2026年10月改訂(第11版)

日本標準商品分類番号
87259

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

**選択的$\beta_3$アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療剤**

**ビベグロン錠**

# ベオーバ®錠50mg

# Beova® Tablets 50mg

| | |
|---|---|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | １錠中にビベグロンとして50mg含有 |
| 一般名 | 和名：ビベグロン（ＪＡＮ）<br>洋名：Vibegron（ＪＡＮ） |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日　：2018年9月21日<br>薬価基準収載年月日　：2018年11月20日<br>販売開始年月日　：2018年11月27日 |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名 | 製造販売元　：杏林製薬株式会社<br>販売元　：キッセイ薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター<br>フリーダイヤル：0120-007-622<br>受付時間：土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40<br>医療関係者向けホームページ<br>https://med.kissei.co.jp/ |

本ＩＦは2026年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。

(01)14987051669123

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

## １．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## ２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

**３．ＩＦの利用にあたって**

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．5．臨床成績」や「ⅩⅡ．参考資料」、「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

**４．利用に際しての留意点**

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目　次


**Ⅰ. 概要に関する項目 ..... 1**

1．開発の経緯 ..... 1
2．製品の治療学的特性 ..... 1
3．製品の製剤学的特性 ..... 2
4．適正使用に関して周知すべき特性 ..... 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..... 2
(1)承認条件 ..... 2
(2)流通・使用上の制限事項 ..... 2
6．ＲＭＰの概要 ..... 2

**Ⅱ. 名称に関する項目 ..... 3**

1．販売名 ..... 3
(1)和名 ..... 3
(2)洋名 ..... 3
(3)名称の由来 ..... 3
2．一般名 ..... 3
(1)和名(命名法) ..... 3
(2)洋名(命名法) ..... 3
(3)ステム(stem) ..... 3
3．構造式又は示性式 ..... 3
4．分子式及び分子量 ..... 3
5．化学名(命名法)又は本質 ..... 3
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3

**Ⅲ. 有効成分に関する項目 ..... 4**

1．物理化学的性質 ..... 4
(1)外観・性状 ..... 4
(2)溶解性 ..... 4
(3)吸湿性 ..... 4
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点 ..... 4
(5)酸塩基解離定数 ..... 4
(6)分配係数 ..... 4
(7)その他の主な示性値 ..... 5
2．有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
3．有効成分の確認試験法、定量法 ..... 5

**Ⅳ. 製剤に関する項目 ..... 6**

1．剤形 ..... 6
(1)剤形の区別 ..... 6
(2)製剤の外観及び性状 ..... 6
(3)識別コード ..... 6
(4)製剤の物性 ..... 6
(5)その他 ..... 6
2．製剤の組成 ..... 6
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 ..... 6
(2)電解質等の濃度 ..... 6
(3)熱量 ..... 6
3．添付溶解液の組成及び容量 ..... 6
4．力価 ..... 7
5．混入する可能性のある夾雑物 ..... 7
6．製剤の各種条件下における安定性 ..... 7
7．調製法及び溶解後の安定性 ..... 7
8．他剤との配合変化(物理化学的変化) ..... 7
9．溶出性 ..... 8
10．容器・包装 ..... 8
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 ..... 8
(2)包装 ..... 8
(3)予備容量 ..... 8
(4)容器の材質 ..... 8
11．別途提供される資材類 ..... 8
12．その他 ..... 8

**Ⅴ. 治療に関する項目 ..... 9**

1．効能又は効果 ..... 9
2．効能又は効果に関連する注意 ..... 9
3．用法及び用量 ..... 10
(1)用法及び用量の解説 ..... 10
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 ..... 10
4．用法及び用量に関連する注意 ..... 10
5．臨床成績 ..... 11
(1)臨床データパッケージ ..... 11
(2)臨床薬理試験 ..... 13
(3)用量反応探索試験 ..... 14
(4)検証的試験 ..... 26
(5)患者・病態別試験 ..... 39
(6)治療的使用 ..... 40
(7)その他 ..... 40

**Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ..... 42**

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 42
2．薬理作用 ..... 42
(1)作用部位・作用機序 ..... 42
(2)薬効を裏付ける試験成績 ..... 42
(3)作用発現時間・持続時間 ..... 46

**Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ..... 47**

1．血中濃度の推移 ..... 47
(1)治療上有効な血中濃度 ..... 47
(2)臨床試験で確認された血中濃度 ..... 47
(3)中毒域 ..... 48
(4)食事・併用薬の影響 ..... 49
2．薬物速度論的パラメータ ..... 50
(1)解析方法 ..... 50
(2)吸収速度定数 ..... 50
(3)消失速度定数 ..... 50
(4)クリアランス ..... 50
(5)分布容積 ..... 50
(6)その他 ..... 50
3．母集団(ポピュレーション)解析 ..... 50
(1)解析方法 ..... 50
(2)パラメータ変動要因 ..... 50
4．吸収 ..... 50
5．分布 ..... 50
(1)血液−脳関門通過性 ..... 50
(2)血液−胎盤関門通過性 ..... 50
(3)乳汁への移行性 ..... 51
(4)髄液への移行性 ..... 51

(5)その他の組織への移行性 .....51
(6)血漿蛋白結合率.....51
6．代謝.....51
(1)代謝部位及び代謝経路.....51
(2)代謝に関与する酵素(ＣＹＰ等)の分子種、寄与率.....52
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....52
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....52
7．排泄.....53
8．トランスポーターに関する情報 .....53
9．透析等による除去率 .....53
10. 特定の背景を有する患者.....54
11. その他.....55

**Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....56**

1．警告内容とその理由 .....56
2．禁忌内容とその理由 .....56
3．効能又は効果に関連する注意とその理由.56
4．用法及び用量に関連する注意とその理由.56
5．重要な基本的注意とその理由 .....56
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ....56
(1)合併症・既往歴等のある患者.....56
(2)腎機能障害患者.....56
(3)肝機能障害患者.....57
(4)生殖能を有する者 .....57
(5)妊婦.....57
(6)授乳婦 .....57
(7)小児等 .....57
(8)高齢者 .....58
7．相互作用 .....58
(1)併用禁忌とその理由 .....58
(2)併用注意とその理由 .....58
8．副作用 .....59
(1)重大な副作用と初期症状 .....59
(2)その他の副作用.....59
9．臨床検査結果に及ぼす影響 .....63
10. 過量投与 .....63
11. 適用上の注意 .....63
12. その他の注意.....63
(1)臨床使用に基づく情報.....63
(2)非臨床試験に基づく情報 .....63

**Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 .....64**

1．薬理試験 .....64
(1)薬効薬理試験 .....64
(2)安全性薬理試験..... 64
(3)その他の薬理試験 ..... 65
2．毒性試験..... 65
(1)単回投与毒性試験 ..... 65
(2)反復投与毒性試験 ..... 65
(3)遺伝毒性試験 ..... 65
(4)がん原性試験 ..... 66
(5)生殖発生毒性試験 ..... 66
(6)局所刺激性試験..... 67
(7)その他の特殊毒性 ..... 67

**Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ..... 68**

1．規制区分..... 68
2．有効期間..... 68
3．包装状態での貯法 ..... 68
4．取扱い上の注意..... 68
5．患者向け資材 ..... 68
6．同一成分・同効薬 ..... 68
7．国際誕生年月日 ..... 68
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..... 69
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ..... 69
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ..... 69
11. 再審査期間..... 69
12. 投薬期間制限に関する情報 ..... 69
13. 各種コード..... 69
14. 保険給付上の注意..... 69

**ⅩⅠ. 文献 ..... 70**

1．引用文献..... 70
2．その他の参考文献 ..... 70

**ⅩⅡ. 参考資料..... 71**

1．主な外国での発売状況..... 71
2．海外における臨床支援情報..... 72

**ⅩⅢ. 備考..... 74**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報..... 74
(1)粉砕..... 74
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性..... 74
2．その他の関連資料 ..... 75

# 略　語　集

なし（個別に各項目において解説する。）

# Ⅰ. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ベオーバ®(一般名：ビベグロン)は、Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc. (以下、メルク社)によって創製されたピロリジン骨格を有する選択的 $\beta_3$アドレナリン受容体作動薬である。
本剤は$\beta_3$アドレナリン受容体を選択的に刺激し、非臨床試験において膀胱平滑筋弛緩作用により膀胱容量を増大させることが示唆された。
メルク社によって、日本国内及び海外で後期第Ⅱ相試験までの臨床開発が進められ、その後、杏林製薬株式会社により国内で第Ⅲ相試験が開始され、2016 年 3 月より杏林製薬株式会社とキッセイ薬品工業株式会社による共同開発が進められた。
これらの国内及び海外臨床試験結果より 2017 年 9 月に承認申請を行い、2018 年 9 月に「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」を効能又は効果として承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) $\beta_3$アドレナリン受容体に対し選択的に作用し膀胱平滑筋を弛緩させ(*in vitro*)、膀胱容量を増大させた(カニクイザル)。
(「Ⅵ. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2) 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁に対し、1 日 1 回投与で有効性を示した。
(「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照)

(3) 国内第Ⅲ相臨床試験※1において、QOL の指標となったキング健康調査票のすべての項目※2を改善した。
※1：国内第Ⅲ相比較試験（T301 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（T302 試験）
※2：全般的健康感、生活への影響、仕事・家事の制限、身体的活動の制限、社会的活動の制限、個人的な人間関係、心の問題、睡眠・活力及び重症度
(「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照)

