースラインからの変化量はいずれの群もすべてのドメインで改善が認められた。

安全性に関して、本薬 50 及び 100 mg を投与した際の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であり、良好な安全性が確認された。延長長期試験で本薬 50 及び 100 mg を 52 週まで長期投与した際に、長期投与によって有害事象の発現割合が高くなる傾向及び特筆すべき新たな有害事象の発現は認められず、本薬の長期的な安全性が確認された。

1.5.2.3.4.2 国内第Ⅲ相比較試験

日本人 OAB 患者を対象に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。本薬 1 日 50、100 mg、イミダフェナシン 1 日 0.2 mg(参照薬)又はプラセボのいずれかを 1 日 2 回 12 週間経口投与(本薬 50 及び 100 mg 群：朝食後に本薬、夕食後にプラセボ)し、本薬の有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である 1 日平均排尿回数、並びに副次評価項目である 1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数、1 日平均尿失禁回数及び夜間平均排尿回数の 12 週時のベースラインからの変化量は、いずれの評価項目でも、本薬 50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。また、いずれの排尿パラメータも、50 及び 100 mg 群で 4 週時からプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。キング健康調査票の QOL スコアの変化量について、50 mg 群はすべてのドメインでプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められ、100 mg 群は、全般健康感及び個人的な人間関係を除くすべてのドメインでプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。自覚的改善度の評価である PGI の有効改善及び著効改善の割合は、50 及び 100 mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意に高かった。50 mg 群の有効性結果は、イミダフェナシン群と比べて同程度以上であった。また、100 mg 群の 1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数、1 日平均尿失禁回数及び夜間平均排尿回数の変化量、並びに PGI の有効改善及び著効改善の割合は 50 mg 群に比べて数値的に大きかった。

安全性に関して、本薬 50 及び 100 mg を投与した際の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であり、良好な安全性が確認された。

1.5.2.3.4.3 国内長期投与試験

日本人 OAB 患者を対象に、多施設共同、非盲検、非対照試験を実施した。本薬 50 mg を 52 週

間食後経口投与し、本薬を長期投与した際の安全性及び有効性を評価した。なお、本薬 50 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与した後、本薬の効果が不十分、かつ被験者の安全性に問題ないと治験責任医師又は治験分担医師が判断し、かつ被験者も増量を希望する場合に限り、本薬の用量を 1 日 1 回 100 mg に増量し 44 週間経口投与した(治験薬増量例)。増量しない場合は継続して 1 日 1 回 50 mg の用量で更に 44 週間経口投与した(治験薬用量維持例)。

52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数、1 日平均尿失禁回数及び夜間平均排尿回数のベースラインからの変化量は、いずれの評価項目でも、治験薬用量維持例及び治験薬増量例ともにベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた。治験薬用量維持例の有効性は、12 週時で最大となり 52 週時まで減弱することなく維持された。また、治験薬増量例は 8 週時の増量後、初回の有効性評価時期である 12 週時で、8 週時から統計学的に有意な改善が認められ、52 週時まで減弱することなく維持された。キング健康調査票の QOL スコアのベースラインからの変化量は、治験薬用量維持例ではすべてのドメインで 8 週時から 52 週時まで統計学的に有意な改善が認められた。治験薬増量例では 52 週時で全般的健康感を除くすべてのドメインで統計学的に有意な改善が認められた。本試験に登録された約 70% の症例は、本薬 50 mg で排尿パラメータ及び QOL スコアの改善が示され、長期間にわたって改善効果が認められた。また、本薬 50 mg で効果不十分と判断された症例に対して 100 mg へ増量することにより、排尿パラメータ及び QOL スコアの更なる改善が認められた。

安全性に関して、本薬 50 及び 100 mg を 52 週まで長期投与した際に、長期投与によって有害事象の発現割合が高くなる傾向及び特筆すべき新たな有害事象の発現は認められず、本薬の長期的な安全性が確認された。また、本薬の増量により有害事象の発現割合が高くなる傾向も認められなかった。

1.5.3 特徴及び有用性

(1) OAB 症状を早期に改善し、その効果は長期的に維持される

本薬 50 mg 投与は、投与開始後早期から排尿パラメータ(1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数、1 日平均尿失禁回数等)でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善を示し、長期間にわたって減弱することなく安定した改善が認められた。

(2) 夜間頻尿を改善する

本薬 50 mg 投与は、ほとんどの OAB 治療薬で有意な改善が示されていない夜間平均排尿回数¹⁰⁾⁻¹⁶⁾でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善を示し、長期間にわたって減弱することなく安定した改善が認められた。

(3) QOL を改善し、OAB 患者自身の自覚的な改善を示す

本薬 50 mg 投与は、キング健康調査票の QOL スコアの変化量について、複数のドメインでプラセボ群に対する統計学的に有意な改善を示した。PGI の有効改善及び著効改善の割合は、50 mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意に高かった。

(4) 臨床推奨用量の 50 mg 投与で抗コリン薬と同程度以上の OAB 症状の改善効果を示す

本薬 50 mg 投与は、1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数を含む有効性評価で、トルテロジン又はイミダフェナシンと同程度以上の有効性を示した。

(5) 抗コリン薬との併用により、OAB 症状の更なる改善効果を示す

本薬とトルテロジンの併用投与は、平均排尿回数及び平均尿意切迫感回数でトルテロジン単独投与に対して統計学的に有意な改善を示した。

本薬とトルテロジンの併用投与は本薬単独投与と比べて、平均尿意切迫感回数では統計学的に有意な改善を示し、平均排尿回数では数値的に上回る改善を示した。

さらに、治験開始前から治験期間中にわたり抗コリン薬を服用していた症例で、本薬の追加投与により 4 週時から平均排尿回数、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数の改善が認められた。

(6) 安全性へのリスクが低い

本薬 50 mg を投与した際の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であり、良好な安全性が確認された。特に抗コリン薬に特徴的な有害事象の一つである口内乾燥の発現割合は、抗コリン薬の投与群に比べて低かった。また、有害事象の発現割合と抗コリン薬併用の有無との間に明確な関連は認められず、本薬と抗コリン薬との併用で長期の安全性に大きな問題は認められなかった。50 mg 群の心血管系の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、また、血圧及び脈拍数のベースラインからの大きな変動及び QTc 間隔の延長傾向は認められず、心血管系に対する安全性へのリスクが低いと考えられた。さらに、薬物相互作用試験の結果より、相互作用薬及び被相互作用薬のいずれの観点からも、薬物相互作用による安全性へのリスクが低いと考えられた。

1.5.4 効能・効果(案)及び用法・用量(案)

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

【用法・用量】

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

1.5.5 参考文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167-78.
- 2) 過活動膀胱診療ガイドライン、第 2 版. 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編集 リッチヒルメディカル; 2015 年.
- 3) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology.* 2006; 68: 560-4.
- 4) Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol.* 2006; 148: 565-78.
- 5) Sand PK, Heesakkers J, Kraus SR, Carlsson M, Guan Z, Berriman S. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine in subjects with overactive bladder symptoms stratified by age: pooled analysis of two open-label extension studies. *Drugs Aging.* 2012; 29: 119-31.
- 6) Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int.* 2012; 110: 1767-74.

- 7) Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, Jumadilova Z, Alvir J, Hussein M, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. *BJU Int.* 2010; 105: 1276-82.
- 8) 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班 編集 メジカルビュー社;2015 年
- 9) Pindoria N, Malde S, Nowers J, Taylor C, Kelleher C, Sahai A. Persistence with mirabegron therapy for overactive bladder: A real life experience. *Neurourol Urodyn.* 2017; 36: 404-08.
- 10) バップフォー錠 10、バップフォー錠 20、バップフォー細粒 2%審査報告書. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 平成 21 年 11 月 11 日
- 11) ベシケア錠 2.5 mg、ベシケア錠 5 mg 申請資料概要
- 12) デトルシトールカプセル 2 mg、デトルシトールカプセル 4 mg 申請資料概要
- 13) ウリトス錠 0.1 mg/ステープラ錠 0.1 mg 申請資料概要
- 14) トビエース錠 4 mg、トビエース錠 8 mg 申請資料概要
- 15) ネオキシテープ 73.5 mg 申請資料概要
- 16) ベタニス錠 25 mg、ベタニス錠 50 mg 申請資料概要

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

杏林製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、海外では承認されていない。海外での開発状況については、現在米国にて第 III 相臨床試験が実施されている。

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

杏林製薬株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表.....	3
-------------------	---

表目次

表 1.7-1 ベオーバ錠 (1/3).....	4
表 1.7-2 ベタニス錠 (1/6).....	7
表 1.7-3 ベシケア錠 (1/5).....	13
表 1.7-4 ウリトス錠・OD錠/ステープラ錠・OD錠 (1/5).....	18
表 1.7-5 トビエース錠 (1/5).....	23

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤の一覧表を[表 1.7-1](#)に示す。また、現在国内で使用されている同種同効品として、「ベタニス錠 25mg/ベタニス錠 50mg」、「ベシケア錠 2.5mg/ベシケア錠 5mg」、「ウリトス錠 0.1mg/ウリトス OD 錠 0.1mg(ステーブラ錠 0.1mg/ステーブラ OD 錠 0.1mg)」及び「トビエース錠 4mg/トビエース錠 8mg」の一覧表を、それぞれ[表 1.7-2](#)、[表 1.7-3](#)、[表 1.7-4](#) 及び[表 1.7-5](#)に示す。

表 1.7-1 ベオーバ錠 (1/3)

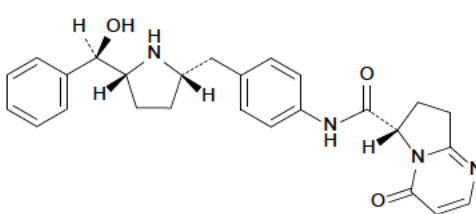
一般的名称	ビベグロン								
販売名	ベオーバ錠 50mg								
会社名	杏林製薬株式会社								
承認年月日	—								
再審査年月日 再評価年月日	—								
規制区分	処方箋医薬品								
有効成分 に関する 理化学的知見	一般名：ビベグロン(Vibegron)[JAN] 化学名：(6 <i>S</i>)- <i>N</i> -[4-({(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-[(<i>R</i>)-Hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methyl]phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2- <i>a</i>]pyrimidine-6-carboxamide 分子式：C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃ 分子量：444.53 性状：白色～微黄白色又は灰白色の粉末である。 融点：206～210℃ 分配比：								
	<table><tr><td>有機溶媒相</td><td>水相</td><td>分配比</td></tr><tr><td>1-オクタノール</td><td>pH 7.0(McIlvaine の緩衝液)</td><td>0.550</td></tr></table> (25±2℃)			有機溶媒相	水相	分配比	1-オクタノール	pH 7.0(McIlvaine の緩衝液)	0.550
	有機溶媒相	水相	分配比						
	1-オクタノール	pH 7.0(McIlvaine の緩衝液)	0.550						
	化学構造式：								
									
組成・性状	成分・含量 (1錠中)	ビベグロン 50mg							
	添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、青色2号アルミニウムレーキ、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ							
	剤形	フィルムコーティング錠							
	色調	淡緑色							
	外形								
	直径：約 6.5mm 厚さ：約 3.5mm 質量：約 105mg								
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁								
効能・効果 に関連する 使用上の注意	本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。								
用法・用量	通常、成人にはビベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。								
用法・用量 に関連する 使用上の注意	—								
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者								
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 重篤な心疾患のある患者〔心拍数増加等により、症状が悪化するおそれがある。〕 (2) 高度の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕								
	2. 重要な基本的注意 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。								

表 1.7-1 ベオーバ錠 (2/3)

一般的名称	ビベグロン			
使用上の注意	3. 相互作用 ビベグロンは CYP3A4 又は P-糖タンパク (P-gp) の基質であることが示唆されている。 [併用注意] (併用に注意すること)			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	ケトコナゾールと併用したとき、ビベグロンの血中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項 8.(2)参照)	CYP3A4 及び P-gp を阻害する薬物と併用することにより、ビベグロンの血中濃度が上昇する可能性がある。	
	リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	ビベグロンの作用が減弱する可能性がある。	CYP3A4 及び P-gp を誘導する薬物と併用することにより、ビベグロンの血中濃度が低下する可能性がある。	
	4. 副作用 国内で実施された過活動膀胱患者を対象とした第 III 相比較試験及び第 III 相長期投与試験において、本剤 50mg 又は 100mg ^{注1)} を投与した 906 例中 75 例(8.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、口内乾燥、便秘各 11 例(1.2%)、尿路感染(膀胱炎等)、残尿量増加各 6 例(0.7%)、肝機能異常、CK(CPK)上昇各 3 例(0.3%)であった。(承認時注 1)：本剤の承認用量は 50mg である。			
	(1) 重大な副作用 尿閉(頻度不明) 尿閉があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
	(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
		1～2%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
	精神神経系		傾眠	頭痛、めまい、不眠症
	消化器	口内乾燥、便秘	腹痛	悪心、腹部膨満、消化不良、胃炎、胃食道逆流性疾患、下痢
循環器		動悸	QT 延長	
泌尿器・腎臓		尿路感染(膀胱炎 等)、 残尿量増加、排尿困難	排尿躊躇、膀胱痛、遺尿	
皮膚			発疹、多汗症	
眼		羞明	眼乾燥、霧視	
肝臓		肝機能異常、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ-GTP 上昇、Al-P 上昇		
その他		CK (CPK) 上昇、口渇	疲労、ほてり、高脂血症、 体液貯留、筋肉痛、浮腫	
注 2)：後期第 II 相国際共同試験のみで認められた副作用は頻度不明とした。				
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。(「薬物動態」の項参照)				
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において胎児への移行が報告されている。]				

表 1.7-1 ベオーバ錠 (3/3)

一般的名称	ビベグロン
使用上の注意	(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。 [動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。] 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。 8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
添付文書の 作成年月日	—

表 1.7-2 ベタニス錠 (1/6)

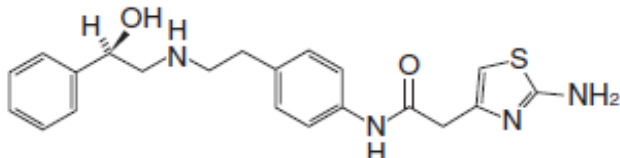
一般的名称	ミラベグロン					
販売名	ベタニス錠 25mg ベタニス錠 50mg					
会社名	アステラス製薬株式会社					
承認年月日	2011 年 7 月 1 日					
再審査年月日 再評価年月日	—					
規制区分	劇薬、処方箋医薬品					
有効成分 に関する 理化学的知見	一般名：ミラベグロン(Mirabegron)〔JAN〕 化学名：2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-N-[4-(2-$\{[(2R)$-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino$\}$ethyl)phenyl]acetamide 分子式：C₂₁H₂₄N₄O₂S 分子量：396.51 性状：白色～微帯褐白色の結晶又は粉末である。 ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。 融点：約 144℃ 構造式： 					
組成・性状	1. 組成					
	販売名	有効成分(1 錠中)	添加物			
	ベタニス錠 25mg	ミラベグロン 25mg	ポリエチレンオキシド、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄			
	ベタニス錠 50mg	ミラベグロン 50mg	ポリエチレンオキシド、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、黄色三二酸化鉄			
	2. 製剤の性状					
	販売名	剤形	色	外形・大きさ・重量		
	ベタニス錠 25mg	フィルム コーティ ング錠	褐色	表	裏	側面
						
				直径	厚さ	重量
				長径：約 12.1 mm 短径：約 6.1 mm	約 5.2 mm	約 0.258 g
	ベタニス錠 50mg	フィルム コーティ ング錠	黄色	表	裏	側面
						
				直径	厚さ	重量
				長径：約 12.1 mm 短径：約 6.1 mm	約 5.2 mm	約 0.258 g

表 1.7-2 ベタニス錠 (2/6)

