

* 2018年11月改訂(第2版)
2018年9月作成

日本標準商品分類番号
87259

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β₃アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療剤

ベオーバ[®]錠50mg

Beova[®] Tablets 50mg


(ビベグロン錠)

承認番号	23000AMX00813000
* 薬価収載	2018年11月
* 販売開始	2018年11月
国際誕生	2018年9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】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
 - 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。]
 - 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。]
- 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。
- 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。

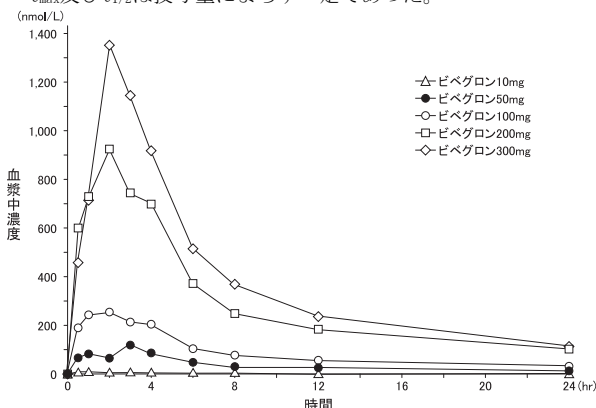


図1 空腹時単回投与したときの血漿中濃度推移

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} (μ mol·hr/L)	$t_{1/2}$ (hr)
10mg	6.57 (60.9)	1.00 (1.00-4.00)	0.212 (30.3)	60.5 (40.8)
50mg	134 (34.7)	3.00 (0.800-3.00)	1.92 (27.2)	64.0 (12.6)
100mg	360 (70.3)	2.50 (0.500-4.00)	3.89 (23.1)	58.9 (21.3)
200mg	1090 (40.3)	2.00 (0.500-4.00)	11.5 (16.2)	59.1 (16.7)
300mg	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} (μ mol·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、#: n=5、##: 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} (μ mol·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240mg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

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 変化量#, プラセボ群との比較##. Rows include プラセボ群, ビベグロン50mg群, ビベグロン100mg群.

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

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 変化量#, プラセボ群との比較##. Rows include プラセボ群, ビベグロン50mg群, ビベグロン100mg群.

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

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 変化量#, プラセボ群との比較##. Rows include プラセボ群, ビベグロン50mg群, ビベグロン100mg群.

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

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 8週時変化量#, 52週時変化量#. Rows include ビベグロン50mg維持例, ビベグロン100mg増量例.

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

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 8週時変化量#, 52週時変化量#. Rows include ビベグロン50mg維持例, ビベグロン100mg増量例.

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

Table with 5 columns: 投与群, 症例数, 投与前, 8週時変化量#, 52週時変化量#. Rows include ビベグロン50mg維持例, ビベグロン100mg増量例.

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：(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

分子式：C₂₆H₂₈N₄O₃

分子量：444.53

融点：206～210℃

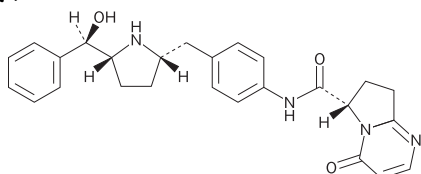
性状：白色～微黄白色又は灰白色の粉末である。

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：



【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【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)

【投与期間制限医薬品に関する情報】「*」

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付、一部改正)に基づき、2019年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。