(4) 52 週投与まで尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁に対する有効性は維持された。
(「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照)

(5) 重大な副作用として尿閉が報告されている。主な副作用は、口内乾燥、便秘、尿路感染（膀胱炎 等)、残尿量増加が報告されている。
(「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」及び「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照)

**4. 効能又は効果**
**過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁**

**5. 効能又は効果に関連する注意**
5.1 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。
5.2 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。

**6. 用法及び用量**
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。

## ３．製品の製剤学的特性

淡緑色の即放性のフィルムコーティング錠である。
（「Ⅳ．1．(1)剤形の区別及び(2)製剤の外観及び性状」の項参照）

## ４．適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|---|---|---|
| ＲＭＰ | 有 | （「Ⅰ．6．ＲＭＰの概要」の項参照） |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 有 | ・医療従事者向け資材：（ベオーバ®を適正にご使用いただくために）（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照） |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

（2026 年 10 月 27 日時点）

## ５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。
（「Ⅰ．6．ＲＭＰの概要」の項参照）

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## ６．ＲＭＰの概要

提出年月：2026 年 3 月 4 日

| 安全性検討事項 | | |
|---|---|---|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 尿閉 | なし | なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画の概要 |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動<br>なし |
| 有効性に関する調査･試験の計画の概要 |
| なし |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画の概要 |
|---|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動<br>・医療従事者向け資材（ベオーバ®を適正にご使用いただくために）の作成と提供 |

（2026 年 10 月 27 日時点）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# Ⅱ. 名称に関する項目

## １. 販売名

### (1)和名

ベオーバ®錠 50mg

### (2)洋名

Beova® Tablets 50mg

### (3)名称の由来

Beta 3 agonist for the patient with Overactive bladder

## ２. 一般名

### (1)和名(命名法)

ビベグロン（ＪＡＮ）

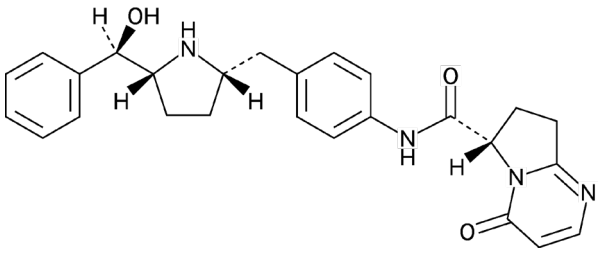
### (2)洋名(命名法)

Vibegron（ＪＡＮ)、vibegron（ＩＮＮ）

### (3)ステム(stem)

$\beta_3$アドレナリン受容体作動：-begron

## ３. 構造式又は示性式




## ４. 分子式及び分子量

分子式：$C_{26}H_{28}N_4O_3$

分子量：444.53

## ５. 化学名(命名法)又は本質

(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（ＩＵＰＡＣ）

## ６. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社又は研究所コード：KRP-114V、MK-4618

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

本品は白色～微黄白色又は灰白色の粉末である。
人によっては、苦みを感じる。

### (2) 溶解性

#### 1) 各種溶媒における溶解度

表　ビベグロンの各種溶媒に対する溶解性

| 溶媒 | 溶解度(mg/mL) | 溶質 1g を溶かすのに要する溶媒量(mL) | 日本薬局方の溶解度表記 |
|---|---|---|---|
| 0.1mol/L 塩酸 | 43.3 | 23 | やや溶けやすい |
| メタノール | 15.2 | 66 | やや溶けにくい |
| エタノール(99.5) | 3.70 | 270 | 溶けにくい |
| 2-プロパノール | 1.11 | 901 | 溶けにくい |
| アセトニトリル | 1.03 | 971 | 溶けにくい |
| 1-オクタノール | 0.637 | 1570 | 極めて溶けにくい |
| 0.2mol/L 水酸化ナトリウム | 0.151 | 6623 | 極めて溶けにくい |
| 水 | 0.0889 | 11249 | ほとんど溶けない |

(n=3)(25±2℃)

#### 2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

表　ビベグロンの各種 pH の McIlvaine 緩衝液に対する溶解性

| pH (McIlvaine 緩衝液) | 溶解度(mg/mL) |
|---|---|
| 3.0 | 37.2 |
| 4.0 | 30.0 |
| 5.0 | 29.5 |
| 6.0 | 19.4 |
| 7.0 | 5.21 |
| 8.0 | 0.597 |

(n=3)(25±2℃)

### (3) 吸湿性

ビベグロンを 25±2℃/75±5%RH に 7 日間保存した際の質量増加は 0.10%で、吸湿性は認められなかった。

### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：206～210℃

### (5) 酸塩基解離定数

解離定数 (pKa)：8.9

### (6) 分配係数

分配比

| 有機溶媒相 | 水相 | 分配比 |
|---|---|---|
| 1-オクタノール | pH 7.0 の McIlvaine 緩衝液 | 0.550 |

(25±2℃)

### (7) その他の主な示性値

旋光度

ビベグロンをメタノールに溶かし、20℃、層長 100mm で旋光度を測定したところ、α が−1.0050 であり比旋光度が−100.7° であった。

## 2．有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | | 25℃ | 60%RH | 暗所 | 二重の低密度ポリエチレン袋＋ファイバードラム | 24 箇月 | 規格内 |
| 加速試験 | | 40℃ | 75%RH | 暗所 | 二重の低密度ポリエチレン袋＋ファイバードラム | 6 箇月 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 温度 | 60℃ | 成り行き | 暗所 | 褐色ガラス瓶（密栓） | 3 箇月 | 規格内 |
| | 湿度 | 30℃ | 75%RH | 暗所 | シャーレ開放 | 3 箇月 | 規格内 |
| | 光 | 25℃ | 60%RH | 光源：オプション 1(D65) 約 2000 lx･hr | 曝光：ガラスシャーレに試料を入れ、ラップで覆い、小穴を空けて保存 | 総照度として 120 万 lx･hr 総近紫外放射エネルギー：344W･h/m$^2$ | 類縁物質が増加し、規格外。その他の項目は規格内 |
| | | | | | 遮光：ガラスシャーレに試料を入れ、ラップで覆い、小穴を空けて、更にアルミ箔で覆い保存 | 総照度として 120 万 lx･hr 総近紫外放射エネルギー：344W･h/m$^2$ | 規格内 |

試験項目：性状、確認試験（赤外吸収スペクトル等）、融点、純度試験（類縁物質、光学異性体）、水分、定量法 等

## 3．有効成分の確認試験法、定量法

**1) 確認試験法**

日局　赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法による

**2) 定量法**

日局　液体クロマトグラフィーによる

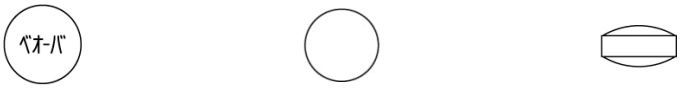
# Ⅳ. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 剤形の区別

即放性のフィルムコーティング錠である。
識別性向上のため、淡緑色とした。

### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | ベオーバ®錠 50mg |
|---|---|
| 色調 | 淡緑色 |
| 外　形 | <br>直径：約 6.5mm　厚さ：約 3.5mm<br>質量：約 105mg |

### (3) 識別コード

該当しない

### (4) 製剤の物性

質量偏差試験：日局の判定基準に適合した。

### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

| 販売名 | ベオーバ®錠 50mg |
|---|---|
| 有効成分 | 1 錠中<br>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、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、青色 2 号アルミニウムレーキ、カルナウバロウ |

### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

### (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、原薬由来の合成不純物及び分解生成物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

**表　ベオーバ®錠 50mg 安定性試験の結果まとめ**

| 試験 | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | | 25℃、60%RH | 乾燥剤入り アルミラミネート袋入り PTP 包装 紙箱入り | 18 箇月 (継続中) | 規格内※ |
| | | | アルミラミネート袋入り PTP 包装 紙箱入り | 36 箇月 | 規格内 |
| | | | 無包装# | 6 箇月 | 規格内 |
| 加速試験 | | 40℃、75%RH | 乾燥剤入り アルミラミネート袋入り PTP 包装 紙箱入り | 6 箇月 | 規格内 |
| | | | アルミラミネート袋入り PTP 包装 紙箱入り | 6 箇月 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 温度 | 50℃、湿度：成り行き | アルミラミネート袋入り PTP 包装 紙箱入り | 3 箇月 | 規格内 |
| | 湿度 | 30℃、75%RH | 無包装## | 3 箇月 | 規格内 |
| | | | PTP 包装 | 3 箇月 | 規格内 |
| | 光 | 25℃、60%RH 光源：オプション 1(D65) 約 2000 lx | 無包装## | 総照度 120 万 lx･hr 総近紫外放射エネルギー 321W･h/m$^2$ | 規格内 |
| | | | PTP 包装 | | |
| | | | アルミラミネート袋入り PTP 包装 | | |

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法等
#：ガラスシャーレに重ならないように錠剤を並べ、アルミ箔で覆い、保存した。
##：ガラスシャーレに重ならないように錠剤を入れ、ラップ（ポリ塩化ビニリデンフィルム）で覆い、小穴を空けて保存した。
※：確認試験については、開始時のみ測定