一般的名称	ミラベグロン
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
効能・効果に関連する使用上の注意	本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
用法・用量	通常、成人にはミラベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 7~9)への投与は 1 日 1 回 25 mg から開始する。[肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照) (2) 重度の腎機能障害患者(eGFR15~29 mL/min/1.73m²)への投与は 1 日 1 回 25 mg から開始する。[腎機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
警告	生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること。[動物実験(ラット)で、精囊、前立腺及び子宮の重量低値あるいは萎縮等の生殖器系への影響が認められ、高用量では発情休止期の延長、黄体数の減少に伴う着床数及び生存胎児数の減少が認められている。]
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重篤な心疾患を有する患者[心拍数増加等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。] (3) 妊婦及び妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) (4) 授乳婦[動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている。] (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) (5) 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 10 以上)[血中濃度が過度に上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照) (6) フレカイニド酢酸塩あるいはプロパフェノン塩酸塩投与中の患者(「相互作用」の項参照)
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) クラス IA(キニジン、プロカインアミド等)又はクラス III(アミオダロン、ソタロール等)の抗不整脈薬を投与中の患者を含む QT 延長症候群患者(「重要な基本的注意」の項参照) (2) 重度の徐脈等の不整脈、急性心筋虚血等の不整脈を起こしやすい患者[心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)、QT 延長を起こすことがある。] (3) 低カリウム血症のある患者[心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)、QT 延長を起こすことがある。] (4) 肝機能障害患者(重度を除く)及び腎機能障害患者[血中濃度が上昇するおそれがある。] (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照) (6) 緑内障の患者[眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤投与により QT 延長を生じるおそれのあることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心電図検査を実施するなどし、心血管系の状態に注意をはらうこと。 (2) QT 延長又は不整脈の既往歴を有する患者、及びクラス IA(キニジン、プロカインアミド等)又はクラス III(アミオダロン、ソタロール等)の抗不整脈薬等 QT 延長を来すことが知られている薬剤を本剤と併用投与する患者等、QT 延長を来すリスクが高いと考えられる患者に対しては、定期的に心電図検査を行うこと。 (3) 現時点では、過活動膀胱の適応を有する抗コリン剤と併用した際の安全性及び臨床効果が確認されていないため併用は避けることが望ましい。 (4) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療(α_1遮断薬等)を優先させること。 (5) 緑内障患者に本剤を投与する場合には、定期的な眼科的診察を行うこと。

表 1.7-2 ベタニス錠 (3/6)

一般的名称	ミラベグロン		
使用上の注意	(6) 現時点では、ステロイド合成・代謝系への作用を有する 5 α 還元酵素阻害薬と併用した際の安全性及び臨床効果が確認されていないため併用は避けることが望ましい。		
	(7) 血圧の上昇があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)		
	3. 相互作用		
	本剤は、一部が薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝され、CYP2D6 を阻害する。また、P-糖蛋白阻害作用を有する。(「薬物動態」の項参照)		
	[併用禁忌](併用しないこと)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	フレカイニド酢酸塩 (タンボコール) プロパフェノン塩酸塩 (プロノン)	QT 延長、心室性不整脈 (Torsades de Pointes を含 む)等を起こすおそれがある。	ともに催不整脈作用があり、また 本剤の CYP2D6 阻害作用により、 これらの薬剤の血中濃度が上昇 する可能性がある。
[併用注意](併用に注意すること)			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン 等	頻脈、心室細動発現の危 険性が増大する。	カテコールアミンの併用により アドレナリン作動性神経刺激の 増大が起こる。	
イトラコナゾール リトナビル アタザナビル インジナビル ネルフィナビル サキナビル クラリスロマイシン テリスロマイシン	心拍数増加等があらわ れるおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A4 を強く 阻害し、また一部の薬剤は P-糖蛋 白の阻害作用も有することから、 併用により本剤の血中濃度が上 昇する可能性がある。	
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱する 可能性がある。	これらの薬剤は CYP3A4 及び P-糖蛋白を誘導し、併用により本 剤の血中濃度が低下する可能性 がある。	

表 1.7-2 ベタニス錠 (4/6)

一般的名称	ミラベグロン		
使用上の注意	薬剤名等 CYP2D6 の基質 デキストロメトर्फアン フェノアチアジン系 抗精神病剤 ペルフェナジン ドネペジル 等	臨床症状・措置方法 これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあり、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	機序・危険因子 本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。
	三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 等	類薬であるデシプラミンとの併用によりデシプラミンの AUC が 3.41 倍に上昇したとの報告があり、これらの薬剤の作用を増強するおそれがある。	
	メトプロロール	本剤とメトプロロールとの併用によりメトプロロールの AUC が 3.29 倍上昇したとの報告があり、メトプロロールの作用を増強するおそれがある。	
	ピモジド	QT 延長、心室性不整脈(Torsades de Pointes を含む)等を起こすおそれがある。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、ピモジドの血中濃度が上昇する可能性があり、かつ本剤及びピモジドがともに催不整脈作用を有する。
	ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、併用する場合には、ジゴキシシンの血中濃度をモニタリングすることが望ましい。	本剤の P-糖蛋白阻害作用により、ジゴキシシンの血中濃度が上昇する可能性がある。
	4. 副作用 国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1207 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 313 例(25.9%)で、主なものは γ -GTP 上昇 45 例(3.7%)、便秘 35 例(2.9%)、CK(CPK)上昇 31 例(2.6%)、Al-P 上昇 30 例(2.5%)、口内乾燥 21 例(1.7%)、ALT(GPT)上昇 21 例(1.7%)、AST(GOT)上昇 19 例(1.6%)、尿中蛋白陽性 17 例(1.4%)、白血球数減少 15 例(1.2%)であった。(承認時：2011 年 7 月) (1) 重大な副作用 1) 尿閉(頻度不明)：尿閉があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 高血圧(頻度不明)：血圧の上昇があらわれることがあり、収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。		

表 1.7-2 ベタニス錠 (5/6)

一般的名称	ミラベグロン			
使用上の注意	(2) その他の副作用			
		1～5%未満	1%未満	頻度不明
	血液及びリンパ系障害	白血球数減少	血小板数増加、白血球数増加、血小板数減少	
	心臓障害		右脚ブロック、動悸、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮、血圧上昇、心拍数増加	
	耳及び迷路障害		回転性めまい	
	眼障害			霧視
	胃腸障害	便秘、口内乾燥	腹部不快感、腹部膨満、下痢、十二指腸潰瘍、胃炎、口内炎	悪心、嘔吐、腹痛、上腹部痛、下腹部痛
	全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫、口渇	腹部不快感、胸痛
	肝胆道系障害	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇	
	感染症		膀胱炎、尿沈渣異常	
	代謝及び栄養障害	CK(CPK)上昇	CK(CPK)減少、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、コレステロール上昇、尿酸上昇	食欲減退
	神経系障害		浮動性めまい、頭痛	振戦、感覚鈍麻、傾眠
	腎及び尿路障害	尿中蛋白陽性	尿中ブドウ糖陽性、クレアチニン上昇、BUN 上昇、BUN 減少、残尿	
	皮膚及び皮下組織障害		発疹、蕁麻疹	そう痒症
	血管障害		高血圧	
	5. 高齢者への投与 副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多い。(「慎重投与」及び「用法・用量」に関連する使用上の注意>の項参照)] 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット、ウサギ)で、胎児において着床後死亡率の増加、体重低値、肩甲骨等の屈曲及び波状肋骨の増加、骨化遅延(胸骨分節、中手骨、中節骨等の骨化数低値)、大動脈の拡張及び巨心の増加、肺副葉欠損が認められている。] (2) 授乳婦：授乳中の婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。また、授乳期に本薬を母動物に投与した場合、出生児で生存率の低値及び体重増加抑制が認められている。] 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)			

表 1.7-2 ベタニス錠 (6/6)

一般的名称	ミラベグロン
使用上の注意	8. 適用上の注意 (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある。]
添付文書の 作成年月日	2016 年 3 月改訂(第 9 版)

表 1.7-3 ベシケア錠 (1/5)

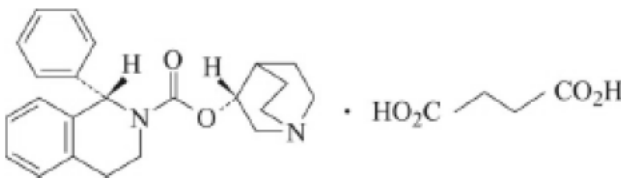
一般的名称	コハク酸ソリフェナシン						
販売名	ベシケア錠 2.5mg ベシケア錠 5mg						
会社名	アステラス製薬株式会社						
承認年月日	2006 年 4 月 20 日						
再審査年月日	2016 年 3 月 25 日						
再評価年月日	—						
規制区分	処方箋医薬品						
有効成分に関する理化学的知見	一般名：コハク酸ソリフェナシン(Solifenacin Succinate) [JAN] 化学名：(3 <i>R</i>)-1-Azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl (1 <i>S</i>)-1-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1 <i>H</i>)-carboxylate monosuccinate 分子式：C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ ・C ₄ H ₆ O ₄ 分子量：480.55 性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水、ジメチルスルホキシド又はメタノールに溶解やすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶解する。 融点：144～149℃ 分配係数：酸性域で水に分配されやすく、弱酸性～塩基性域でオクタノール相に分配されやすい。 構造式：						
							
組成・性状	1. 組成						
	販売名	有効成分(1錠中)	添加物				
	ベシケア錠 2.5mg	コハク酸ソリフェナシン 2.5 mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、マクロゴール				
	ベシケア錠 5mg	コハク酸ソリフェナシン 5 mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール、黄色三酸化鉄				
	2. 製剤の性状						
	販売名	剤形	色	外形・大きさ・重量		識別コード	
	ベシケア錠 2.5 mg	フィルムコーティング錠	白色	表	裏	側面	✳ 152
							
				直径	厚さ	重量	
				6.1 mm	2.7 mm	0.077 g	
	ベシケア錠 5 mg	フィルムコーティング錠	ごくうすい黄色	表	裏	側面	✳ 150
							
				直径	厚さ	重量	
				7.6 mm	3.5 mm	0.154 g	
	効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁					

表 1.7-3 ベシケア錠 (2/5)

一般的名称	コハク酸ソリフェナシン
効能・効果 に関連する 使用上の注意	(1) 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。 (2) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療(α_1遮断薬等)を優先させること。
用法・用量	通常、成人にはコハク酸ソリフェナシンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10 mg までとする。
用法・用量に 関連する使用上 の注意	(1) 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)への投与は 1 日 1 回 2.5 mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は 1 日 1 回 5 mg までとする。軽度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 A)への投与は 1 日 1 回 5 mg から開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照) (2) 重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満)への投与は 1 日 1 回 2.5 mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は 1 日 1 回 5 mg までとする。軽度及び中等度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上かつ 80 mL/min 以下)への投与は 1 日 1 回 5 mg から開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[腎機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 尿閉を有する患者[排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] (3) 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。] (4) 幽門部、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者[胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] (5) 胃アトニー又は腸アトニーのある患者[抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。] (6) 重症筋無力症の患者[抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。] (7) 重篤な心疾患の患者[期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。] (「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照) (8) 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)[血中濃度が過度に上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。] (2) 潰瘍性大腸炎のある患者[中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。] (3) 甲状腺機能亢進症の患者[抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。] (4) 肝機能障害患者(重度を除く)及び腎機能障害患者[血中濃度が上昇するおそれがある。] (5) 認知症又は認知機能障害のある患者[抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。] (6) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者[症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。] (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照) 2. 重要な基本的注意 (1) 排尿困難のある患者(下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)又は排尿筋収縮障害等)では、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて専門的な検査を考慮すること。また、投与中も十分に観察を行い、排尿困難の増悪を来していないかを定期的に確認すること。 (2) 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。

表 1.7-3 ベシケア錠 (3/5)

一般的名称	コハク酸ソリフェナシン		
使用上の注意	(3) QT 延長症候群患者、QT 延長を来することが知られている薬剤を投与中の患者では過量投与に注意すること。(「薬物動態」の項参照) (4) 眼調節障害(霧視等)、傾眠が起こることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。 (5) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。 3. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。(「薬物動態」の項参照) [併用注意](併用に注意すること)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗コリン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。
	アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがあるので、減量するなど注意すること。	これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
	リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	これらの薬剤は CYP3A4 を誘導し、併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
4. 副作用 国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1267 例中、副作用発現症例は 577 例(45.5%)で、主なものは口内乾燥 358 例(28.3%)、便秘 182 例(14.4%)、霧視 42 例(3.3%)であった。関連が否定できない臨床検査値異常変動発現症例は 1265 例中 157 例(12.4%)で、主なものは BUN 上昇 27 例(2.1%)、尿沈渣陽性 24 例(1.9%)、ALT(GPT)上昇 23 例(1.8%)、CK(CPK) 上昇 21 例(1.7%)であった。製造販売後調査等(使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験)では、7254 例中 1078 例(14.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主なものは口内乾燥 345 例(4.8%)、便秘 255 例(3.5%)、排尿困難 204 例(2.8%)等であった。(再審査結果通知：2016 年 3 月) (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P の上昇(各 0.1～5%未満)、総ビリルビンの上昇(0.1%未満)等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 3) 尿閉：尿閉(0.1～5%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) QT 延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈：QT 延長、心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)(いずれも頻度不明)、房室ブロック(0.1%未満)、洞不全症候群、高度徐脈(いずれも頻度不明)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 麻痺性イレウス：麻痺性イレウス(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 幻覚・せん妄：幻覚・せん妄(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			

表 1.7-3 ベシケア錠 (4/5)

一般的名称	コハク酸ソリフェナシン				
使用上の注意	(2) 重大な副作用(類薬) 急性緑内障発作：眼圧亢進があらわれ、急性緑内障発作を惹起し、嘔気、頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。				
	(3) その他の副作用				
		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
	血液及びリンパ系障害		白血球数減少、血小板数減少	白血球数増多、血小板数増多	
	心臓障害			徐脈、心房細動、動悸、狭心症、上室性期外収縮、心室性期外収縮	頻脈
	耳及び迷路障害			回転性めまい	
	眼障害		霧視、乾性角結膜炎	調節障害、視力低下	
	胃腸障害	口内乾燥、便秘	腹部不快感、腹部膨満、上腹部痛、下痢、消化不良、硬便、胃炎、悪心	嘔吐、胃食道逆流性疾患、口の感覚鈍麻、腹痛、下腹部痛、萎縮性胃炎、舌炎、胃不快感、口内炎、舌変色	
	全身障害及び投与局所様態		倦怠感、浮腫	腹部不快感、胸痛、発熱	
	感染症		膀胱炎、鼻咽頭炎、尿沈渣陽性	尿路感染、気管支炎、上気道感染	
	代謝及び栄養障害		CK(CPK)上昇、尿酸上昇、尿糖陽性	食欲減退、総コレステロール上昇、K 上昇	
	筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、背部痛、側腹部痛、筋力低下	
	神経系障害		浮動性めまい、頭痛、傾眠、認知機能障害	味覚異常	
	精神障害			不眠症	
	腎及び尿路障害		排尿困難、クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿蛋白陽性	膿尿、排尿躊躇	
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、鼻乾燥、咽頭不快感、発声障害	
	皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹	皮膚乾燥、湿疹、血管浮腫、蕁麻疹	多形紅斑、剥脱性皮膚炎
	血管障害			潮紅、高血圧	
	発現頻度は、承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等(使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験)の結果に基づいている。				
	5. 高齢者への投与 高齢者では1日1回5mgから投与を開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多い。(「慎重投与」及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)]				
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]				

表 1.7-3 ベシケア錠 (5/5)