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

## ９．溶出性

日局　溶出試験法　パドル法による

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

100 錠［10 錠(PTP)×10、乾燥剤入り］
140 錠［14 錠(PTP)×10、乾燥剤入り］

〈旧包装形態：乾燥剤なし〉
100 錠［10 錠(PTP)×10］
140 錠［14 錠(PTP)×10］
注：2026 年 2 月以前出荷製品

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP シート：ポリプロピレンフィルム（ポリプロピレン(CPP)）＋アルミニウム箔（アルミニウム）
アルミラミネート袋：アルミラミネートフィルム（ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン／アルミニウム／ポリエチレン）
乾燥剤：塩化カルシウム／パルプ

〈旧包装形態：乾燥剤なし〉
PTP シート：ポリプロピレンフィルム（ポリプロピレン(CPP)）＋アルミニウム箔（アルミニウム）
アルミラミネート袋：アルミラミネートフィルム（ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン／アルミニウム／ポリエチレン）

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

# Ⅴ. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

**4. 効能又は効果**
**過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁**

［解説］

過活動膀胱は「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 つの症状が過活動膀胱の構成要素とされている[参1)]。

過活動膀胱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$\beta_3$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又は効果は「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、過活動膀胱の定義及び過活動膀胱を構成する症状、並びに後期第Ⅱ相国際共同試験（008 試験）、国内第Ⅲ相比較試験（T301 試験）及び国内長期投与試験（T302 試験）の臨床試験成績を考慮した上で、既存の過活動膀胱治療薬の添付文書に記載されている効能又は効果と同様に、本剤の効能又は効果を「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。

（「Ⅴ. 5. (4)検証的試験」の項参照）

## 2. 効能又は効果に関連する注意

**5. 効能又は効果に関連する注意**

5.1 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。

［解説］

過活動膀胱の診断においては、症状の確認とともに、過活動膀胱と類似の症状を有する疾患（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）を鑑別し、除外することが重要となる。本剤を投与する際には、過活動膀胱と類似した症状を有する疾患の可能性を考慮しながら、問診や尿検査等を行うこと。また、問診や尿検査等で除外すべき疾患が疑われた場合には、必要に応じて専門的検査の実施も考慮すること。

過活動膀胱と鑑別すべき主たる疾患[参1)]

悪性腫瘍（膀胱癌、前立腺癌、その他の骨盤内腫瘍）、尿路結石（膀胱結石、尿道結石、下部尿路間結石）、下部尿路の炎症性疾患（細菌性膀胱炎、前立腺炎、尿道炎、間質性膀胱炎）、子宮内膜症などの膀胱周囲の異常、多尿、心因性頻尿、薬剤の副作用など

5.2 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。

［解説］

前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を合併する患者では、他の過活動膀胱治療薬と同様に尿閉、排尿困難などの症状が悪化する可能性が考えられる。投与に際しては関連するガイドライン等の記載も参照の上、本剤による過活動膀胱の治療に先立ち、下部尿路閉塞疾患の治療を優先させること。

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
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。

[解説]

食事の規定をしないで実施した後期第Ⅱ相国際共同試験（008 試験）における本剤の有効性及び安全性において「食前に投与された患者」と「食後に投与された患者」で明らかな差異は認められていない。

しかし、日本では、食後投与である薬が多いことから、食後投与のほうが患者の利便性に貢献できると考え、食後投与として第Ⅲ相臨床試験を実施した(T301 試験)。その結果、本剤の有効性が検証され、安全性も臨床上許容可能であったことから、用法を食後投与とした。

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の消失半減期が約 70 時間であったことから、本剤の用法は 1 日 1 回の経口投与が適切と考え、後期第Ⅱ相国際共同試験（008 試験)、国内第Ⅲ相比較試験（T301 試験）及び国内長期投与試験（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 50mg 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（cLDA 法、$p<0.05$)。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（cLDA 法、$p<0.05$)。また、50mg 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。更に、T302 試験で、排尿パラメータ及び QOL スコアの評価で 50mg 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。

一方、安全性について、008 及び T301 試験で本剤 50mg 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 50mg 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 50mg とすることが適切であると考え、本剤の用法及び用量は、「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。」とした。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## 5. 臨床成績

### (1)臨床データパッケージ

| 試験の相 | 試験内容 | 試験番号<br>(実施地域) | 試験デザイン | 対象<br>割付被験者数 | 評価資料/<br>参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | 最終製剤を用いた<br>食事の影響の検討 | T101<br>(国内) | 非盲検<br>無作為化<br>クロスオーバー | 日本人 健康成人:8 例 | 評価 |
| | 生物学的同等性試験 | 006<br>(海外) | 非盲検<br>無作為化<br>クロスオーバー | 外国人 健康成人:22 例 | 参考 |
| | 生物学的同等性試験 | 018<br>(海外) | 非盲検<br>無作為化<br>クロスオーバー | 外国人 健康成人:20 例 | 参考 |
| | 単回投与 | 001<br>(海外) | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>複数投与期交互<br>連続単一投与期<br>用量漸増 | 外国人 健康成人<br>Part 1:16 例<br>Part 2:16 例<br>Part 3:16 例 | 参考 |
| | 反復投与 | 002<br>(海外) | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>用量漸増 | 外国人 健康成人<br>Part 1:32 例<br>Part 2:17 例<br>Part 3:28 例<br>Part 4:24 例<br>Part 5:16 例<br>Part 6:12 例 | 参考 |
| | 単回投与 | 003<br>(海外) | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>用量漸増 | 日本人 健康成人:19 例 | 評価 |
| | 反復投与 | 009<br>(国内、海外) | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>用量漸増 | 日本人 健康成人<br>Part 1:24 例<br>Part 2:16 例 | 評価 |
| | マスバランス試験 | 011<br>(海外) | 非盲検 | 外国人 健康成人:6 例 | 参考 |
| | 肝機能障害者 | 013<br>(海外) | 非盲検 | 外国人<br>健康成人:8 例<br>肝機能障害者:8 例 | 参考 |
| | 腎機能障害者 | 014<br>(海外) | 非盲検 | 外国人<br>健康成人:8 例<br>腎機能障害者:24 例 | 参考 |

## Ⅴ. 治療に関する項目

| 試験の相 | 試験内容 | 試験番号<br>(実施地域) | 試験デザイン | 対象<br>割付被験者数 | 評価資料/<br>参考資料 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅰ相 | 薬物相互作用試験<br>(トルテロジン併用) | 007<br>(海外) | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>クロスオーバー | 外国人 健康成人:50 例 | 参考 |
| | 薬物相互作用試験<br>(メトプロロール、<br>アムロジピン併用) | 010<br>(海外) | 一部盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>クロスオーバー | 外国人 健康成人:26 例 | 参考 |
| | 薬物相互作用試験<br>(ケトコナゾール、<br>ジルチアゼム併用) | 015<br>(海外) | 非盲検<br>無作為化<br>投与順固定 | 外国人 健康成人:22 例 | 参考 |
| | 薬物相互作用試験<br>(経口避妊薬併用) | 022<br>(海外) | 非盲検<br>投与順固定 | 外国人 健康成人:18 例 | 参考 |
| | 薬物相互作用試験<br>(ジゴキシン併用) | 024<br>(海外) | 非盲検<br>投与順固定 | 外国人 健康成人:18 例 | 参考 |
| | 臨床薬力学試験<br>(QT/QTc 評価試験) | 012<br>(海外) | 二重盲検<br>無作為化<br>(陽性対照は非盲検)<br>プラセボ対照<br>陽性対照<br>クロスオーバー | 外国人 健康成人:52 例 | 評価 |
| 第Ⅱb 相 | 後期第Ⅱ相国際共同試験 | 008<br>(米国、日本、ドイツなど 18 ヵ国) | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>実薬対照<br>並行群間 | 過活動膀胱患者<br>ベース試験:1395 例<br>(日本人:288 例、<br>外国人:1107 例)<br>延長長期試験:845 例<br>(日本人:71 例、<br>外国人:774 例) | 評価 |
| 第Ⅲ相 | 国内第Ⅲ相比較試験 | T301<br>(国内) | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>並行群間 | 日本人 過活動膀胱患者:<br>1232 例 | 評価 |
| | 国内長期投与試験 | T302<br>(国内) | 非盲検<br>非対照 | 日本人 過活動膀胱患者:<br>169 例 | 評価 |

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 単回投与試験

#### ①単回投与試験

健康成人男性 19 例にビベグロン（カプセル）を 10、50、100、200、300mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与（50mg のみ空腹時及び食後投与）したとき、19 例中 7 例 9 件の有害事象が報告された（プラセボ投与（空腹時）1 例、ビベグロン 10mg 投与 1 例、50mg 投与（空腹時）3 例、200mg 投与 1 例及び 300mg 投与 1 例）。2 例以上で認められた有害事象は、頭痛 2 例（ビベグロン 50mg 投与（空腹時）2 例）、上気道感染 2 例（ビベグロン 10mg 投与 1 例及び 50mg 投与（空腹時）1 例）及び起立性低血圧 2 例（プラセボ投与（空腹時）1 例及びビベグロン 200mg 投与 1 例）であった。本試験では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。（003 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

#### ②最終製剤を用いた食事の影響の検討

健康成人男性 8 例にビベグロン錠 50mg を空腹時に単回経口投与したとき、下痢が 1 例 1 件報告されたが、ビベグロンとの因果関係は関連なしと判断された。食後投与時では有害事象の発現は報告されなかった。本試験では、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。（T101 試験）

（「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

### 2) 反復投与試験

健康若年男性 24 例及び健康高齢男女 16 例にビベグロン（カプセル）を 50、100、200mg 又はプラセボを 14 日間反復経口投与したとき、ビベグロン 50mg 群 6 例中 3 例、100mg 群 18 例中 9 例（若年男性 6 例中 3 例、高齢男女 12 例中 6 例）、200mg 群 6 例中 5 例に有害事象が報告された。最も多かった有害事象は起立性頻脈症候群［13.3%（4/30 例）、いずれも 200mg 群］であり、うち 3 例はビベグロンとの因果関係が否定できないと判断された。本試験では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。（009 試験）

（「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

### 3) QT/$QT_C$ 評価試験

健康成人男女（外国人）52 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照、陽性対照（モキシフロキサシンは非盲検下）、4 群 4 期クロスオーバー試験において、ビベグロン（錠）として 200mg 注)、400mg 注)、プラセボ又はモキシフロキサシン 400mg を空腹時単回経口投与時の QT/QTc 延長を QTcF（Fridericia 法による心拍数補正 QT）を用いて評価した。

ビベグロン 200mg 投与及び 400mg 投与による QTcF のベースラインからの変化量に対するプラセボ投与との差は、共に投与後 1 時間で最大となった。また、ビベグロン 200mg 注)及び 400mg 注)投与のすべての時点で、差の最小二乗平均の 90%信頼区間上限はすべて 10msec 未満であり、QT 間隔に及ぼす影響は認められなかった。

表　QT 間隔のベースラインからの変化量(プラセボとの差)

| 薬剤 | 例数 | 投与後経過時間＃(hr) | ΔΔQTcF 最小二乗平均(msec) | 90%信頼区間(msec) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 下限 | 上限 |
| ビベグロン 200mg | 50 | 1 | 4.98 | 3.07 | 6.88 |
| ビベグロン 400mg | 52 | 1 | 4.60 | 2.71 | 4.68 |
| モキシフロキサシン 400mg | 49 | 2 | 11.16 | 9.24 | 13.07 |

＃：評価時点の中で両側 90%信頼区間の上限が最も大きな値を示した時点

ΔΔQTcF：各測定時点での各投与群の最小二乗平均－同測定時点でのプラセボ投与群の最小二乗平均

副作用発現率は、安全性解析対象例 52 例中、ビベグロン 200mg 群 8.0%（4/50 例）、ビベグロン 400mg 群 7.7%（4/52 例）、モキシフロキサシン 400mg 群 0%（0/51 例）、プラセボ群 2.0%（1/51 例）であった。主な副作用は、ビベグロン 200mg 群では鼓腸及び潮紅各 2 例（4.0%）、悪心、味覚異常、頭痛各 1 例（2.0%）、ビベグロン 400mg 群では悪心及び潮紅各 2 例（3.8%）、プラセボ群では頭痛 1 例（2.0%）であった。
本試験においては死亡及び重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。ビベグロン 200mg 及び 400mg 投与並びにプラセボ投与では有害事象発現による試験中止の報告はなかった。ビベグロン 200mg 及び 400mg 投与により、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図結果で臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった。(012 試験)

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

#### 4)収縮期血圧に対する影響

本態性又は特発性高血圧を有する成人男性及び女性患者（外国人）26 例を対象にビベグロン 100mg とメトプロロール（β 遮断薬）又はアムロジピン（血管拡張薬）を 1 日 1 回 7 日間反復経口併用投与したときの忍容性は良好であった。
ビベグロン 100mg とメトプロロール又はアムロジピンとの併用投与により、収縮期血圧に臨床的に意味のある変化はもたらさなかった。(010 試験)

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

### (3)用量反応探索試験

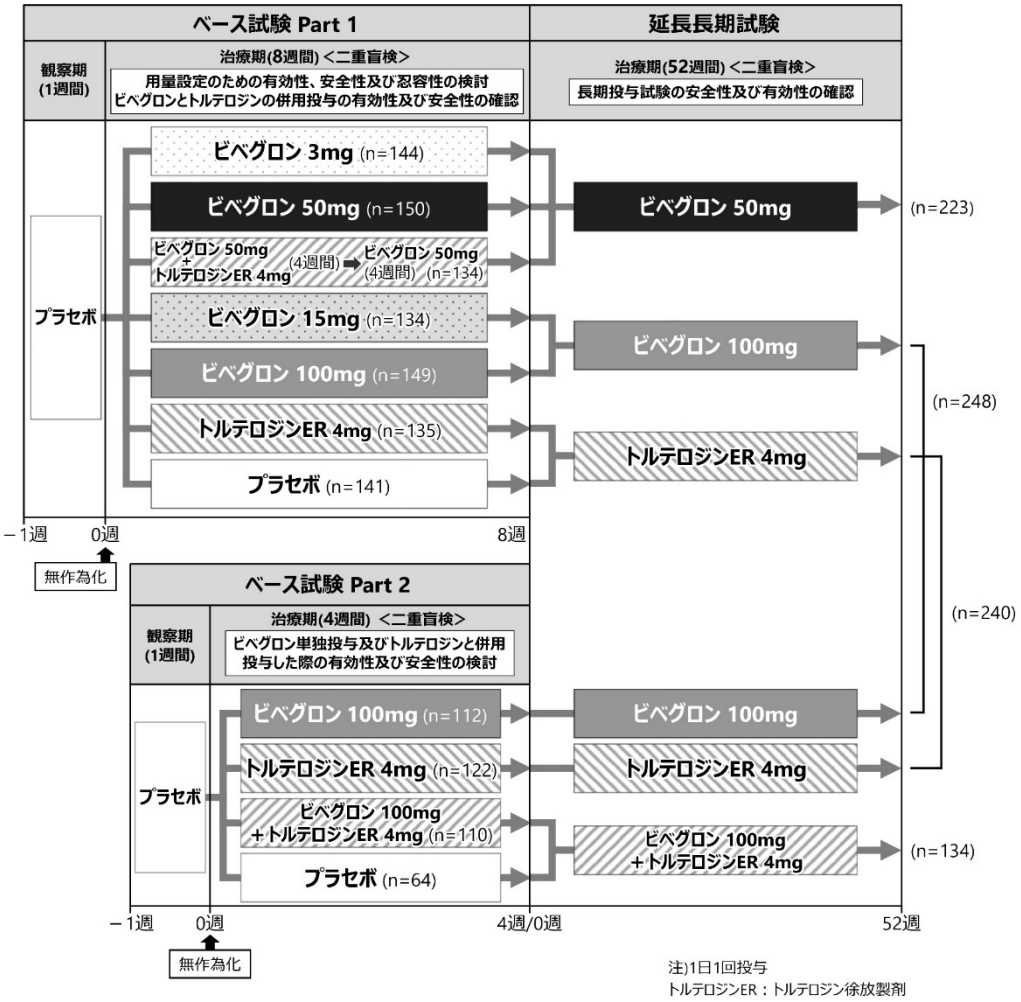
#### 後期第Ⅱ相国際共同試験（008 試験）

過活動膀胱患者に対し、ビベグロン投与はプラセボ投与と比較して、投与 8 週後の 1 日平均排尿回数を用量依存的に減少させた。
ビベグロン投与はプラセボ投与と比較して、1 日平均切迫性尿失禁回数、1 日平均尿失禁回数及び 1 日平均尿意切迫感回数をいずれも改善した。