一般的名称	コハク酸ソリフェナシン
使用上の注意	(2) 授乳婦：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中移行が報告されている。] 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。) 8. 過量投与 症状：尿閉、散瞳、肝機能障害等 処置：胃洗浄又は活性炭を投与し、次にアトロピン過量投与の場合と同様の処理を行う。また、尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行う。 9. 適用上の注意 (1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 服用時：本剤をかみ砕かないで、そのまま服用するよう患者に指導すること。[有効成分に刺激性があるため。]
添付文書の作成年月日	2016 年 6 月改訂(第 11 版)

表 1.7-4 ウリトス錠・OD 錠/ステープラ錠・OD 錠 (1/5)

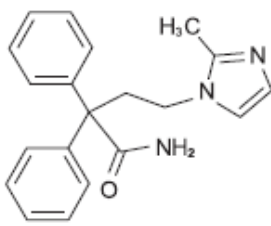
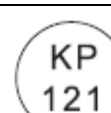
一般的名称	イミダフェナシン															
販売名	ウリトス錠 0.1mg、ウリトス OD 錠 0.1mg/ステープラ錠 0.1mg、ステープラ OD 錠 0.1mg															
会社名	杏林製薬株式会社/小野薬品工業株式会社															
承認年月日	ウリトス錠 0.1mg、ステープラ錠 0.1mg：2007 年 4 月 18 日 ウリトス OD 錠 0.1mg、ステープラ OD 錠 0.1mg：2010 年 11 月 9 日															
再審査年月日	2016 年 12 月 15 日															
再評価年月日	—															
規制区分	処方箋医薬品															
有効成分 に関する 理化学的知見	一般名：イミダフェナシン(Imidafenacin)〔JAN〕 化学名：4-(2-Methyl-1H-imidazol-1-yl)-2,2-diphenylbutanamide 分子式：C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O 分子量：319.40 性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。 融点：192～196℃ 分配係数： <table><tr><td>有機溶媒相</td><td>水相</td><td>分配係数</td></tr><tr><td>1-オクタノール</td><td>pH4.03(McIlvaine の緩衝液)</td><td>0.0664</td></tr><tr><td>1-オクタノール</td><td>pH6.08(McIlvaine の緩衝液)</td><td>4.47</td></tr><tr><td>1-オクタノール</td><td>pH8.07(McIlvaine の緩衝液)</td><td>240</td></tr></table> (25±2℃)				有機溶媒相	水相	分配係数	1-オクタノール	pH4.03(McIlvaine の緩衝液)	0.0664	1-オクタノール	pH6.08(McIlvaine の緩衝液)	4.47	1-オクタノール	pH8.07(McIlvaine の緩衝液)	240
	有機溶媒相	水相	分配係数													
	1-オクタノール	pH4.03(McIlvaine の緩衝液)	0.0664													
	1-オクタノール	pH6.08(McIlvaine の緩衝液)	4.47													
	1-オクタノール	pH8.07(McIlvaine の緩衝液)	240													
構造式： 																
組成・性状	販売名	ウリトス錠 0.1mg	ステープラ錠 0.1mg	ウリトス OD 錠 0.1mg	ステープラ OD 錠 0.1mg											
	成分・含量 (1錠中)	イミダフェナシン 0.1 mg														
	添加物	結晶セルロース、部分アルファ-化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ		部分アルファ-化デンプン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、クロスポビドン、含水二酸化ケイ素												
	剤形	フィルムコーティング錠		素錠(口腔内崩壊錠)												
	外形	 	 	 	 											
		直径：7.1 mm、厚さ：3.5 mm 質量：約 140 mg		直径：7.6 mm、厚さ：4.1 mm 質量：約 180 mg												

表 1.7-4 ウリトス錠・OD 錠/ステープラ錠・OD 錠 (2/5)

一般的名称	イミダフェナシン				
組成・性状	販売名	ウリトス錠 0.1mg	ステープラ錠 0.1mg	ウリトス OD 錠 0.1mg	ステープラ OD 錠 0.1mg
	色調	淡赤色～淡赤褐色又は 淡赤紫色		白色	
	識別コード	ウリトス 0.1 (薬物本体) KP-197 (包装)	—	KP-121	ONO 517
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁				
効能・効果 に関連する 使用上の注意	(1) 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等の下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。 (2) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。				
用法・用量	通常、成人にはイミダフェナシンとして1回 0.1 mg を1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与する。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして1回 0.2 mg、1日 0.4 mg まで増量できる。				
用法・用量 に関連する 使用上の注意	(1) イミダフェナシンとして1回 0.1 mg を1日2回投与し、効果不十分かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すること。[本剤を1回 0.2 mg 1日2回で投与開始した場合の有効性及び安全性は確立していない。] (2) 中等度以上の肝障害のある患者については、1回 0.1 mg を1日2回投与とする。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項 1.(4)参照) (3) 重度の腎障害のある患者については、1回 0.1 mg を1日2回投与とする。(「慎重投与」及び「薬物動態」の項 1.(4)参照)				
禁忌	(1) 尿閉を有する患者[抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] (2) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者[抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] (3) 消化管運動・緊張が低下している患者[抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] (4) 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。] (5) 重症筋無力症の患者[抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。] (6) 重篤な心疾患の患者[期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。] (7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者				
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 排尿困難のある患者[抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。] (2) 不整脈のある患者[抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。] (3) 肝障害のある患者[主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。(「薬物動態」の項 1.(4)参照)] (4) 腎障害のある患者[腎排泄が遅延するおそれがある。] (5) 認知症又は認知機能障害のある患者[抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。]				

表 1.7-4 ウリトス錠・OD 錠/ステープラ錠・OD 錠 (3/5)

一般的名称	イミダフェナシン											
使用上の注意	(6) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者[症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。] (7) 潰瘍性大腸炎の患者[中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。] (8) 甲状腺機能亢進症の患者[抗コリン作用により、頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。 (2) 眼調節障害(羞明、霧視、眼の異常感等)、めまい、眠気があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に注意させること。 (3) 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。 (4) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。 (5) OD 錠(口腔内崩壊錠)は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。(「適用上の注意」の項参照) 3. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び UGT1A4 により代謝される。(「薬物動態」の項 3.参照) [併用注意](併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4 を阻害する薬剤 イトラコナゾール エリスロマイシン クラリスロマイシン等</td><td>健康成人男性においてイトラコナゾールと併用したとき、本剤の C_{max} は約 1.3 倍上昇し、AUC は約 1.8 倍に上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項 6.(1)参照)</td><td>本剤は主として CYP3A4 で代謝されるので、これらの薬剤により本剤の代謝が阻害される。</td></tr><tr><td>抗コリン剤 抗ヒスタミン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤</td><td>口渇・口内乾燥、便秘、排尿困難等の副作用が強くあらわれることがある。</td><td>抗コリン作用が増強される。</td></tr></table> 4. 副作用 副作用集計の対象となった 1172 例中 533 例(45.5%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められ、主な副作用は口渇 368 例(31.4%)、便秘 98 例(8.4%)、羞明 18 例(1.5%)、霧視 16 例(1.4%)、眠気 16 例(1.4%)、胃不快感 13 例(1.1%)、トリグリセリド増加 13 例(1.1%)、γ-GTP の上昇 12 例(1.0%)であった。(承認時) また、用法・用量追加の臨床試験において副作用集計の対象となった 435 例中 215 例(49.4%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められ、主な副作用は口渇・口内乾燥 164 例(37.7%)、便秘 59 例(13.6%)、残尿 8 例(1.8%)、尿中白血球陽性 7 例(1.6%)、腹部不快感 6 例(1.4%)、頭痛 5 例(1.1%)、排尿困難 5 例(1.1%)であった。(用法・用量追加承認時) 製造販売後調査(使用成績調査、特定使用成績調査)では、副作用集計の対象となった 6094 例中 771 例(12.7%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められ、主な副作用は口渇・口内乾燥 321 例(5.3%)、便秘 160 例(2.6%)であった。(再審査終了時)			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 を阻害する薬剤 イトラコナゾール エリスロマイシン クラリスロマイシン等	健康成人男性においてイトラコナゾールと併用したとき、本剤の C _{max} は約 1.3 倍上昇し、AUC は約 1.8 倍に上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項 6.(1)参照)	本剤は主として CYP3A4 で代謝されるので、これらの薬剤により本剤の代謝が阻害される。	抗コリン剤 抗ヒスタミン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口渇・口内乾燥、便秘、排尿困難等の副作用が強くあらわれることがある。	抗コリン作用が増強される。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
	CYP3A4 を阻害する薬剤 イトラコナゾール エリスロマイシン クラリスロマイシン等	健康成人男性においてイトラコナゾールと併用したとき、本剤の C _{max} は約 1.3 倍上昇し、AUC は約 1.8 倍に上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項 6.(1)参照)	本剤は主として CYP3A4 で代謝されるので、これらの薬剤により本剤の代謝が阻害される。									
	抗コリン剤 抗ヒスタミン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口渇・口内乾燥、便秘、排尿困難等の副作用が強くあらわれることがある。	抗コリン作用が増強される。									

表 1.7-4 ウリトス錠・OD 錠/ステープラ錠・OD 錠 (4/5)

一般的名称	イミダフェナシン		
使用上の注意	(1) 重大な副作用 1) 急性緑内障(0.06%) 眼圧亢進があらわれ、急性緑内障を生ずるとの報告があるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。 2) 尿閉(0.03%*) 尿閉があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 肝機能障害(0.02%*) AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。 *：副作用の頻度は、製造販売後調査(使用成績調査、特定使用成績調査)の結果より算出した。 (2) 重大な副作用(類薬) 1) 麻痺性イレウス 類似化合物(他の頻尿治療剤)において麻痺性イレウスがあらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 幻覚・せん妄 類似化合物(他の頻尿治療剤)において幻覚・せん妄があらわれるとの報告があるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 3) QT 延長、心室性頻拍 類似化合物(他の頻尿治療剤)において QT 延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈があらわれるとの報告があるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) その他の副作用		
		5%以上	0.1～5%未満
	過敏症 ^{注)}		発疹、痒痒 等
	精神神経系		眠気、味覚異常、めまい、頭痛
	消化器	便秘	胃・腹部不快感、悪心、腹痛、腹部膨満、下痢、食欲不振、消化不良、胃炎、嘔吐、口唇乾燥、異常便、口内炎
	循環器		動悸、期外収縮、血圧上昇
	呼吸器		咽喉頭疼痛、咳嗽、咽喉乾燥、哽声
	血液		赤血球減少、白血球減少、血小板減少
	泌尿器・腎臓		排尿困難、残尿、尿中白血球・赤血球陽性、尿路感染(膀胱炎、腎盂腎炎等)、尿中蛋白陽性、クレアチニン増加
	眼		羞明、霧視、目の異常感、眼球乾燥、眼精疲労、眼瞼浮腫、複視
	肝臓		γ-GTP、アルカリホスファターゼ、AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビンの上昇
	その他	口渇・口内乾燥	トリグリセリド増加、浮腫、LDH 増加、血中尿酸上昇、倦怠感、コレステロール増加、胸痛、背部痛、脱力感、皮膚乾燥
*：副作用の頻度は、製造販売後調査(使用成績調査、特定使用成績調査)の結果より算出した。			
注)：発現した場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。			

表 1.7-4 ウリトス錠・OD 錠/ステープラ錠・OD 錠 (5/5)

一般的名称	イミダフェナシン
使用上の注意	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において胎児への移行が報告されている。] (2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で授乳中に移行することが報告されている。] 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 8. 過量投与 症状：尿閉、散瞳、興奮、頻脈等 処置：胃洗浄又は活性炭投与を行い、次にアトロピン過量投与の場合と同様に処置を行う。また、尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行う。 9. 適用上の注意 (1) 薬剤交付時:PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 服用時： 1) OD 錠(口腔内崩壊錠)は舌の上のにせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。 2) OD 錠(口腔内崩壊錠)は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。 10. その他の注意 マウスに 2 年間経口投与したがん原性試験(30、100 及び 300 mg/kg)において、雌雄の 300 mg/kg 群で肝細胞腺腫の増加が認められたとの報告がある。また、ラットに 2 年間経口投与したがん原性試験(3、7、15 及び 30 mg/kg)において、肝細胞腺腫の増加は認められなかったとの報告がある。
添付文書の 作成年月日	2017 年 6 月改訂(第 12 版)

表 1.7-5 トビエース錠 (1/5)

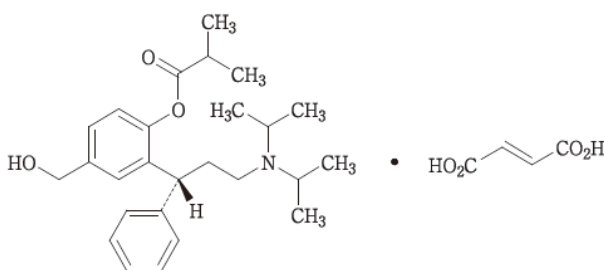
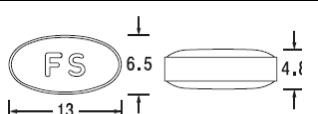
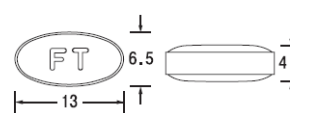
一般的名称	フェソテロジンフマル酸塩			
販売名	トビエース錠 4mg トビエース錠 8mg			
会社名	ファイザー株式会社			
承認年月日	2012 年 12 月 25 日			
再審査年月日 再評価年月日	—			
規制区分	処方箋医薬品			
有効成分に関する理化学的知見	一般名：フェソテロジンフマル酸塩(Fesoterodine Fumarate)〔JAN〕 化学名：2-{(1R)-3-[Bis(1-methylethyl)amino]-1-phenylpropyl}-4-(hydroxymethyl)phenyl 2-methylpropanoate monofumarate 分子式：C ₂₆ H ₃₇ NO ₃ ・C ₄ H ₄ O ₄ 分子量：527.65 性状：白色の粉末である。水、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすい。 融点：約 105℃ 分配係数：1.42(pH7.4、1-オクタノール/水) 構造式： 			
組成・性状	1. 組成			
	販売名 成分	トビエース錠 4mg	トビエース錠 8mg	
	有効成分	フェソテロジンフマル酸塩 4.0 mg	フェソテロジンフマル酸塩 8.0 mg	
	添加物	キシリトール、乳酸水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、グリセリン脂肪酸エステル、タルク、ポリビニルアルコール、酸化チタン、マクロゴール 4000、大豆レシチン、青色 2 号アルミニウムレーキ		
	2. 性状			
	販売名	外形(mm) 上面 側面	識別 コード	色調等
	トビエース錠 4mg		FS	淡青色 フィルムコーティ ング錠
	トビエース錠 8mg		FT	青色 フィルムコーティ ング錠
	効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁		
効能・効果 に関連する 使用上の注意	1. 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。 2. 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。[「重要な基本的注意」の項参照]			

表 1.7-5 トビエース錠 (2/5)