## Ⅴ. 治療に関する項目

| | |
|---|---|
| 主要目的 | ベース試験<br>・ビベグロン 8 週間投与後の 1 日平均排尿回数がプラセボと比較して用量依存的に減少するかどうか検討する。<br>・ビベグロン単独投与時又はトルテロジン ER との併用投与時の安全性及び忍容性を評価する。<br>延長長期試験<br>・ビベグロン投与による長期安全性及び忍容性をトルテロジン ER と比較する。<br>・ビベグロン及びトルテロジン ER 併用投与時の長期安全性プロファイルをビベグロン単独投与時又はトルテロジン ER 単独投与時と比較する。 |
| 試験デザイン | 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、並行群間比較試験（ベース試験）、並びにこれに続く延長長期試験 |
| 対象 | 過活動膀胱患者（外国人、日本人）、ベース試験：1395 例、延長長期試験：845 例<br>実施施設数：181 医療機関（米国 66、オーストラリア 2、オーストリア 2、カナダ 4、デンマーク 5、ドイツ 13、イタリア 4、日本 31、韓国 4、メキシコ 2、ニュージーランド 4、ノルウェー8、ペルー5、ポーランド 6、ロシア 4、南アフリカ 8、スウェーデン 6、英国 7） |
| 主な登録基準 | ベース試験<br>18 歳以上 75 歳以下であり、同意取得時から少なくとも 3 箇月前より過活動膀胱（OAB）と診断されている患者（ただし、男性患者の組入れ上限を 10%とした）<br>観察期開始時及び治療期開始時において、OAB wet 又は OAB dry のいずれかの基準を満たす<br>OAB wet：<br>・1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上<br>・1 日あたりの平均切迫性尿失禁回数が 1 回以上<br>・切迫性尿失禁の総回数が腹圧性尿失禁の総回数を上回る<br>OAB dry：<br>・1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上<br>・1 日あたりの平均尿意切迫感が 3 回以上<br>・1 日あたりの平均切迫性尿失禁回数が 1 回未満<br>・切迫性尿失禁の総回数が腹圧性尿失禁の総回数を上回る<br>ただし、OAB dry 患者の組入れ上限を 20%とした。<br><br>延長長期試験<br>ベース試験 Part 1 又は Part 2 を完了した患者 |
| 主な除外基準 | ・治験責任医師等により、尿意切迫感、頻尿又は尿失禁に関与している可能性がある病変（尿路結石、間質性膀胱炎、尿路上皮腫瘍、前立腺炎、治験責任医師等により臨床的に意義があると判断された前立腺肥大又は排尿障害等）を有すると判断された患者<br>・下部尿路及び神経支配に影響を及ぼす損傷、手術、又は神経変性疾患（多発性硬化症等）の既往を有する患者<br>・過去 6 箇月以内に腹圧性尿失禁又は骨盤臓器脱の手術の既往を有する患者<br>・既往歴、臨床症状、又は臨床検査結果から、尿路感染症を罹患している又は年に 6 回以上再発していることが確認された患者<br>・以下に挙げる薬剤の服薬をスクリーニング期用排尿日誌の記載開始前 2 週間までに中止し、治験期間中は服薬しないことに同意しない患者<br>（抗コリン作用を有する薬剤、平滑筋弛緩剤、腹圧性尿失禁治療の目的で使用される $\beta_2$アドレナリン受容体作動薬、合成抗利尿ホルモン、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、$\beta_3$アドレナリン受容体作動薬）<br>・スクリーニング開始前 8 週間以内に以下の薬物治療を開始した患者、又は治験期間中に治療を開始若しくは変更する予定がある患者<br>（三環系抗うつ薬又はその組合せ、セロトニン及び／又はノルエピネフリン再取り込み阻害薬、α アドレナリン受容体作動薬、全身性又は局所性のホルモン補充療法、吸入抗コリン薬、OAB の症状改善又は排尿障害の治療のために使用される漢方薬）<br>・利尿薬を服用している患者<br>・前立腺肥大の治療のために 5α-還元酵素阻害薬又は漢方薬を現在服用している、若しくは過去 6 箇月以内に服薬した患者<br>・全身性の $\beta_2$アドレナリン作動薬を使用している患者 |

（008 試験）

| | |
|---|---|
| 試験方法 |  |
| 評価項目 | 〈有効性〉<br>主要評価項目：<br>ベース試験<br>・8 週時の 1 日平均排尿回数のベースライン（0 週）からの変化量（Part 1）<br><br>副次的評価項目：<br>ベース試験<br>・4 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量（Part 2）<br>・8 週時（Part 1）及び 4 週時（Part 2）の 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量<br>・8 週時（Part 1）及び 4 週時（Part 2）の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量<br>・8 週時（Part 1）及び 4 週時（Part 2）の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量<br>1 日平均切迫性尿失禁回数及び 1 日平均尿失禁回数の解析はすべて OAB wet 患者についてのみ実施した。<br>延長長期試験<br>・52 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量<br>・52 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量<br>・52 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量<br>・52 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量<br><br>〈安全性〉<br>有害事象、臨床検査値、バイタルサインのベースラインからの変化量 |

（008 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

〈有効性〉

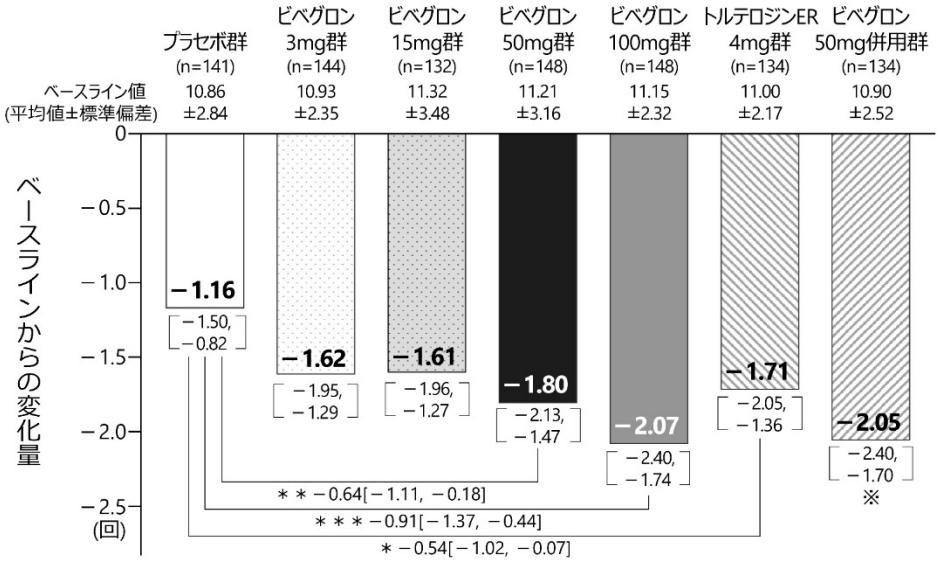
ベース試験

主要評価項目：

Part 1

・8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量

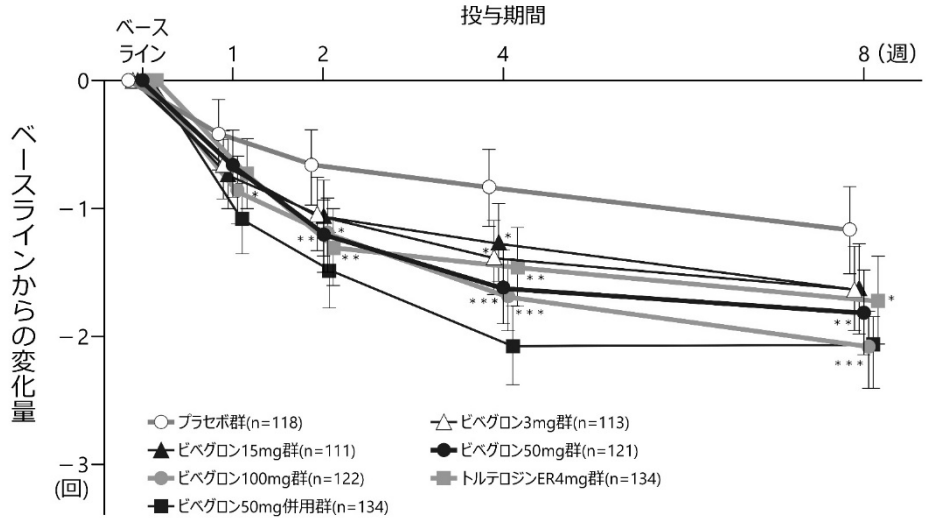
50、100mg 及びトルテロジン群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
※:検定対象外