一般的名称	フェソテロジンフマル酸塩
用法・用量	通常、成人にはフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて 1 日 1 回 8 mg まで増量できる。
用法・用量に関連する使用上の注意	重度の腎障害(クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満)のある患者、中等度の肝障害のある患者(Child-Pugh 分類 B)、又は強力なチロクロム P450(CYP)3A4 阻害薬を投与中の患者では、本剤の活性代謝物トルテロジン 5-ヒドロキシメチル体(5-HMT)の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、1 日投与量はフェソテロジンフマル酸塩として 4 mg とし、8 mg への増量は行わないものとする。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
禁忌	(1) 尿閉を有する患者[抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] (2) 眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の患者[眼圧の上昇を招き、症状が悪化するおそれがある。] (3) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者[抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] (4) 胃アトニー又は腸アトニーのある患者[抗コリン作用により消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。] (5) 重症筋無力症の患者[抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。] (6) 重度の肝障害のある患者(Child-Pugh 分類 C)[血中濃度が過度に上昇するおそれがある。] (7) 重篤な心疾患の患者[抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。] (8) 本剤の成分あるいは酒石酸トルテロジンに対して過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。] (2) 消化管運動が低下する危険性のある患者[腸管の閉塞を招くおそれがある。] (3) 潰瘍性大腸炎の患者[中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。] (4) 眼圧が調整可能な閉塞隅角緑内障の患者[眼圧の上昇を招き、症状が悪化するおそれがある。] (5) 狭心症等の虚血性心疾患のある患者[抗コリン作用により頻脈が生じ、症状を増悪させるおそれがある。] (6) 腎障害のある患者[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照] (7) 肝障害(重度は除く)のある患者[用法・用量に関連する使用上の注意] 及び「薬物動態」の項参照] (8) CYP3A4 阻害薬を投与中の患者[用法・用量に関連する使用上の注意] 及び「薬物動態」の項参照] (9) 甲状腺機能亢進症の患者[抗コリン作用により、頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。] (10) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者[症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。] (11) 認知症、認知機能障害のある患者[抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。 (2) 眼調節障害(霧視等)、めまい、眠気等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 (3) 認知症、認知機能障害患者で過活動膀胱の自覚症状の把握が困難な場合は、本剤の投与対象とならない。 (4) 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と使用すべきではない。

表 1.7-5 トビエース錠 (3/5)

一般的名称	フェソテロジンフマル酸塩		
使用上の注意	3. 相互作用 本剤の代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与している。[「薬物動態」の項参照] [併用注意](併用に注意すること)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等の副作用が強くあらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。
	CYP3A4 阻害剤 アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、リトナビル(ブースト療法における全てのリトナビル投与を含む)、サキナビル、テリスロマイシン等	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度の上昇に伴い効果や副作用の増強が予想されるため、1 日投与量は 4 mg にすること。	併用薬剤の強力な CYP3A4 阻害作用による。
	CYP3A4 誘導薬 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度の低下に伴い効果が減弱する可能性がある。	これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウの CYP3A4 誘導作用による。
	CYP2D6 阻害剤 キニジン、パロキセチン等	活性代謝物 5-HMT の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、4 mg から 8 mg への増量に際しては患者の状況を十分に観察しながら慎重に行うこと。	併用薬剤の強力な CYP2D6 阻害作用による。
	4. 副作用 日本を含むアジアで実施した臨床試験及び国内長期投与試験における調査症例数 785 例中(うち日本人症例数 651 例)、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は 444 例(56.6%)であった。その主なものは、口内乾燥 321 例(40.9%)、便秘 65 例(8.3%)等であった。外国で実施した臨床試験における調査症例数 2288 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は 1207 例(52.8%)であった。その主なものは、口内乾燥 848 例(37.1%)、便秘 142 例(6.2%)、頭痛 117 例(5.1%)等であった。 (1) 重大な副作用 尿閉(1.1%)：尿閉があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 血管浮腫(頻度不明 ^{注1)})：顔面浮腫、口唇腫脹、舌腫脹、喉頭浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 重大な副作用(類薬) 類薬(他の過活動膀胱治療剤)において QT 延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		

表 1.7-5 トビエース錠 (4/5)

一般的名称	フェソテロジンフマル酸塩				
使用上の注意	(3) その他の副作用				
		10%以上	1～10% 未満	0.3～1%未満	頻度不明 ^{注1)}
	眼障害		眼乾燥	霧視	
	神経系障害		頭痛、めまい	傾眠、味覚異常	
	心臓障害			心電図 QT 延長、頻脈、動悸 ^{注2)}	
	血管障害			高血圧	
	呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉乾燥	鼻乾燥、咳嗽、口腔咽頭痛	
	肝胆道系障害			AST(GOT)増加 ^{注2)} 、ALT(GPT)増加、 γ -GTP 増加	
	胃腸障害	口内乾燥	便秘、消化不良、腹痛、悪心、下痢	胃食道逆流性疾患、腹部不快感、腹部膨満、嘔吐、胃炎、鼓腸 ^{注2)}	
	腎および尿路障害		排尿困難、尿路感染、残尿	膀胱炎、排尿躊躇、尿流量減少	
	皮膚および皮下組織障害			皮膚乾燥、発疹、そう痒症	蕁麻疹、血管浮腫
	全身障害および投与局所様態			CK(CPK)増加、疲労、浮腫	

注1：外国での市販後報告のため頻度不明

注2：発現頻度は0.3%未満であった。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験において、臨床曝露量^{注)}を超える高い血漿中濃度{AUCで6～27倍(マウス)及び3～11倍(ウサギ)、C_{max}で77倍(マウス)及び19倍(ウサギ)}において軽度の胚・胎児毒性{呼吸胚数の増大及びそれに関連した生存胎児数の減少並びに胎児の骨化遅延(ウサギのみ)}が認められた。]

注：臨床最大推奨用量でのCYP2D6の代謝酵素活性が欠損しているヒトにおける摂食下での曝露量(最も曝露量が高くなる条件)

(2) 本剤投与中の婦人は授乳を避けること。[フェソテロジンがヒトの乳汁中に移行するかは不明である。活性代謝物が同一である類薬トルテロジンでは、動物実験(マウス)で乳汁中への移行がわずかに認められている。]

6. 小児等への投与

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

表 1.7-5 トビエース錠 (5/5)

一般的名称	フェソテロジンフマル酸塩
使用上の注意	7. 過量投与 フェソテロジンの過量投与は、重度の抗コリン作用を起こす可能性がある。対症療法及び支持療法により対処する。 (1) 症状：重度の中樞性抗コリン作用(例、幻覚、重度の興奮)、痙攣、著しい興奮、呼吸不全、頻脈、尿閉、散瞳 (2) 処置：胃洗浄及び活性炭の投与を行い、必要に応じて以下のような適切な処置を行うこと。 ・重度の中樞性抗コリン作用(例、幻覚、重度の興奮)に対してはネオスチグミンを投与する。 ・痙攣及び著しい興奮に対してはベンゾジアゼピン系薬剤を投与する。 ・呼吸不全に対しては人工呼吸を実施する。 ・頻脈に対してはβ遮断薬を投与する。 ・尿閉に対しては導尿を実施する。 ・散瞳に対してはピロカルピン点眼薬による治療を行うか、暗い部屋に移す。あるいは両方の処置を行う。 8. 適用上の注意 薬剤交付時： (1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 湿気、高温を避けて保存し、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。 服用時： 本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用するよう指導すること。[割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、血中濃度が上昇するおそれがある。]
添付文書の 作成年月日	2012 年 12 月作成(第 1 版)

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書(案)

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能・効果、用法・用量及びその設定理由	4
1.8.1.1 効能・効果の案並びにその設定理由	4
1.8.1.2 用法・用量の案及びその設定理由	5
1.8.2 使用上の注意(案)及びその設定理由	7
1.8.3 引用文献.....	10

表一覧

表 1.8.1-1 8 週時のベースラインからの変化量 : FAS(008 試験 Part 1).....	5
表 1.8.1-2 12 週時のベースラインからの変化量 : FAS(T301 試験).....	5
表 1.8.1-3 8 週及び 52 週時のベースラインからの変化量 : FAS(T302 試験).....	5

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
cLDA	Constrained longitudinal data analysis model：制約付き経時測定データ解析
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
LDA	Longitudinal data analysis model：経時データ解析モデル
Lsmean	Least squares mean：最小二乗平均
OAB	Overactive bladder：過活動膀胱
QOL	Quality of life：生活の質
T301	KRP114V-T301(臨床試験番号)
T302	KRP114V-T302(臨床試験番号)
トルテロジン	tolterodine tartrate：酒石酸トルテロジン

1.8.1 効能・効果、用法・用量及びその設定理由

1.8.1.1 効能・効果の案並びにその設定理由

1.8.1.1.1 効能・効果の案

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

1.8.1.1.2 効能・効果の案の設定理由

OAB は「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須ではない」ものとして、2002 年に国際禁制学会によって定義された¹⁾。本邦では 2005 年に日本排尿機能学会から『過活動膀胱診療ガイドライン』が発行され、尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿及び切迫性尿失禁の 4 つの症状が OAB の構成要素とされている²⁾。

OAB の治療の根幹をなすものは薬物療法であり、過活動膀胱診療ガイドラインで推奨グレード A(強い根拠があり、行うよう強く勧められる)とされているものは抗コリン薬(ソリフェナシン、イミダフェナシン、フェソテロジン等)及び β_3 アドレナリン受容体作動薬(ミラベグロン)である。これらの薬剤の添付文書に記載されている効能・効果は「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」である。

以上、OAB の定義及び OAB を構成する症状、並びに 1.8.1.1.2.1 に示す臨床試験成績を考慮した上で、既存の OAB 治療薬の添付文書に記載されている効能・効果と同様に、本剤の効能・効果を「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」と設定した。

1.8.1.1.2.1 効能・効果を支持する臨床試験成績

本剤 50、100 mg 又はプラセボを、8 週間経口投与した後期第 II 相国際共同試験(008 試験)の有効性結果を表 1.8.1-1 に示す。主要又は副次評価項目である 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数及び 1 日平均切迫性尿失禁回数の 8 週時のベースラインからの変化量は、いずれの評価項目でも、本剤 50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

本剤 50、100 mg 又はプラセボを、12 週間経口投与した国内第 III 相比較試験(T301 試験)の有効性結果を表 1.8.1-2 に示す。主要又は副次評価項目である 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数及び夜間平均排尿回数の 12 週時のベースラインからの変化量は、いずれの評価項目でも、本剤 50 及び 100 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

本剤 50 mg を 52 週間経口投与した国内長期投与試験(T302 試験)の有効性結果を表 1.8.1-3 に示す。なお、本剤 50 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与した後、治験薬の効果が不十分、かつ被験者の安全性に問題ないと治験責任医師又は治験分担医師(以下、治験責任医師等)が判断し、かつ被験者も増量を希望する場合に限り、本剤の用量を 1 日 1 回 100 mg に増量し 44 週間経口投与した(治験薬増量例)。増量しない場合は継続して 1 日 1 回 50 mg の用量で更に 44 週間経口投与した(治験薬用量維持例)。8 週及び 52 週時の 1 日平均排尿回数、1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数及び夜間平均排尿回数のベースラインからの変化量は、いずれの評価項目でも、治験薬用量維持例及び治験薬増量例ともにベースラインからの統計学的に有意な改善が認められ、52 週時まで減弱することなく維持された。

以上より、本剤の OAB 患者に対する尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿及び切迫性尿失禁の改善効果が確認された。

表 1.8.1-1 8 週時のベースラインからの変化量 : FAS(008 試験 Part 1)

投与群	1 日平均排尿回数	1 日平均尿意 切迫感回数	1 日平均切迫性 尿失禁回数
ビベグロン 50 mg 群	-1.80 回 (148) 0.0069	-2.36 回 (148) 0.0235	-1.80 回(132) 0.0001
ビベグロン 100 mg 群	-2.07 回 (148) 0.0001	-2.83 回 (148) 0.0003	-1.79 回(135) 0.0002
プラセボ群	-1.16 回 (141) -	-1.59 回 (141) -	-1.11 回 (131) -

上段 : Lsmean (例数)、下段 : p 値*

*cLDA 法によるプラセボとの投与群間比較

[5.3.5.3-2 表 3.1.1-1、表 3.1.1-5、表 3.1.1-7 を一部引用]

表 1.8.1-2 12 週時のベースラインからの変化量 : FAS(T301 試験)

投与群	1 日平均排尿回数	1 日平均尿意 切迫感回数	1 日平均切迫性 尿失禁回数	夜間平均 排尿回数
ビベグロン 50 mg 群	-2.08 回 (370) <0.0001	-2.28 回 (370) 0.0001	-1.35 回 (329) 0.0015	-0.58 回 (312) 0.0158
ビベグロン 100 mg 群	-2.03 回 (368) <0.0001	-2.44 回 (368) <0.0001	-1.47 回 (327) <0.0001	-0.62 回 (304) 0.0012
プラセボ群	-1.21 回 (369) -	-1.77 回 (369) -	-1.08 回 (333) -	-0.47 回 (313) -

上段 : Lsmean (例数)、下段 : p 値*

*cLDA 法によるプラセボとの投与群間比較

[5.3.5.1-2 表 11.4-2 を一部引用]

表 1.8.1-3 8 週及び 52 週時のベースラインからの変化量 : FAS(T302 試験)

投与群	週	1 日平均排尿回数	1 日平均尿意 切迫感回数	1 日平均切迫性 尿失禁回数	夜間平均 排尿回数
治験薬用量維持例	8	-2.52 回 (110) <0.0001	-2.72 回 (110) <0.0001	-1.49 回 (91) <0.0001	-0.59 回 (98) <0.0001
	52	-2.71 回(102) <0.0001	-2.91 回(102) <0.0001	-1.55 回(85) <0.0001	-0.71 回(90) <0.0001
治験薬増量例	8	-1.85 回(51) <0.0001	-2.19 回(51) <0.0001	-1.49 回(45) <0.0001	-0.42 回(43) 0.0001
	52	-3.16 回(48) <0.0001	-3.42 回(48) <0.0001	-2.29 回(42) <0.0001	-0.78 回(40) <0.0001

上段 : Lsmean (例数)、下段 : p 値*

*LDA 法によるベースラインからの変化量が 0(帰無仮説)に対する投与群内比較

[5.3.5.2-1 表 11.4-1 を一部引用]

1.8.1.2 用法・用量の案及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法・用量の案

【用法・用量】

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

1.8.1.2.2 用法・用量の案の設定理由

本剤の消失半減期が約 70 時間であったことから(2.7.2.2.2.1)、本剤の用法は 1 日 1 回の経口投与が適切と考え、008、T301 及び T302 試験を 1 日 1 回投与で、加えて T301 及び T302 試験では投与条件を食後に規定して実施した結果、その有効性が確認された。また、用量に関しては、008 試験の Part 1 ベース試験及び T301 試験において、本剤 50 mg 群の排尿パラメータ(1 日平均排尿

回数、1 日平均尿意切迫感回数、1 日平均切迫性尿失禁回数、1 日平均尿失禁回数等)の変化量で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。キング健康調査票の QOL スコアの変化量でも、プラセボ群と比較して複数のドメインで統計学的に有意な改善が認められた。また、50 mg 群は主要評価項目の 1 日平均排尿回数の変化量でトルテロジン又はイミダフェナシンと数値的に同程度以上であった(2.7.3.3.2.1)。さらに、T302 試験で、排尿パラメータ及び QOL スコアの評価で 50 mg 投与により 52 週時まで長期間にわたって減弱することなく安定した改善が認められた(2.7.3.3.2.2)。

一方、安全性について、008 及び T301 試験で本剤 50 mg を投与した際の有害事象の発現割合はプラセボと同程度であり、良好な安全性が確認された。また、008 試験の延長長期試験及び T302 試験で本剤 50 mg を 52 週まで長期投与した際に、長期投与によって有害事象の発現割合が高くなる傾向及び特筆すべき新たな有害事象の発現は認められず、本剤の長期的な安全性が確認された。

以上のことより、臨床推奨用量を 50 mg とすることが適切であると考え、本剤の用法・用量は、「通常、成人には本剤 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」とした。

1.8.2 使用上の注意(案)及びその設定理由

本剤の使用上の注意(案)の作成にあたっては、非臨床及び臨床試験成績に基づき、平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」及び平成 9 年 4 月 25 日 薬安第 59 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」に準拠し、既承認の類薬の使用上の注意を参考に設定した。その設定根拠を以下に示す。