**図　8 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量**

・1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量の推移（参考）




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
※:ビベグロン 50mg 併用群は検定対象外

**図　1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量の推移**

（008 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

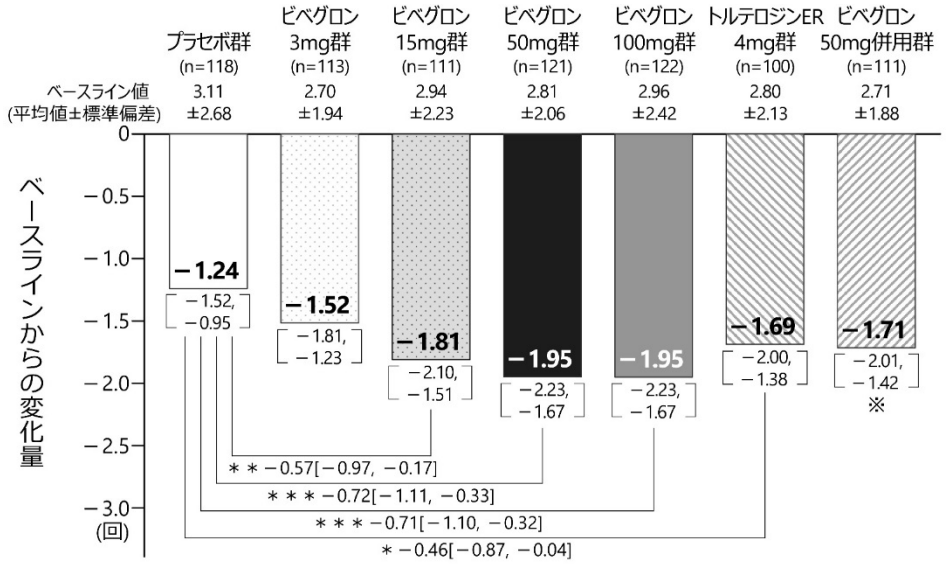
結果

副次的評価項目：

Part 1

・8 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量

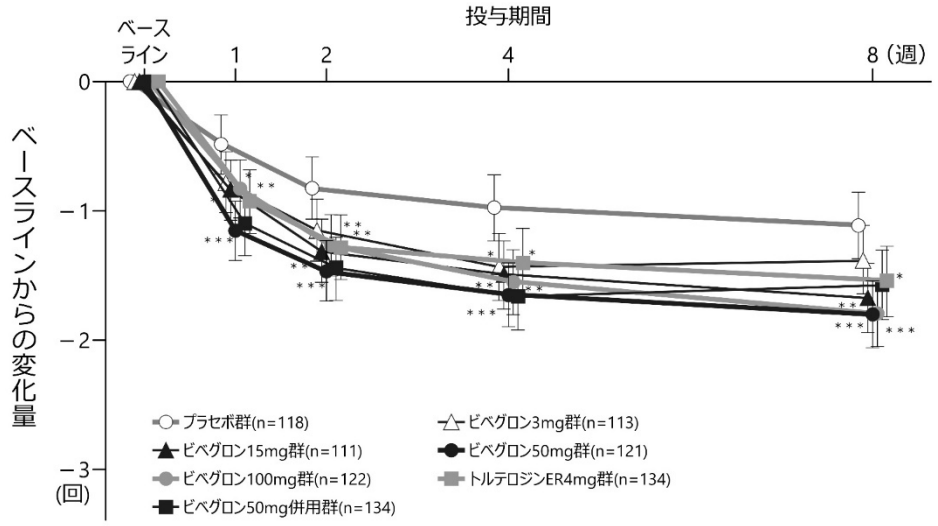
15、50、100mg 及びトルテロジン群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群(cLDA 法)
最小二乗平均±(95%信頼区間)
※:検定対象外
OAB wet 患者のみ

**図　8 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量**

・1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量の推移（参考）




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
※:ビベグロン 50mg 併用群は検定対象外
OAB wet 患者のみ

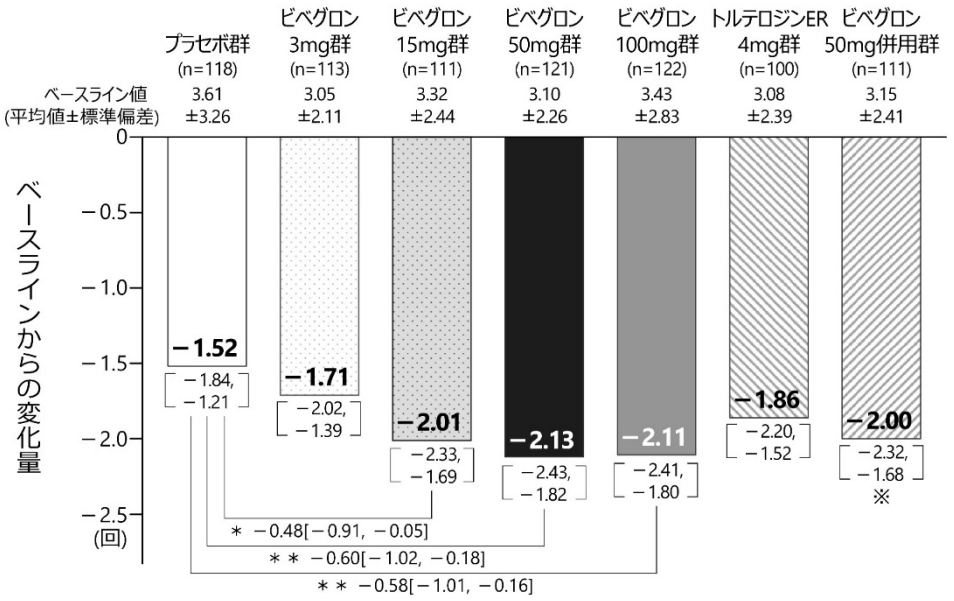
**図　1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量の推移**

（008 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

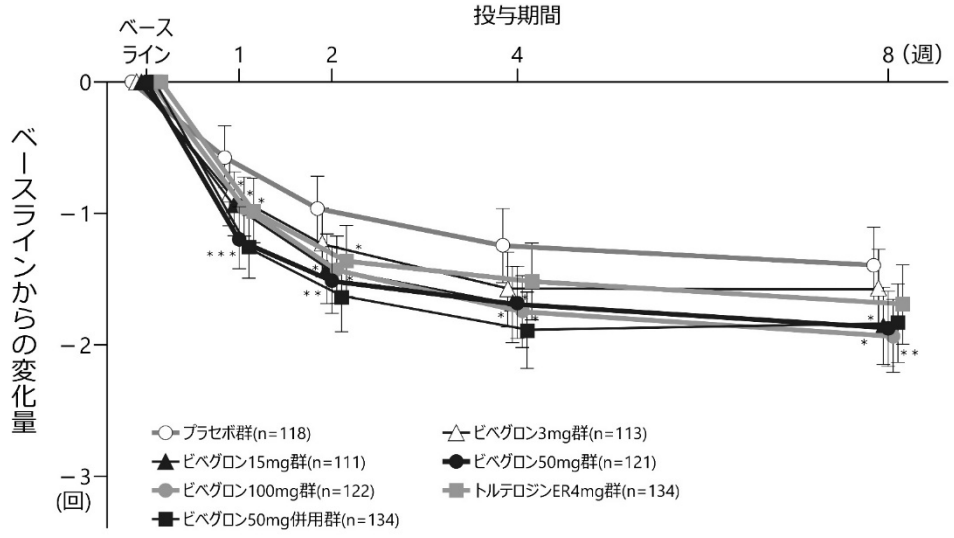
・8 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量
15、50 及び 100mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
※:検定対象外
OAB wet 患者のみ

**図　8 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量**

・1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量の推移（参考）




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
※:ビベグロン 50mg 併用群は検定対象外
OAB wet 患者のみ

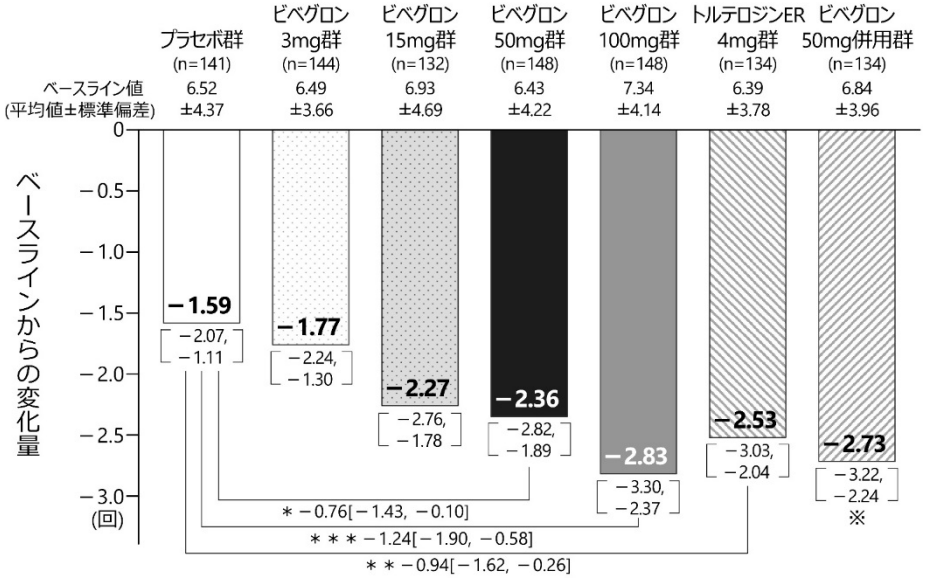
**図　1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量の推移**

（008 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

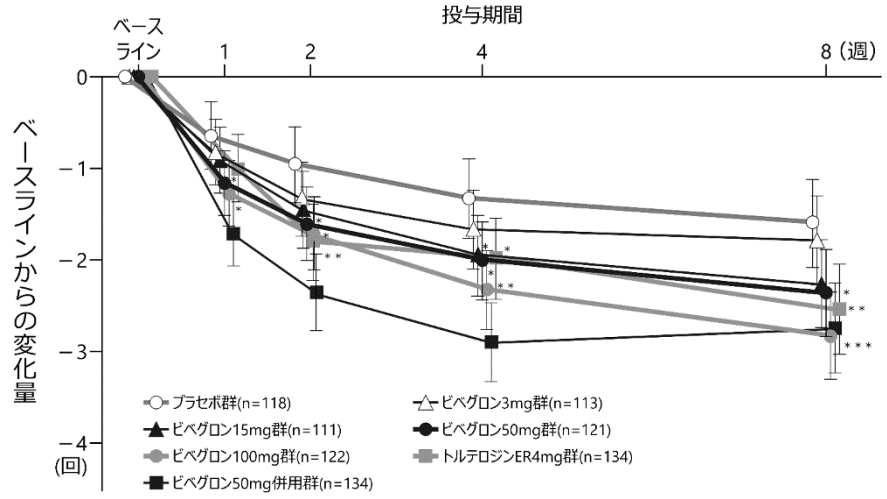
・8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量
50、100mg 及びトルテロジン群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
※:検定対象外