使用上の注意(案)	設定根拠
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者は、アナフィラキシー等の重篤な過敏症を起こすおそれがあることから、医薬品の一般的注意事項として設定した。
【効能・効果に関連する使用上の注意】 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。	過活動膀胱を診断する際には、症状の確認と過活動膀胱と類似した症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等)を鑑別する必要がある。したがって、本剤を使用すべきでない疾患に対する除外診断とその具体的な方策について注意喚起するために、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)重篤な心疾患のある患者 [心拍数増加等により、症状が悪化するおそれがある。] (2)高度の肝機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]	(1)重篤な心疾患のある患者での使用経験はなく、安全性が確立していないことから、重篤な心疾患のある患者への投与について注意喚起するために設定した。 (2)高度の肝機能障害のある患者での使用経験はなく、安全性が確立していないことから、高度の肝機能障害のある患者への投与について注意喚起するために設定した。
2. 重要な基本的注意 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。	下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者に対しては、初期治療として α_1 受容体遮断薬を中心とした薬物治療が推奨されていることから、一般的な注意喚起として設定した。

3. 相互作用

ビベグロンは CYP3A4 又は P-糖タンパク (P-gp)の基質であることが示唆されている。

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	ケトコナゾールと併用したとき、ビベグロンの血中濃度が上昇したとの報告がある。(「薬物動態」の項 8.(2)参照)	CYP3A4 及び P-gp を阻害する薬物と併用することにより、ビベグロンの血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	ビベグロンの作用が減弱する可能性がある。	CYP3A4 及び P-gp を誘導する薬物と併用することにより、ビベグロンの血中濃度が低下する可能性がある。

CYP3A4 及び P-gp の強い阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験の結果、ケトコナゾールとの併用によりビベグロンの曝露量の増加が認められたことから、注意喚起するために設定した。

CYP3A4 及び P-gp を誘導する薬剤との併用によりビベグロンの血漿中濃度が低下する可能性が考えられることから、注意喚起するために設定した。

4. 副作用

国内で実施された過活動膀胱患者を対象とした第 III 相比較試験及び第 III 相長期投与試験において、本剤 50 mg 又は 100 mg ^{注1)}を投与した 906 例中 75 例(8.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、口内乾燥、便秘各 11 例(1.2%)、尿路感染(膀胱炎等)、残尿量増加各 6 例(0.7%)、肝機能異常、CK(CPK)上昇各 3 例(0.3%)であった。(承認時
注 1)：本剤の承認用量は 50 mg である。

(1)重大な副作用

尿閉(頻度不明)

尿閉があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～2%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
精神神経系		傾眠	頭痛、めまい、不眠症
消化器	口内乾燥、便秘	腹痛	悪心、腹部膨満、消化不良、胃炎、胃食道逆流性疾患、下痢

国内で実施された OAB 患者を対象とした第 III 相臨床試験で発現した副作用の集計結果を基に設定した。

(1)国内で実施された OAB 患者を対象とした第 III 相臨床試験では尿閉の発現は認められなかったが、後期第 II 国際共同試験において、非重篤ではあるが尿閉の発現が認められたことから、注意を要する事象であると考え設定した。

(2)国内で実施された OAB 患者を対象とした第 III 相臨床試験で発現した副作用の集計結果を基に設定し、後期第 II 相国際共同試験のみで発現した副作用は頻度不明とした。

循環器		動悸	QT 延長	
泌尿器・腎臓		尿路感染(膀胱炎 等)、残尿量増加、排尿困難	排尿躊躇、膀胱痛、遺尿	
皮膚			発疹、多汗症	
眼		羞明	眼乾燥、霧視	
肝臓		肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇		
その他		CK(CPK)上昇、口渇	疲労、ほてり、高脂血症、体液貯留、筋肉痛、浮腫	
注2)：後期第II相国際共同試験のみで認められた副作用は頻度不明とした。				
5. 高齢者への投与				
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。(「薬物動態」の項参照)				一般に高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下していると考えられることから、高齢者への投与について注意喚起するために設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与				
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において胎児への移行が報告されている。]				妊婦、産婦、授乳婦での使用経験はなく安全性が確立していないため、一般的な注意喚起として設定し、動物実験(ラット)において報告されている胎児及び乳汁中への移行について記載した。
(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。 [動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。]				
7. 小児等への投与				
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。				小児における使用経験はなく、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性が確立していないことから、小児等への投与について注意喚起するために設定した。
8. 適用上の注意				
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートか				本剤の最終包装形態が PTP 包装であることか

ら取り出して服用するよう指導すること。 [PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道 粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞 炎等の重篤な合併症を併発することが報告 されている。]	ら、平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」及び平成 8 年 4 月 18 日 日 薬連発第 304 号「PTP の誤飲対策について(改 訂)」に従い設定した。
--	---

1.8.3 引用文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21:167-78.
- 2) 過活動膀胱診療ガイドライン、第 2 版. 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編集 リッチヒルメディカル; 2015 年.

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品^注

選択的 β_3 アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療剤

ベオバ[®]錠50mg

Beova[®] Tablets 50mg

(ビベグロン錠)

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
薬価収載	201y年mm月
販売開始	201y年mm月
国際誕生	201y年mm月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

成分・含量 (1錠中)	ビベグロン 50mg
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、青色2号アルミニウムレーキ、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
剤形	フィルムコーティング錠
色調	淡緑色
外形	 直径：約6.5mm 厚さ：約3.5mm 質量：約105mg

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

【用法・用量】

通常、成人にはビベグロンとして50mgを1日1回食後に経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重篤な心疾患のある患者
[心拍数増加等により、症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 高度の肝機能障害のある患者
[血中濃度が上昇するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。

3. 相互作用

ビベグロンはCYP3A4又はP-糖タンパク(P-gp)の基質であることが示唆されている。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等	ケトコナゾールと併用したとき、ビベグロンの血中濃度が上昇したとの報告がある。〔「薬物動態」の項8.(2)参照〕	CYP3A4及びP-gpを阻害する薬物と併用することにより、ビベグロンの血中濃度が上昇する可能性がある。

リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	ビベグロンの作用が減弱する可能性がある。	CYP3A4及びP-gpを誘導する薬物と併用することにより、ビベグロンの血中濃度が低下する可能性がある。
------------------------------	----------------------	--

4. 副作用

国内で実施された過活動膀胱患者を対象とした第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験において、本剤50mg又は100mg^{注1)}を投与した906例中75例(8.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、口内乾燥、便秘各11例(1.2%)、尿路感染(膀胱炎等)、残尿量増加各6例(0.7%)、肝機能異常、CK(CPK)上昇各3例(0.3%)であった。(承認時)

注1)：本剤の承認用量は50mgである。

(1) 重大な副作用

尿閉(頻度不明)

尿閉があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～2%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
精神神経系		傾眠	頭痛、めまい、不眠症
消化器	口内乾燥、便秘	腹痛	悪心、腹部膨満、消化不良、胃炎、胃食道逆流性疾患、下痢
循環器		動悸	QT延長
泌尿器・腎臓		尿路感染(膀胱炎等)、残尿量増加、排尿困難	排尿躊躇、膀胱痛、遺尿
皮膚			発疹、多汗症
眼		羞明	眼乾燥、霧視
肝臓		肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇	
その他		CK(CPK)上昇、口渇	疲労、ほてり、高脂血症、体液貯留、筋肉痛、浮腫

注2)：後期第Ⅱ相国際共同試験のみで認められた副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において胎児への移行が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

〔動物実験(ラット)において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性6例にビベグロン10～300mg^注を空腹時に単回経口投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量比以上の上昇を示したが、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は投与量によらず一定であった。

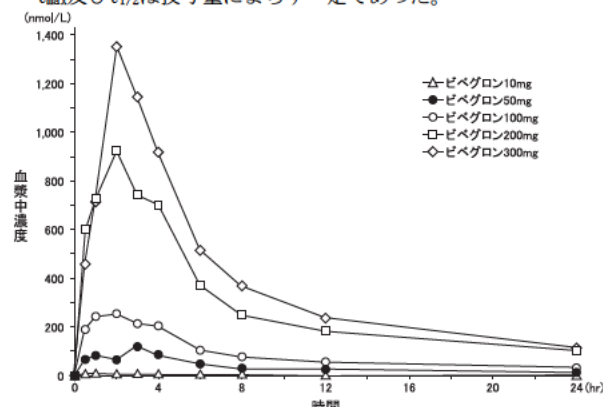


図1 空腹時単回投与したときの血漿中濃度推移

表1 空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (nmol/L)	$t_{max}^{\#}$ (hr)	AUC_{inf} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	$t_{1/2}$ (hr)
10 mg	6.57 (60.9)	1.00 (1.00-4.00)	0.212 (30.3)	60.5 (40.8)
50 mg	134 (34.7)	3.00 (0.800-3.00)	1.92 (27.2)	64.0 (12.6)
100 mg	360 (70.3)	2.50 (0.500-4.00)	3.89 (23.1)	58.9 (21.3)
200 mg	1090 (40.3)	2.00 (0.500-4.00)	11.5 (16.2)	59.1 (16.7)
300 mg	1580 (36.8)	2.00 (1.00-4.00)	13.7 (25.5)	60.7 (15.7)

幾何平均(%CV)、n=6、#: 中央値(最小値-最大値)

(2) 反復投与

健康成人男性6例にビベグロン50、100及び200mg^注を1日1回14日間空腹時反復投与したときの AUC_{0-24} は、投与1日目と比べて1.84～2.29倍であった。ビベグロンの血漿中濃度は、投与開始後7日以内に定常状態に達した。

表2 反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与日 (日)	C_{max} (nmol/L)	$t_{max}^{\#}$ (hr)	AUC_{0-24} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	$t_{1/2}$ (hr)
50mg	1	90.1 (73.7)	1.00 (0.500-4.00)	0.559 (69.4)	—
	14 [#]	110 (67.2)	3.00 (0.500-3.00)	1.28 (43.5)	69.6 (9.9)
100mg	1	324 (135.6)	1.50 (0.500-6.00)	1.89 (86.1)	—
	14 [#]	354 (60.3)	2.00 (2.00-4.00)	3.72 (29.6)	64.9 (34.9)
200mg	1	778 (57.4)	2.00 (1.00-4.00)	5.31 (46.3)	—
	14	1380 (28.1)	1.00 (0.500-6.00)	9.76 (14.8)	59.7 (3.3)

幾何平均(%CV)、n=6、#: 中央値(最小値-最大値)

(3) 食事の影響

健康成人男性8例にビベグロン50mgを食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった。空腹時に投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は、食後投与したときに比べ、それぞれ1.73及び1.40倍であったが、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に影響は認められなかった。

表3 食後単回投与したときの薬物動態パラメータ

C_{max} (nmol/L)	$t_{max}^{\#}$ (hr)	AUC_{inf} ($\mu\text{mol}\cdot\text{hr/L}$)	$t_{1/2}$ (hr)
89.7 (84.3)	1.00 (0.500-2.00)	1.37 (39.7)	68.9 (15.0)

幾何平均(%CV)、n=8、#: 中央値(最小値-最大値)

2. 分布

ビベグロンの血漿タンパク結合率は49.6%～51.3%であった。ビベグロンの血液/血漿中濃度比は0.8～1.0であった(in vitro試験)。

3. 代謝(日本人及び外国人データ)

ビベグロン経口投与後のヒト血漿中には主に未変化体として存在し、代謝物として3種のグルクロン酸抱合体及び2種の酸化的代謝物が認められた。

4. 排泄(外国人データ)

健康成人男性6例に¹⁴Cで標識したビベグロン100mg^注を単回経口投与したマスバランス試験の結果、投与後20日までに、投与放射能の20.3%が尿中に、59.2%が糞中に排泄された。未変化体は尿中放射能の92.7%、糞中放射能の91.0%を占めた。

5. 高齢者

健康高齢男性(65～74歳、6例)にビベグロン100mg^注を1日1回14日間反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、健康成人男性(23～39歳、5例)と比べて、それぞれ1.88及び1.45倍であった。

6. 腎機能障害時の体内動態(外国人データ)

ビベグロン100mg^注を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} を健康成人と比べると、軽度の腎機能障害者(eGFR 90～60mL/min/1.73m²)ではそれぞれ1.96及び1.49倍、中等度の腎機能障害者(eGFR 60～30mL/min/1.73m²)ではそれぞれ1.68及び2.06倍、高度の腎機能障害者(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)ではそれぞれ1.42及び1.83倍であった。

7. 肝機能障害時の体内動態(外国人データ)

ビベグロン100mg^注を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} を健康成人と比べると、中等度の肝機能障害者(Child-Pughスコア7～9)ではそれぞれ1.35及び1.27倍であった。

8. 薬物相互作用(外国人データ)

(1) トルテロジン

健康成人12例にビベグロン100mg^注とCYP2D6の基質であるトルテロジン4mgを併用投与したとき、ビベグロンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、ビベグロンを単独投与したときと比べて、それぞれ1.03及び1.08倍であった。また、トルテロジンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、トルテロジンを単独投与したときと比べて、それぞれ1.12及び1.08倍であった。

(2) ケトコナゾール

健康成人10例にビベグロン100mg^注と強いCYP3A4及びP-gpの阻害剤であるケトコナゾール[※]200mgを併用投与したとき、ビベグロンの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ2.22及び2.08倍であった。

※：経口剤国内未発売

(3) ジルチアゼム

健康成人12例にビベグロン100mg^(注)と中程度のCYP3A4及びP-gpの阻害剤であるジルチアゼム240 mgを併用投与したとき、ビベグロンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ1.68及び1.63倍であった。

(4) 経口避妊薬

閉経後又は卵巣摘出後の女性18例にビベグロン100mg^(注)と経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg/レボノルゲストレル0.15mg)を併用投与したとき、エチニルエストラジオールのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ0.96及び1.04倍、レボノルゲストレルはそれぞれ1.18及び1.21倍であった。

(5) ジゴキシシン

健康成人18例にビベグロン100mg^(注)とP-gp基質であるジゴキシシン0.25mgを併用投与したとき、ジゴキシシンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ1.21及び1.11倍であった。

注)：本剤の承認用量は50mgである。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較対照試験(国内第Ⅲ相比較試験)¹⁾

過活動膀胱患者1107例を対象にビベグロン50mg、100mg^(注)又はプラセボを、1日1回食後に12週間経口投与したときの主要評価項目である1日平均排尿回数の変化量、並びに副次評価項目である1日平均尿意切迫感回数の変化量及び1日平均切迫性尿失禁回数の変化量の成績を次に示した。二重盲検比較試験の結果、いずれの評価項目でも、ビベグロン50mg群及び100mg群でプラセボ群に比べ有意な改善が認められた。

表4 12週時の1日平均排尿回数の変化量

投与群	症例数	投与前	変化量 [#]	プラセボ群との比較 ^{##}
プラセボ群	369	11.20 ±2.40	-1.21 (-1.40, -1.03)	—
ビベグロン 50mg群	370	11.13 ±2.37	-2.08 (-2.27, -1.89)	p<0.0001
ビベグロン 100mg群	368	11.08 ±2.25	-2.03 (-2.22, -1.84)	p<0.0001

平均値±標準偏差

#：Constrained longitudinal data analysis(cLDA)法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

##：cLDA法、有意水準両側5%

表5 12週時の1日平均尿意切迫感回数の変化量

投与群	症例数	投与前	変化量 [#]	プラセボ群との比較 ^{##}
プラセボ群	369	3.77 ±2.23	-1.77 (-1.96, -1.58)	—
ビベグロン 50mg群	370	3.70 ±2.08	-2.28 (-2.46, -2.09)	p=0.0001
ビベグロン 100mg群	368	3.77 ±2.25	-2.44 (-2.63, -2.25)	p<0.0001

平均値±標準偏差

#：cLDA法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

##：cLDA法、有意水準両側5%、評価項目間で検定の多重性は調整されていない

表6 12週時の1日平均切迫性尿失禁回数の変化量

投与群	症例数	投与前	変化量 [#]	プラセボ群との比較 ^{##}
プラセボ群	333	1.88 ±1.33	-1.08 (-1.21, -0.96)	—
ビベグロン 50mg群	329	1.97 ±1.48	-1.35 (-1.48, -1.23)	p=0.0015
ビベグロン 100mg群	327	1.86 ±1.31	-1.47 (-1.60, -1.34)	p<0.0001

平均値±標準偏差

#：cLDA法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

##：cLDA法、有意水準両側5%、評価項目間で検定の多重性は調整されていない

2. 長期投与試験(国内第Ⅲ相長期投与試験)²⁾

過活動膀胱患者166例を対象に、ビベグロン50mgを1日1回食後に52週間経口投与した。また、ビベグロン50mgを8週間投与した後、効果が不十分、かつ安全性に問題ないと治験担当医師が判断し、かつ被験者も増量を希望した場合に限り、1日1回100mg^(注)へ増量した。8週時及び52週時の1日平均排尿回数の変化量、1日平均尿意切迫感回数の変化量及び1日平均切迫性尿失禁回数の変化量の成績を次に示した。いずれの評価項目でも、ビベグロン50mg用量維持例及び100mg増量例ともに投与前からの改善が認められ、52週時まで減弱することなく維持された。

表7 1日平均排尿回数の変化量

投与群	症例数	投与前	8週時変化量 [#]	52週時変化量 [#]
ビベグロン 50mg維持例	115	10.62 ±1.88	-2.52 (-2.90, -2.13)	-2.71 (-3.21, -2.21)
ビベグロン 100mg増量例	51	12.78 ±2.95	-1.85 (-2.42, -1.28)	-3.16 (-3.90, -2.41)

平均値±標準偏差

#：Longitudinal data analysis(LDA)法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

表8 1日平均尿意切迫感回数の変化量

投与群	症例数	投与前	8週時変化量 [#]	52週時変化量 [#]
ビベグロン 50mg維持例	115	3.79 ±2.59	-2.72 (-3.14, -2.29)	-2.91 (-3.43, -2.39)
ビベグロン 100mg増量例	51	5.56 ±3.57	-2.19 (-2.82, -1.55)	-3.42 (-4.20, -2.65)

平均値±標準偏差

#：LDA法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

表9 1日平均切迫性尿失禁回数の変化量

投与群	症例数	投与前	8週時変化量 [#]	52週時変化量 [#]
ビベグロン 50mg維持例	93	1.81 ±1.39	-1.49 (-1.78, -1.20)	-1.55 (-1.88, -1.22)
ビベグロン 100mg増量例	45	2.79 ±2.60	-1.49 (-1.91, -1.07)	-2.29 (-2.76, -1.81)

平均値±標準偏差

#：LDA法、最小二乗平均値(95%信頼区間)

注)：本剤の承認用量は50mgである。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) βアドレナリン受容体に対する作用(in vitro)

ヒトβ₃アドレナリン受容体を安定発現させた細胞において、濃度依存的な細胞内cAMP濃度上昇作用を示した。一方、ヒトβ₁及びβ₂アドレナリン受容体発現細胞においては、細胞内cAMP濃度上昇作用をほとんど示さなかった。

(2) 摘出膀胱組織に対する作用(in vitro)

電気刺激により収縮させたヒト摘出膀胱組織において、濃度依存的な膀胱収縮抑制作用を示した。

(3) 膀胱機能に対する作用(in vivo)

- 1) 麻酔下のアカゲザルにおいて、用量依存的に膀胱容量を増加させた。
- 2) 無麻酔下のカニクイザルにおいて、用量依存的に膀胱容量を増加させた。

2. 作用機序

膀胱平滑筋に存在するβ₃アドレナリン受容体を選択的に刺激し、膀胱を弛緩させることで蓄尿機能を亢進し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビベグロン (Vibegron) [JAN]

化学名：(6*S*)-*N*-[4-[(*(2S, 5R)*-5-[(*(R)*-Hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methyl)phenyl]-4-oxo-4, 6, 7, 8-tetrahydropyrrolo[1, 2-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

分子式：C₂₆H₂₈N₄O₃

分子量：444.53

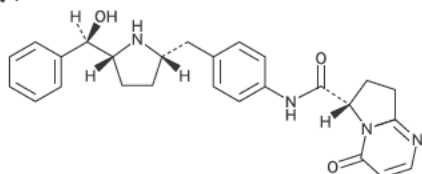
融点：206～210℃

性状：白色～微黄白色又は灰白色の粉末である。

分配比：

有機溶媒相	水相	分配比
1-オクタノール	pH7.0 (McIlvaineの緩衝液)	0.550 (25±2℃)

化学構造式：



【包装】

ベオーバ錠50mg

PTP包装：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

【主要文献】

- 1)国内第Ⅲ相比較試験(社内資料)
- 2)国内第Ⅲ相長期投与試験(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台4-6

電話 0120-409341

受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日を除く)

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

杏林製薬株式会社

目次

1.9	一般的名称に係る文書	3
1.9.1	一般的名称(JAN)	3
1.9.2	国際一般名(INN)	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称(JAN)

一般的名称(JAN)は、平成 28 年 7 月 5 日付 薬生薬審発 0705 第 3 号により通知された。

JAN : (日本名) ビベグロン

(英名) Vibegron

化学名 : (日本名) (6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピロリジン-2-イル}メチル)フェニル]-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-6-カルボキサミド

(英名) (6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-Hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

1.9.2 国際一般名(INN)

国際一般名(INN)は、WHO Drug Information, Vol. 27, No. 3, 2013, Recommended INN: List 70 に以下のように収載されている。

INN : vibegron

化学名 : (6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

薬生薬審発 0705 第 3 号
平成 28 年 7 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

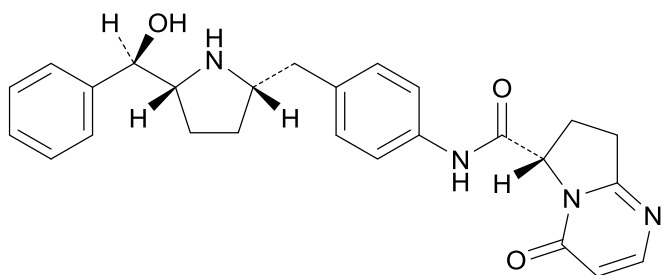
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（以下、該当箇所を抜粋）

登録番号 27-3-B9

JAN（日本名）：ビベグロン

JAN（英 名）：Vibegron



C₂₆H₂₈N₄O₃

(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-ヒドロキシ(フェニル)メチル]ピロリジン-2-イル}メチル)フェニル]-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-*a*]ピリミジン-6-カルボキサミド

(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-Hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl}methyl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 70

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 70

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

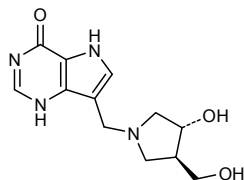
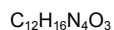
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 70

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).



vibegronum
vibegron

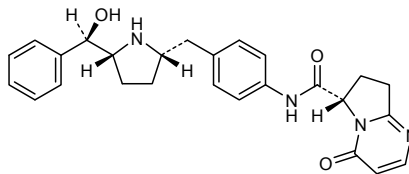
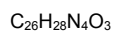
(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}phenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

vibégron

(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-hydroxyphénylméthyl]pyrrolidin-2-yl)méthyl}phényl]-4-oxo-4,6,7,8-tétrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine-6-carboxamide

vibegrón

(6*S*)-*N*-[4-({(2*S*,5*R*)-5-[(*R*)-hidroxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil}fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-*a*]pirimidina-6-carboxamida



voxtalisibum
voxtalisib

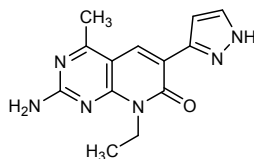
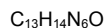
2-amino-8-ethyl-4-methyl-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

voxtalisib

2-amino-8-éthyl-4-méthyl-6-(1*H*-pyrazol-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

voxtalisib

2-amino-8-etil-4-metil-6-(1*H*-pirazol-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona



zamicastatum
zamicastat

5-(2-(benzylamino)ethyl)-1-[(3*R*)-6,8-difluoro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-3-yl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazole-2-thione

zamicastat

5-[2-(benzylamino)éthyl]-1-[(3*R*)-6,8-difluoro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-3-yl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazole-2-thione

zamicastat

5-(2-(bencilamino)etil)-1-[(3*R*)-6,8-difluoro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopiran-3-il]-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-tiona

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

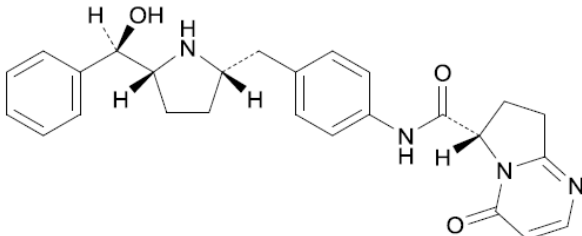
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

杏林製薬株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(6S)-N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-Hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}phenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6-carboxamide 及びその製剤					
構造式						
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿及び切迫性尿失禁					
用法・用量	通常、成人にはビベグロンとして 50 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。 なお、症状に応じて 1 日 1 回 100 mg まで増量できる。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ビベグロン 製剤：ベオーバ錠 50mg（1 錠中にビベグロン 50 mg を含有する）					
毒性	[急性(単回投与毒性試験)]					
	動物種		投与経路	概略の致死量(mg/kg)		
	マウス		経口	>1000		
	ラット			>1000		
	サル			>1000		
	独立した単回投与毒性試験は実施しておらず、反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。					
	[亜急性及び慢性(反復投与毒性試験)]					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量/ 無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	3 箇月	経口	30 100 250 500 1000	100 (無毒性量)	≥250 mg/kg：死亡[1000 mg/kg(♂ 7/10、♀ 1/10)、500 mg/kg(♂ 3/10、♀ 2/10)、250 mg/kg(♂ 1/10)]、流涎
	ラット	2 週間		2 20 1000	20 (無影響量)	1000 mg/kg：流涎、腹部膨満、尿汚れ、鼻口部の汚れ、体重増加抑制、摂餌量減少、血液及び血液化学的検査項目の軽度変化、尿検査項目の軽度変化
		3 箇月		3 12 300	12 (無影響量)	300 mg/kg：流涎、体重増加抑制、血液及び血液化学的検査項目の軽度変化、卵巣、子宮及び子宮頸部の委縮
		6 箇月		10 30 180	30 (無毒性量)	180 mg/kg：流涎、体重増加抑制、血液及び血液化学的検査項目の軽度変化、尿検査項目のごく軽度変化

	[亜急性及び慢性(反復投与毒性試験)] (続き)					
毒性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量/ 無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
	サル	3 箇月	経口	12 36 120 1000→360	120 (無毒性量)	1000→360 mg/kg : 死亡[1000 mg/kg 投与時(♀2/3)]、 死亡例：活動性の低下、皮膚弾力の低下、低体温、食欲不振 生存例：嘔吐、皮膚弾力の低下、 心電図検査の変化(QRS 間隔の延長、P 波消失、PR 間隔の延長)、 血液及び血液化学的検査項目の軽度又は中等度変化、尿検査項目の軽度変化、肝臓に軽度の細胞浸潤
		9 箇月		25 100 300	100 (無毒性量)	300 mg/kg : 腹部膨満、心電図検査の変化(QRS 間隔の延長)、肝臓にごく軽度の細胞浸潤
副作用	副作用発現率 75 / 906 = 8.3% 臨床検査異常発現率 22 / 906 = 2.4%					
	副作用の種類			臨床検査異常の種類		
	便秘 11 例(1.2%) 口内乾燥 11 例(1.2%) 膀胱炎 6 例(0.7%) 肝機能異常 3 例(0.3%) 動悸 2 例(0.2%) 羞明 2 例(0.2%) 口渇 2 例(0.2%) 傾眠 2 例(0.2%) 等			残尿量増加 6 例(0.7%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例(0.3%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例(0.2%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例(0.2%) γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 例(0.2%) 血中アルカリホスファターゼ増加 2 例(0.2%) 等		
会社	杏林製薬株式会社 原体及び製剤：製造					

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（ビベグロン、XXXXXXXXXX）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.1	一般情報（ビベグロン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1.1	名称（ビベグロン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1.1-1	名称	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	構造（ビベグロン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1.2-1	構造	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	一般特性（ビベグロン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.1.3-1	一般特性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2	製造（ビベグロン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.1	製造業者（ビベグロン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.1-1	製造業者	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2	製造工程及びプロセス・コントロール（ビベグロン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.2-1	製造工程及びプロセス・コントロール	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理（ビベグロン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.3-1	原材料の管理	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（ビベグロン、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（ビベグロン、XXXXXXXXXX）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.2.5-1	Pyrimidinone Acid項目 合成工艺验证报告（修正版）（文件编号： XXXXXXXXXX ）/ Validation Report of Pyrimidinone Acid (Revised Version) (Document No.: XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	海外	社外資料	評価
3.2.S.2.5-2	P114V-001塩酸塩 バリデーション総合評価報告書(文書番号：バリ基-記録I ANP-VMP2- 付属文書1(1))	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価
3.2.S.2.5-3	KRP-114V プロセスバリデーション実施報告書(報告書No. XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価
3.2.S.2.5-4	KRP-114V プロセスバリデーション実施報告書(報告書No. XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3 特性（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.3.1-1	構造その他の特性の解明	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.3.2-1	不純物	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.4.2-1	試験方法（分析方法）	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.S 原薬（ビベグロン、XXXXXXXXXX）