**図　8 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量**

・1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量の推移（参考）




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
※:ビベグロン 50mg 併用群は検定対象外

**図　1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量の推移**

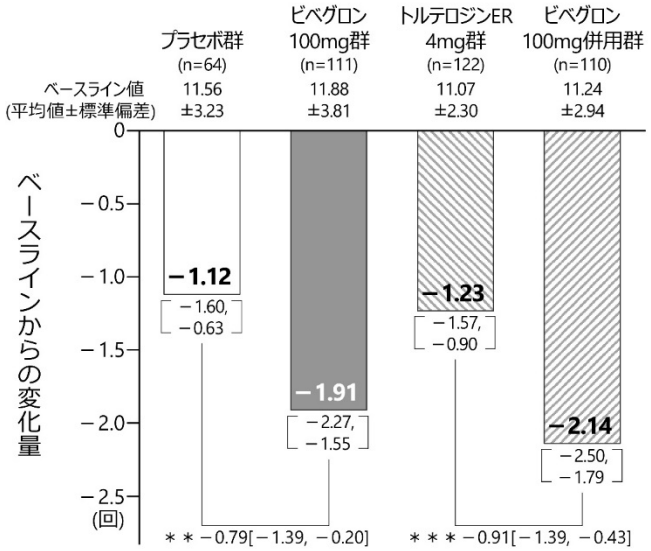
（008 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

Part 2

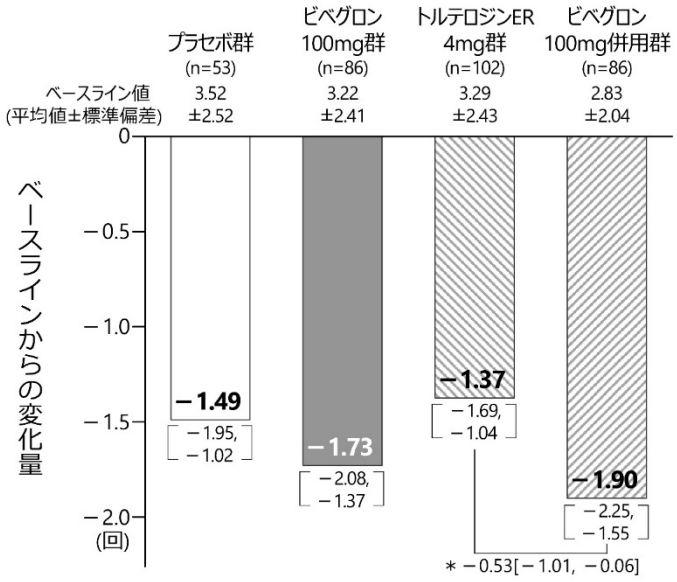
・4 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量
100mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。100mg 併用群は、トルテロジン群に比べ統計学的に有意な減少を示した。




*:p<0.05、＊*:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群、トルテロジン ER 群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　4 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量**

・4 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量
100mg 併用群はトルテロジン群に比べて統計学的に有意な減少を示した。




*:p<0.05、＊*:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群、トルテロジン ER 群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
OAB wet 患者のみ

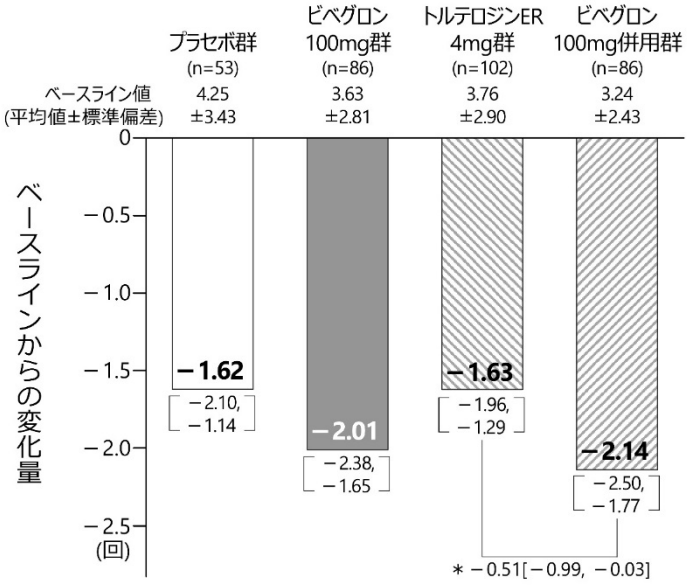
**図　4 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量**

（008 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

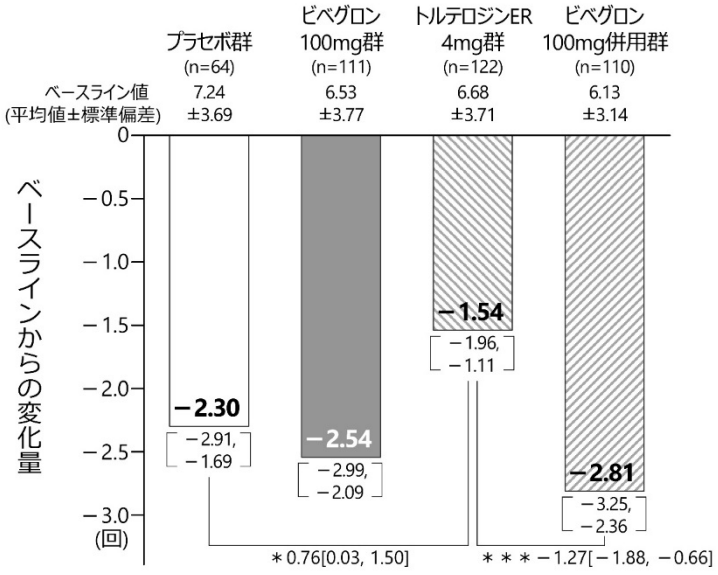
・4 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量
100mg 併用群は、トルテロジン群に比べて統計学的に有意な減少を示した。




*:p<0.05、＊*:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群、トルテロジン ER 群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
OAB wet 患者のみ

**図　4 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量**

・4 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量
100mg 併用群は、トルテロジン群に比べて統計学的に有意な減少を示した。




*:p<0.05、＊*:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群、トルテロジン ER 群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　4 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量**

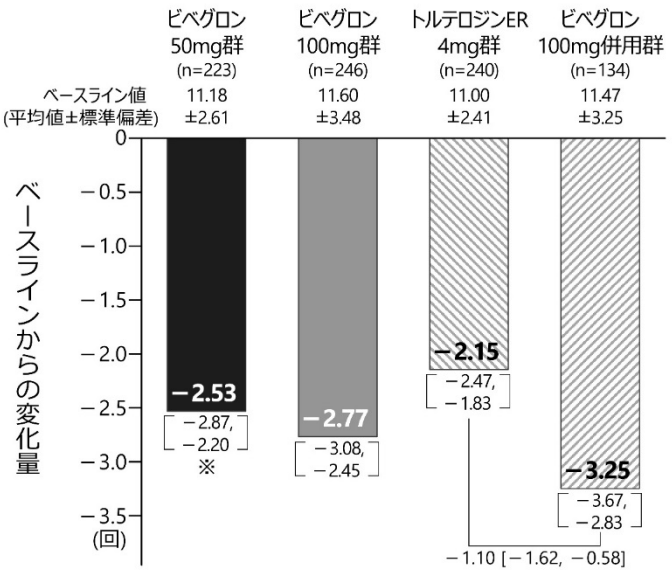
（008 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

延長長期試験

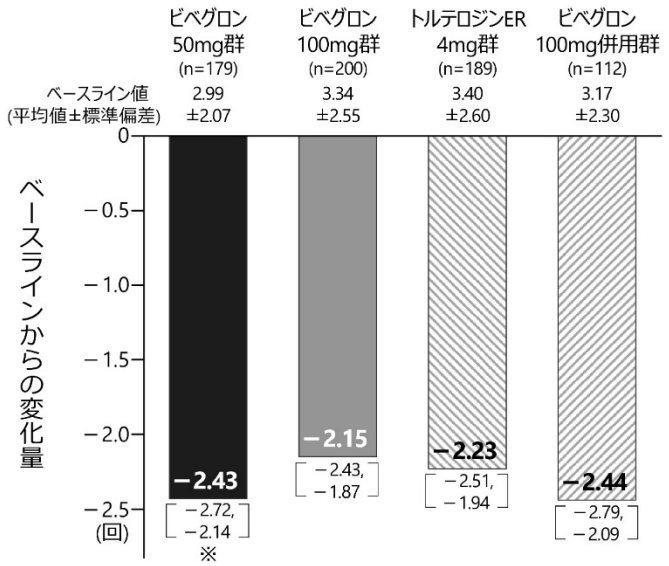
・52 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量
100mg 併用群は、トルテロジン群に比べて統計学的に有意な減少を示した。