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（ビベグロン、XXXXXXXXXX）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3-15	最終報告書:KRP-114V原薬の純度試験(2) XXXXXXXXXX の分析法バリデーション、*物質C 及び*物質A の真度及び精度-(試験番号: XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価
3.2.S.4.3-16	最終報告書:KRP-114Vの純度試験(2) XXXXXXXXXX の分析法バリデーション 再解析 (試験番号:KP XXXX D1815)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-17	最終報告書:ビベグロンの安定性試験検体の測定 (試験番号:KP XXXX D1813)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（ビベグロン、XXXXXXXXXX）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.4 ロット分析（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.4.4-1	ロット分析	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.4.5-1	規格及び試験方法の妥当性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.5-1	標準品又は標準物質	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.6-1	容器及び施栓系	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ（ビベグロン、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.7.3-1	最終報告書:KRP-114Vの確認試験(粉末X線回折)の分析法バリデーション(試験番号: XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価
3.2.S.7.3-2	最終報告書:KRP-114V 原薬の微生物限度試験の設定(試験番号:KP XXXX D1521)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	最終報告書:KRP-114Vの粒度分布試験法の妥当性検証(試験番号:KP XXXX D1675)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-4	最終報告書:KRP-114V 原薬の実測値の取得(試験番号: XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（ビベグロン、XXXXXXXXXX）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.3-5	最終報告書:KRP-114V原薬の実測値の取得－遺伝毒性不純物－(試験番号:KP XXXX D1627)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-6	最終報告書:KRP-114V 原薬の実測値の取得－光学異性体－(試験番号:KP XXXX D1648)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-7	最終報告書:KRP-114V原薬の実測値の取得－微生物限度試験－(試験番号:KP XXXX D1625)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-8	最終報告書:KRP-114V原薬の実測値の取得－粒度分布－(試験番号:KP XXXX D1628)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-9	中間報告書:KRP-114V原薬の安定性試験－長期保存試験－(試験番号: XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価
3.2.S.7.3-10	中間報告書:KRP-114V原薬の長期保存試験－遺伝毒性不純物－(試験番号:KP XXXX D1629)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-11	中間報告書:KRP-114V原薬の長期保存試験－ XXXXXXXXXX －(試験番号:KP XXXX D1650)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-12	中間報告書:KRP-114V原薬の長期保存試験－微生物限度－(試験番号:KP XXXX D1644)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-13	中間報告書:KRP-114V原薬の長期保存試験－粒度分布－(試験番号:KP XXXX D1630)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-14	最終報告書:KRP-114V原薬の安定性試験－加速試験－(試験番号: XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価
3.2.S.7.3-15	最終報告書:KRP-114V原薬の加速試験－遺伝毒性不純物－(試験番号:KP XXXX D1631)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-16	最終報告書:KRP-114V原薬の加速試験－ XXXXXXXXXX －(試験番号:KP XXXX D1649)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-17	最終報告書:KRP-114V原薬の加速試験－微生物限度－(試験番号:KP XXXX D1645)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-18	最終報告書:KRP-114V 原薬の加速試験－粒度分布－(試験番号:KP XXXX D1632)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（ビベグロン、XXXXXXXXXX）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.7.3-19	最終報告書:KRP-114V原薬の安定性試験－苛酷試験－(試験番号: XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価
3.2.S.7.3-20	最終報告書:KRP-114V原薬の苛酷試験－ XXXXXXXXXX 及び遺伝毒性不純物－(試験番号:KP XXXX D1671)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-21	中間報告書(2):KRP-114V原薬の安定性試験－長期保存試験－(試験番号: XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価
3.2.S.7.3-22	中間報告書(18箇月):KRP-114V原薬の長期保存試験－遺伝毒性不純物－(試験番号:KP XXXX D1629)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-23	中間報告書(18箇月):KRP-114V原薬の長期保存試験－ XXXXXXXXXX －(試験番号:KP XXXX D1650)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-24	中間報告書(18箇月):KRP-114V原薬の長期保存試験－微生物限度－(試験番号:KP XXXX D1644)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-25	中間報告書(18箇月):KRP-114V原薬の長期保存試験－粒度分布－(試験番号:KP XXXX D1630)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-26	中間報告書(3):KRP-114V原薬の安定性試験－長期保存試験－(試験番号: XXXXXXXXXX)	XXXXXXXXXX	国内	社外資料	評価
3.2.S.7.3-27	中間報告書(24箇月):KRP-114V原薬の長期保存試験－遺伝毒性不純物－(試験番号:KP XXXX D1629)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-28	中間報告書(24箇月):KRP-114V原薬の長期保存試験－ XXXXXXXXXX －(試験番号:KP XXXX D1650)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-29	中間報告書(24箇月):KRP-114V原薬の長期保存試験－微生物限度－(試験番号:KP XXXX D1644)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-30	中間報告書(24箇月):KRP-114V原薬の長期保存試験－粒度分布－(試験番号:KP XXXX D1630)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3-31	最終報告書:KRP-114V原薬及び製剤の安定性試験(長期保存, 加速, 苛酷試験)の再評価(試験番号:KP XXXX D1809)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ベオーバ錠50mg，錠剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.1-1	製剤及び処方	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.2.1 製剤成分（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.2.1-1	製剤成分	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.2.2-1	製剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製剤工程の開発の経緯（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.2.3-1	製造工程の開発の経緯	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.2.4-1	容器及び施栓系	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.2.5-1	微生物学的観点からみた特徴	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.2.6-1	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.3.1 製造者（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.3.1-1	製造者	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.3.2-1	製造処方	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ベオーバ錠50mg，錠剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション/プロセス評価	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.4.1 規格及び試験方法（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.4.2-1	試験方法(分析方法)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.4.3-1	試験方法(分析方法)のバリデーション	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.4.6-1	新規添加剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ベオーバ錠50mg，錠剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5 製剤の管理（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.5.3-1	最終報告書：KRP-114V 錠 50mg の定量法，確認試験及び製剤均一性の分析法バリデーション (試験番号：██████)	██████████	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.3-2	最終報告書：KRP-114V錠50 mgの純度試験(類縁物質)の分析法バリデーション (試験番号：██████)	██████████	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.3-3	最終報告書：KRP-114V錠50 mgの溶出性の分析法バリデーション(試験番号：██████)	██████████	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.5.4-1	ロット分析	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.5.5-1	不純物の特性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.6-1	標準品又は標準物質	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ベオーバ錠50mg，錠剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.7 容器及び施栓系（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.7-1	容器及び施栓系	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ（ベオーバ錠50mg，錠剤）					
3.2.P.8.3-1	バリデーション結果報告書:KRP-114V錠50mgの純度試験(遺伝毒性不純物)の分析法バリデーション(試験番号:VDCO01-DPQ-KRP114V-AS-1(16))	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	最終報告書:KRP-114V錠50mgの純度試験()の分析法バリデーション(試験番号:)		国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-3	最終報告書:KRP-114V錠50mgの微生物限度試験の設定(試験番号:KP08D 22)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	最終報告書:KRP-114V錠50mgの実測値の取得(試験番号:)		国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-5	最終報告書:KRP-114V錠50mgの実測値の取得－遺伝毒性不純物－(試験番号:KP08D 34)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	最終報告書:KRP-114V錠50mgの実測値の取得－微生物限度試験－(試験番号:KP08D 26)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	中間報告書:KRP-114V錠50mgの安定性試験－長期保存試験－(試験番号:)		国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-8	中間報告書:KRP-114V錠50mgの長期保存試験－遺伝毒性不純物－(試験番号:KP08D 36)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-9	中間報告書:KRP-114V錠50mgの長期保存試験－微生物限度－(試験番号:KP08D 46)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ベオーバ錠50mg、錠剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-10	最終報告書:KRP-114V錠50 mgの安定性試験－加速試験－(試験番号:)		国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-11	最終報告書:KRP-114V錠50 mgの加速試験－遺伝毒性不純物－(試験番号:KP08D 35)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-12	最終報告書:KRP-114V錠50 mgの加速試験－微生物限度－(試験番号:KP08D 47)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-13	最終報告書:KRP-114V錠50 mgの安定性試験－苛酷試験－(試験番号:)		国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-14	最終報告書:KRP-114V錠50 mgの苛酷試験－遺伝毒性不純物－(試験番号:KP08D 73)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-15	最終報告書:KRP-114Vの純度試験(光学異性体)の分析法バリデーション (試験番号:)		国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-16	中間報告書(2):KRP-114V錠50 mgの安定性試験－長期保存試験－(試験番号:)		国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-17	中間報告書(18箇月):KRP-114V錠50 mgの長期保存試験－遺伝毒性不純物－(試験番号: KP08D 36)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-18	中間報告書(18箇月):KRP-114V錠50 mgの長期保存試験－微生物限度－(試験番号: KP08D 46)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-19	中間報告書(3):KRP-114V錠50 mgの安定性試験－長期保存試験－(試験番号:)		国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-20	中間報告書(24箇月):KRP-114V錠50 mgの長期保存試験－遺伝毒性不純物－(試験番号: KP08D 36)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-21	中間報告書(24箇月):KRP-114V錠50 mgの長期保存試験－微生物限度－(試験番号: KP08D 46)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-22	最終報告書:KRP-114V原薬及び製剤の安定性試験(長期保存, 加速, 苛酷試験)の再評価 (試験番号:KP08D 09)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-23	最終報告書:KRP-114V錠50mgの純度試験(変異原性不純物)の分析法バリデーション・*物質C 及び *物質A の真度及び精度-(試験番号:)		国内	社内資料	評価

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ベオーバ錠50mg，錠剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3-24	最終報告書:KRP-114V錠50mgの純度試験(変異原性不純物)の分析法バリデーション 再解析 (試験番号:KP08D 17)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-25	最終報告書:KRP-114V錠50 mgの安定性試験検体の測定 (試験番号:KP08D 14)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

資料番号	表 題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1 製造施設及び設備					
3.2.A.1-1	製造施設及び設備	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価					
3.2.A.2-1	外来性感染性物質の安全性評価	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.3 添加剤					
3.2.A.3-1	添加剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	表 題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.R-1	各極の要求資料	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著 者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	PD001	In Vitro Activity of MK-4618 at the β Adrenergic Receptors	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	████	Effect of β 3-Adrenoceptor Agonists on Electrically-induced Contractions of Human Bladder Strips	██████████	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	PD005	Effect of MK-4618 on the Cystometric Parameters and Serum Glycerol Levels in Anesthetized Rhesus Monkeys	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	PD010	Effect of Co-treatment of MK-4618 with Antimuscarinic Agents on the Bladder Capacity in Anesthetized Rhesus Monkeys	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	████	カニクイザルにおけるシストメトリー法を用いたKRP-114V及びミラベグロンの膀胱機能に対する作用	██████████ ██████████	2011年1月～ 2011年1月	国内	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	████	On Compound MSD-2037, MRL1988 For Merck & Company Inc.	██████████	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	PD008	Serotonin Reuptake Inhibition and Cellular Phospholipidosis Activities of MK-4618	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	████	On Compound MSD-2037, MRL1988 For Merck & Company Inc.	██████████	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著 者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	TT#-4709	MK-4618: Electrophysiological Evaluation on hERG Channel Current Stably Expressed in CHO Cells	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	TT#-5605	MK-4618: Oral Cardiovascular and Respiratory Telemetry Study in Monkeys	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	TT#-3098	Effect of L-002206358-000L002 on hERG (I_{Kr}), hKCNQ1/hKCNE1(I_{Ks}), and hNav1.5 (I_{Na}) Currents Stably Expressed in Mammalian Cells. Exploratory Study conducted with PatchXpress 7000A	Merck & Co., Inc.	2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-4	TT#-5855	MK-4618, L-000753555: Exploratory Oral Repeat Dose Telemetry Study in Monkeys With Assessment of Concomitant Dosing With Tolterodine	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-5	TT#-5858	MK-4618, L-000753555 (Tolterodine): Exploratory Oral Repeat Dose Telemetry Study in Monkeys With Assessment of Concomitant Dosing With Tolterodine	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-6	TT#-1047	MK-4618: Exploratory 6-Day Oral Concomitant Dosing Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-7	TT#-1072	MK-4618: Exploratory 6-Day Oral Concomitant Dosing Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-8	TT#-5856	MK-4618, L-000753555 (Tolterodine): Exploratory Oral Cardiovascular Telemetry Study in Monkeys to Assess Concomitant Dosing of MK-4618 and Tolterodine	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-9	TT#-5859	MK-4618, L-000753712 (Darifenacin): Exploratory Oral Cardiovascular Telemetry Study in Monkeys to Assess Concomitant Dosing of MK-4618 and Darifenacin	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著 者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.3-10	TT# -1081	MK-4618: Exploratory Single Dose Oral Concomitant Dosing Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	Merck & Co., Inc.	20 年 月～ 20 年 月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-11	 	KRP-114V のラット小腸炭末輸送能に及ぼす影響	 	20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著 者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	SBP350	Partial Validation for the determination of MK-4618 (L-002206358-000L018) in EDTA Mouse Plasma	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	SBP350	Partial Validation for the determination of MK-4618 (L-002206358-000L018) in EDTA Rat Plasma	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-3	SBP350	Cross Validation between EDTA Rat Plasma and EDTA Maternal Rat Plasma for the determination of MK-4618 (L-002206358-000L018)	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-4	SBP350	Partial Validation for the determination of MK-4618 (L-002206358-000L018) in EDTA Maternal Rabbit Plasma	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-5	SBP350	Full Validation for the determination of MK-4618 (L-002206358-000L018) in EDTA Monkey Plasma	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	PK011	Pharmacokinetics of MK-4618 in Sprague-Dawley Rats, Beagle Dogs, Rhesus Monkeys, and Cynomolgus Monkeys	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	8233816	Quantitative Whole-Body Autoradiography of Long Evans Rats Following Oral Administration of ¹⁴ C-MK-4618	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	PK012	Plasma Protein Binding of MK-4618 in Wild Type rasH2 Mice and Dutch Belted Rabbits	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3	██████	[³ H]KRP-114V投与後のラット胎盤通過性に関する検討	██████ ██████	2011年1月～ 2011年1月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著 者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	PK002	In Vitro Metabolism of MK-4618 in Preclinical Species	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	PK006	In Vitro Metabolism of MK-4618 in Mouse and Rat Liver Microsomes	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	PK014	Metabolism, Excretion and Circulating Metabolites of [¹⁴ C]MK-4618 Following a Single Oral and Intravenous Dose of MK-4618 in Sprague Dawley Rats and Cynomolgus Monkeys	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	-	ヒト血漿中未知代謝物検討(各種動物肝ミクロソーム)	杏林製薬株式会社	2011年1月～ 2011年12月	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-5	KP081002	未知代謝物の検索	杏林製薬株式会社	2011年1月～ 2011年12月	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-6	-	マウスにおけるM35及びM36の曝露の確認	杏林製薬株式会社	2011年1月～ 2011年12月	国内	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	██████	[³ H]KRP-114V投与後のラット腸肝循環試験	██████	2011年1月～ 2011年12月	国内	社内資料	評価
4.2.2.5-2	██████	[³ H]KRP-114V投与後のラット乳汁移行に関する検討	██████	2011年1月～ 2011年12月	国内	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	300975124	P-Glycoprotein Inhibitory Potency of MK-4618	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-2	PK003	In Vivo Metabolism of MK-4618 in Rats and P-glycoprotein Activity in Mice	Merck & Co., Inc.	～2011年1月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著 者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.6-3	PK007	Interactions of MK-4618 with the Human Liver Uptake Transporters OATP1B1, OATP1B3, and OCT1, the Human Renal Uptake Transporters OAT1, OAT3, OCT2, and the Human Efflux Transporter BCRP	Merck & Co., Inc.	～20 年 月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-4	KP08F 02	ヒト凍結肝細胞を用いたKRP-114Vの薬物代謝酵素誘導試験	杏林製薬株式会社	20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-5		Inhibitory effect of KRP-114V on BCRP activity in BCRP-expressing cells.		20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
4.2.2.6-6		Inhibitory Effect of KRP-114V on MATE1- and MATE2-K-mediated Transport.		20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	TT #■-1099	MK-4618: Three-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in Mice	Merck & Co., Inc.	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	TT #■-1065	MK-4618: Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats With Functional Observational Battery (FOB)	Merck & Co., Inc.	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	TT #■-6012	MK-4618: Three-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck & Co., Inc.	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	TT #■-6005	MK-4618: Six-Month Oral Toxicity Study in Rats	Merck & Co., Inc.	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	TT #■-6011	MK-4618: Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	Merck & Co., Inc.	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	TT #■-6013	MK-4618: Three-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	Merck & Co., Inc.	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-7	TT #■-6050	MK-4618: Nine-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	Merck & Co., Inc.	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	TT #■-6032	MK-4618: One-Month Oral Toxicokinetic Study in CD1 Mice	Merck & Co., Inc.	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 <i>In vitro</i> 試験							
4.2.3.3.1-1	TT #■-8033	MK-4618: Microbial Mutagenesis Assay	Merck & Co., Inc.	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.3.1-2	TT #■■-8147	MK-4618: Microbial Mutagenesis Assay	Merck & Co., Inc.	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	■■■■■■■■■■	MK-4618: Chromosome Aberration Test in Human Blood Lymphocytes	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 <i>In vivo</i> 試験							
4.2.3.3.2-1	TT #■■-8729	MK-4618: Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow From a 14-Day Oral Toxicity Study	Merck & Co., Inc.	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	TT #■■-6031	MK-4618: Two-Year Oral Carcinogenicity Study in CD1 Mice	Merck & Co., Inc.	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-2	TT #■■-6036	MK-4618: Two-Year Oral Carcinogenicity Study in Rats with Six-Month Toxicokinetic Evaluation	Merck & Co., Inc.	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3 その他の試験							
—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	TT #■■-7110	MK-4618: Oral Fertility Study in Male Rats	Merck & Co., Inc.	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	TT #■■-7320	MK-4618: Oral Fertility Study in Female Rats	Merck & Co., Inc.	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	TT #■■-7280	MK-4618: Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats	Merck & Co., Inc.	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	TT #■■-7170	MK-4618: Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits	Merck & Co., Inc.	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	TT #■■-7285	MK-4618: Exploratory Oral Range-Finding Study in Pregnant Rats	Merck & Co., Inc.	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	TT #■■-7177	MK-4618: Exploratory Oral Single-Dose Toxicokinetic Study in Nonpregnant Rabbits	Merck & Co., Inc.	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-5	TT #■■-7175	MK-4618: Exploratory Oral Range-Finding Study in Pregnant Rabbits	Merck & Co., Inc.	20■■年■月～ 20■■年■月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	■■■■	Study for Effects of KRP-114V on Pre- and Postnatal Development, including Maternal Function by Oral Administration in Rats	■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.3-2	■■■■	KRP-114Vのラットにおける経口投与による出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する用量設定試験	■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験							
—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著 者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 光毒性試験							
4.2.3.7.1-1	██████	Three Day Oral (Gavage) Phototoxicity and Bioanalysis Evaluation of MK-4618 in Female Pigmented Rats	██████	20██年██月～ 20██年██月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.2 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.2-1	██████	*物質M の微生物を用いる変異原性試験	██████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-2	██████	*物質N の微生物を用いる変異原性試験	██████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-3	██████	*物質O 反応生成物の微生物を用いる変異原性試験	██████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-4	██████	*物質P 反応生成物の微生物を用いる変異原性試験	██████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-5	██████	Bacterial Reverse Mutation Study of *物質B	██████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.2-6	██████	*物質R の微生物を用いる変異原性試験	██████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-7	██████	Bacterial Reverse Mutation Study of *物質D	██████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.2-8	██████	Bacterial Reverse Mutation Study of *物質T	██████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.2-9	■	*物質L の微生物を用 いる変異原性試験	■	20■年■月～ 20■年■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-10	■	*物質Fの微生物を用いる変異原性試験	■	20■年■月～ 20■年■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-11	■	KRP-114V原薬不純物(*物質T)の細菌を用いる復帰突 然変異予備試験	■	20■年■月～ 20■年■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-12	-	*物質D のマウスリンフォーマ予備試験	杏林製薬株式会社	～20■年■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-13	■	Gene Mutation Study of *物質D in <i>gpt</i> Delta Rats	■	20■年■月～ 20■年■月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.2-14	■	*物質D の <i>gpt</i> deltaラットを用いる遺伝子変異予備試験	■	20■年■月～ 20■年■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-15	KP08F■01	<i>gpt</i> delta ラットにおける *物質D 投与時の血漿中濃度の確 認	杏林製薬株式会社	20■年■月～ 20■年■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-16	■	*物質E の微生物を用いる変異原性試験	■	20■年■月～ 20■年■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-17	■	*物質G の微生物を用いる変異原性試験	■	20■年■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-18	■	*物質H の微生物を用いる変異原性試験	■	20■年■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-19	■	*物質I の 微生物を用いる変異原性試験	■	20■年■月	国内	社内資料	参考

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.2-20	■■■■	*物質J の微生物を用いる変異原性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2-21	■■■■	*物質K の微生物を用いる変異原性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.3 その他の試験							
4.2.3.7.3-1	TT #■■-6038	MK-4618/L-000753555: Three-Month Oral Combination Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	Merck & Co., Inc.	20■■年■■月～ 20■■年■■月	海外	社内資料	評価

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用CTD No.
4.3-1	Ursino MG, Vasina V, Raschi E, Crema F, De Ponti F. The beta3-adrenoceptor as a therapeutic target: current perspectives. Pharmacol Res. 2009;59: 221-234.	2.6.2
4.3-2	Bhandari N, Figueroa DJ, Lawrence JW, Gerhold DL. Phospholipidosis assay in HepG2 cells and rat or rhesus hepatocytes using phospholipid probe NBD-PE. Assay Drug Dev Technol. 2008;6: 407-419.	2.6.2
4.3-3	Morita T, Iizuka H, Iwata T, Kondo S. Function and distribution of beta3-adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. J Smooth Muscle Res 2000;36:21-32.	2.4 2.6.2
4.3-4	Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. Science 1989; 245: 1118-1121.	2.4 2.6.2
4.3-5	Takasu T, Ukai M, Sato S, Matsui T, Nagase I, Maruyama T, et al. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-{2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl} acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function. J Pharmacol Exp Ther. 2007;321: 642-647.	2.6.2
4.3-6	Fitzgerald L, Fanelli P, Magee M, Keller W, Reynolds D, Deng M, et al. Comparison of cardiovascular parameter sensitivities in telemeterized rhesus versus cynomolgus monkeys. Poster presented at the Safety Pharmacology Society Meeting; Phoenix, Arizona, U.S.A.: October 2012.	2.4 2.6.2
4.3-7	Manara L, Croci T, Landi M. Beta 3-adrenoceptors and intestinal motility. Fundam Clin Pharmacol. 1995;9:332-342.	2.4 2.6.2
4.3-8	Shen YT, Cervoni P, Claus T, Vatner SF. Differences in beta 3-adrenergic receptor cardiovascular regulation in conscious primates, rats and dogs. J Pharmacol Exp Ther. 1996;278:1435-1443.	2.4 2.6.2
4.3-9	Hom GJ, Forrest MJ, Bach TJ, Brady E, Candelore MR, Cascieri MA, et al. Beta(3)-adrenoceptor agonist-induced increases in lipolysis, metabolic rate, facial flushing, and reflex tachycardia in anesthetized rhesus monkeys. J Pharmacol Exp Ther. 2001;297:299-307.	2.4 2.6.2
4.3-10	Maruyama I, Tatemichi S, Goi Y, Maruyama K, Hoyano Y, Yamazaki Y, et al. Effects of ritobegron (KUC-7483), a novel selective β 3-adrenoceptor agonist, on bladder function in cynomolgus monkey. J Pharmacol Exp Ther. 2012;342:163-168.	2.4 2.6.2
4.3-11	Ings RMJ. The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab Rev 1984;15:1183-1212.	2.6.4
4.3-12	医薬品インタビューフォーム。ベタニス錠25mg、50mg、アステラス製薬株式会社。	2.6.4
4.3-13	Dimethyl Sulfate. IARC. 1999; 71:575-588.	2.3.S.3.2

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用CTD No.
4.3-14	W. Ding, J. Dai, J. Marshall, Y. Huang, S. A. Miller, M. Bolgar. A Trace Level LC-MS/MS method for the quantification of 1-ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl] carbodiimide (EDAC) in multiple APIs via an EDAC thiourea derivative.	2.3.S.3.2
4.3-15	医薬品インタビューフォーム. デトルシトールカプセル 2mg、4mg、ファイザー株式会社.	2.4 2.6.6
4.3-16	Anthony A, Schepelmann S, Guillaume JL, Strosberg AD, Dhillon AP, Pounder RE, et al. Localization of the beta(beta)3-adrenoceptor in the human gastrointestinal tract: an immunohistochemical study. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12:519-525.	2.6.2

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	実施期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-		社内資料	-

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	KRP114V-T101	KRP-114V 臨床薬理試験 －最終製剤を用いた食事の影響の検討－	杏林製薬株式会社	2011年1月～ 2011年12月	国内	社内資料	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2-1	006/ P006V01	A Single-Dose Study to Compare the Pharmacokinetics of the Phase I and Phase II Formulations of MK-4618 in Healthy Young Subjects	Merck & Co., Inc.	2011年1月～ 2011年12月	海外	社内資料	参考
5.3.1.2-2	18	A Study of the Comparative Bioavailability of MK-4618 in Healthy Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年12月	海外	社内資料	参考
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3-1	KP08D11	KRP-114Vのバイオアベイラビリティ比較試験(018試験)用治験薬(MK-4618 () 50 mg tablets))及び第III相試験用治験薬の溶出挙動の比較	杏林製薬株式会社	2011年1月～ 2011年12月	国内	社内資料	評価
5.3.1.3-2	KP08D65	KRP-114V錠 50 mgの第III相試験用治験薬及び市販製剤の溶出挙動の同等性	杏林製薬株式会社	2011年1月～ 2011年12月	国内	社内資料	評価
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1		LC-MS/MS法による ヒト血漿中KRP-114V濃度測定法バリデーション		2011年1月～ 2011年12月	国内	社内資料	参考
5.3.1.4-2	DM-956	Analytical Procedure for the Determination of MK-4618 in Human Plasma (HPLC-MS/MS)	Merck & Co., Inc.	～2011年12月	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.1.4-3	DM-957	Analytical Procedure for the Determination of MK-4618 in Human Urine with 0.2% Tween 20 (HPLC-MS/MS)	Merck & Co., Inc.	～20■年■月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-4	BP0004/ MR BP-0004	Modification Report Describing Changes to the LC/MS/MS Method (DM-956) for MK-4618 in Human Plasma	Merck & Co., Inc.	～20■年■月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-5	DM-956	Long-Term QC Stability Determination of MK-4618 Stored at -20℃ for 7 Months and then -70℃ for 46 Days	Merck & Co., Inc.	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-6	DM-957	QC Half Year Stability Determination of MK-4618 at -70℃	Merck & Co., Inc.	～20■年■月	海外	社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1	KP08F01	日本人健康成人男性におけるKRP-114V投与後のヒト血漿中代謝物の確認	杏林製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	国内	社内資料	評価
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	MK-4618 001/ P001V01	A Two Part, Single-Dose Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of MK-4618 in Healthy Subjects Subtitle: To Continue to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of MK-4618 in Healthy Subjects (Part III)	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-2	MK-4618 002/ P002V01	A Three-Part, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of MK-4618 in Healthy Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-3	003/ P003V01	A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-4618 in Japanese Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-4	P009/ P009V02	A Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-4618 in Healthy Japanese Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外/ 国内	社内資料	評価
5.3.3.1-5	MK-4618 011/ P011V01	A Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of MK-4618	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	MK-4618-013/ P013V01	A Two-Part, Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-4618 in Patients With Hepatic Insufficiency	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-2	014/ P014	An Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics of MK-4618 in Patients With Renal Insufficiency	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	007	A Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-4618 Administered Alone and in Combination with Tolterodine ER	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-2	010/ P010V02	A Study to Evaluate the Co-Administration of MK-4618 with Antihypertensive Agents	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-3	015/ P015	A Study to Assess the Effects of Multiple Oral Doses of Ketoconazole and Diltiazem on the Single-Dose Pharmacokinetics of MK-4618 in Healthy Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-4	022/ P022	A Study to Assess the Effect of Multiple Oral Doses of MK-4618 on the Single-Dose Pharmacokinetics of the Components (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel) of an Oral Contraceptive Pill in Postmenopausal Female Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-5	P024/ P024V02	A Study to Assess the Effects of MK-4618 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	参考

5.3 臨床試驗報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著 者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	MK-4618-012/ P012V01	A Single Dose Study to Assess the Effect of MK-4618 on QTc Interval	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外	社内資料	評価
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 (OAB)							
5.3.5.1-1	008/ P008	A Phase IIb Randomized, Placebo- and Active Comparator (Tolterodine)-Controlled, 2-Part Clinical Study of the Efficacy and Safety of MK-4618 in Patients with Overactive Bladder A 52-week Extension to: A Phase IIb Randomized, Placebo- and Active Comparator (Tolterodine ER)-Controlled, 2-Part Clinical Study of the Efficacy and Safety of MK-4618 in Patients with Overactive Bladder	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年1月	海外/ 国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	KRP114V-T301	KRP-114V 第III相臨床試験 一過活動膀胱患者を対象としたKRP-114Vの有効性及び安全性を検証するための二重盲検比較試験－	杏林製薬株式会社	2011年1月～ 2011年1月	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-3	-	CTD 5.3.5.1-1 補遺	杏林製薬株式会社	2011年1月	国内	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著 者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.2-1	KRP114V-T302	KRP-114V 長期投与試験 一過活動膀胱患者を対象としたKRP-114Vの長期投与の安全性及び有効性を検討するための非盲検非対照試験一	杏林製薬株式会社	20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	KP08F03	承認申請資料(CTD)に使用するデータの算出	杏林製薬株式会社	-	-	社内資料	-
5.3.5.3-2	-	KRP-114V CTD作成に関する統計解析計画書<第1回>	杏林製薬株式会社	-	-	社内資料	-
5.3.5.3-3	-	KRP-114V CTD作成に関する統計解析計画書<第2回>	杏林製薬株式会社	-	-	社内資料	-
5.3.5.3-4	KP08F03	臨床試験の薬物動態データの追加解析	杏林製薬株式会社	-	-	社内資料	-
5.3.5.3-5	KP08F01	薬物動態データの追加解析	杏林製薬株式会社	-	-	社内資料	-
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	004/ P004V01	A Placebo and Active Comparator Controlled Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MK-4618 in Patients with Overactive Bladder	Merck Sharp & Dohme Corp.	2011年1月～ 2011年12月	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	008/ P008	-	Merck Sharp & Dohme Corp.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.1-2	KRP114V-T301	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.2 患者ごとの副作用一覧表							
5.3.7.2-1	KRP114V-T101	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試驗報告書

[illegible]

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.7.4-1	KRP114V-T101	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-2	003/ P003V01	-	Merck Sharp & Dohme Corp.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.4-3	P009/ P009V02	-	Merck Sharp & Dohme Corp.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.4-4	MK-4618-012/ P012V01	-	Merck Sharp & Dohme Corp.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.4-5	008/ P008	-	Merck Sharp & Dohme Corp.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.4-6	KRP114V-T301	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-7	KRP114V-T302	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
5.4-1	Yamaguchi O, Chapple CR. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. <i>Neurourol Urodyn.</i> 2007; 26: 752-6.	2.5-1
5.4-2	Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. <i>Neurourol Urodyn.</i> 2002;21:167-78.	2.5-2
5.4-3	Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. <i>Urology.</i> 2006; 68: 560-4.	2.5-4
5.4-4	平成27年度高齢化の状況及び高齢社会対策の実施状況. 平成28年版高齢社会白書. 2015;1:2-6.	2.5-5
5.4-5	Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. <i>Nat Rev Neurosci.</i> 2008; 9: 453-66.	2.5-6
5.4-6	Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. <i>Br J Pharmacol.</i> 2006; 148: 565-78.	2.5-7
5.4-7	Sand PK, Heesakkers J, Kraus SR, Carlsson M, Guan Z, Berriman S. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine in subjects with overactive bladder symptoms stratified by age: pooled analysis of two open-label extension studies. <i>Drugs Aging.</i> 2012; 29: 119-31.	2.5-8
5.4-8	Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. <i>BJU Int.</i> 2012; 110: 1767-74.	2.5-9
5.4-9	Benner JS, Nichol MB, Rovner ES, Jumadilova Z, Alvir J, Hussein M, et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication. <i>BJU Int.</i> 2010; 105: 1276-82.	2.5-10
5.4-10	Yamaguchi O. β 3-adrenoceptors in human detrusor muscle. <i>Urology.</i> 2002; 59: 25-9.	2.5-11
5.4-11	高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015. 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班 編集 メジカルビュー社;2015年	2.5-12

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
5.4-12	Pindoria N, Malde S, Nowers J, Taylor C, Kelleher C, Sahai A. Persistence with mirabegron therapy for overactive bladder: A real life experience. Neurourol Urodyn. 2017; 36: 404-08.	2.5-13
5.4-13	Wagg A, Franks B, Ramos B, Berner T. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. Can Urol Assoc J. 2015; 9: 343-50.	2.5-21
5.4-14	Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee. An epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. BJU Int. 2005; 96: 1314-18.	2.7.3-1