最小二乗平均± (95%信頼区間)
※:検定対象外

**図　52 週時の 1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量**

・52 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量




最小二乗平均± (95%信頼区間)
※:検定対象外
OAB wet 患者のみ

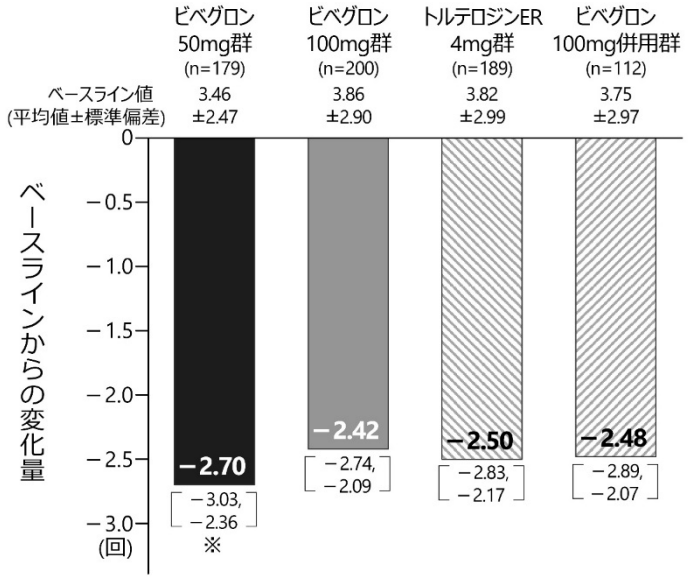
**図　52 週時の 1 日平均切迫性尿失禁回数のベースラインからの変化量**

(008 試験)

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

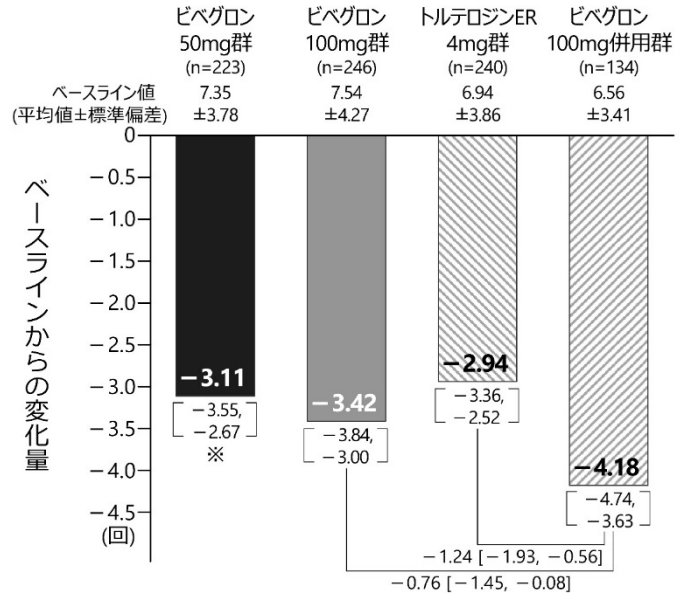
・52 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量




最小二乗平均± (95%信頼区間)
※:検定対象外
OAB wet 患者のみ

**図　52 週時の 1 日平均尿失禁回数のベースラインからの変化量**

・52 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量
100mg 併用群は、トルテロジン群及び 100mg 群に比べて統計学的に有意な減少を示した。




最小二乗平均± (95%信頼区間)
※:検定対象外

**図　52 週時の 1 日平均尿意切迫感回数のベースラインからの変化量**

(008 試験)

注) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。

| | |
|---|---|
| 結果 | 〈安全性〉<br>ベース試験<br>・有害事象<br>有害事象の発現割合は、3、15、50、100mg、トルテロジン、50mg 併用、100mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ 38.2%（55/144 例）、52.2%（70/134 例）、41.9%（62/148 例）、41.0%（107/261 例）、45.1%（116/257 例）、51.5%（69/134 例）、36.4%（40/110 例）及び 42.9%（88/205 例）であった。<br>本剤を単独投与された群で最も発現割合の高かった有害事象は、50mg 群の鼻咽頭炎及び尿路感染（いずれも 5.4%）、次いで 100mg 群の頭痛（4.6%）であった。<br>副作用の発現率は、3、15、50、100mg、トルテロジン、50mg 併用、100mg 併用及びプラセボ群で、それぞれ 14.6%(21/144 例)、17.2%（23/134 例）、15.5%（23/148 例）、11.9%（31/261 例）、16.3%（42/257 例）、22.4%（30/134 例）、19.1%（21/110 例）及び 14.6%（30/205 例）であった。<br>投与中止に至った副作用は、3mg 群で 2 例 2 件（下痢及び膀胱痛）、15mg 群で 4 例 4 件（便秘、頭痛、筋肉痛及び咽頭炎）、100mg 群で 3 例 3 件（発疹、便秘及び緊張性膀胱）、50mg 併用群で 2 例 2 件（痔核及び下痢）、100mg 併用群で 1 例 1 件（口渇）及びプラセボ群で 3 例 3 件（頭痛、胃食道逆流性疾患及び悪心）であった。<br>本試験では死亡例は認められなかった。<br>重篤な有害事象は、3、50mg、トルテロジン、50mg 併用及びプラセボ群でそれぞれ 1 例 1 件（肺腺癌第 4 期）、1 例 1 件（慢性閉塞性肺疾患）、3 例 4 件（心房細動、胃食道逆流性疾患、浮動性めまい、足骨折）、1 例 1 件（過量投与）及び 2 例 2 件（アナフィラキシー反応、高血圧）認められた。すべての重篤な有害事象は、治験責任医師等により因果関係はなしと判断された。<br>・臨床検査値<br>いずれの投与群でも、特筆すべき変化は認められなかった。<br>・バイタルサイン<br>いずれの投与群でも、臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。<br><br>延長長期試験<br>・有害事象<br>有害事象の発現割合は、50、100mg、トルテロジン及び 100mg 併用群でそれぞれ 60.1%（134/223 例）、63.3%（157/248 例）、65.8%（158/240 例）及び 61.2%（82/134 例）であった。<br>本剤を単独投与された群で最も発現割合の高かった有害事象は 50mg 群の尿路感染（12.1%）、次いで 100mg 群の鼻咽頭炎（9.7%）であった。<br>副作用の発現割合は、50、100mg、トルテロジン及び 100mg 併用群でそれぞれ 12.1%（27/223 例）、14.9%（37/248 例）、20.0%（48/240 例）及び 20.1%（27/134 例）であった。<br>投与中止に至った副作用は、50mg 群で 6 例 7 件（睡眠障害、悪心、疲労、口内乾燥及びそう痒症が各 1 件、心電図 QT 延長が 2 件）、100mg 群で 7 例 7 件（疼痛、膀胱痛、上腹部痛、心室性期外収縮、気管支炎、光線過敏性反応及び便秘）、トルテロジン群で 15 例 18 件（麻痺性イレウス、胸部不快感、眼そう痒症、眼乾燥、末梢血管障害、上腹部痛、悪心、消化不良、発疹、弛緩歯、体液貯留、腹痛、錯感覚、口内乾燥及び中毒性皮疹が各 1 件、末梢性浮腫が 3 件）及び 100mg 併用群で 5 例 8 件（末梢性浮腫、口内乾燥、便秘、腹部膨満、蕁麻疹、眼乾燥、上腹部痛及び回転性めまい）であった。<br>本試験では死亡例は認められなかった。<br>重篤な有害事象は、50、100mg、トルテロジン及び 100mg 併用群でそれぞれ 14 例 16 件（癒痕ヘルニア、背部痛、イレウス、貧血、意識消失、筋肉内出血、手首関節骨折、多発骨折、挫傷、気管気管支炎、医療機器位置異常、足変形が各 1 件、脳血管発作、変形性関節症が各 2 件）、8 例 8 件（腟出血、心筋梗塞、下腹部痛、心筋虚血、心房中隔欠損症、乳癌、多発性外傷、急性膵炎）、18 例 21 件（胸水、麻痺性イレウス、下肢骨折、関節脱臼、変形性関節症、蜂巣炎、足関節部骨折、卵巣癌、脱水、不安、糖尿病、虫垂炎、筋断裂、乳癌、自己免疫性血小板減少症、心房細動、大腿骨骨折、肝毒性、関節周囲炎が各 1 件、肺炎が 2 件）及び 1 例 1 件（ボレリア感染）認められた。トルテロジン群で発現した 1 例（麻痺性イレウス）を除き、治験責任医師等により因果関係は否定された。<br>・臨床検査値<br>いずれの投与群でも、特筆すべき変化は認められなかった。<br>・バイタルサイン<br>いずれの投与群でも、臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。 |

（008 試験）

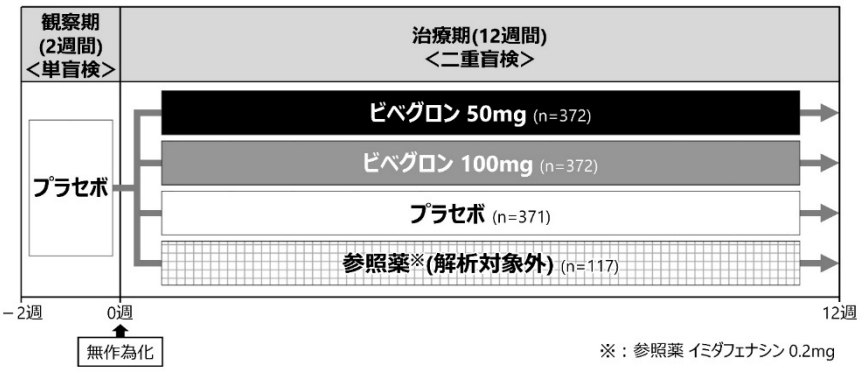
注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはビベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

## (4) 検証的試験

### 1) 有効性検証試験

#### 国内第Ⅲ相比較試験（T301 試験）

目的：過活動膀胱（OAB）患者を対象にビベグロンを 1 日 50 及び 100mg の用量で 12 週間経口投与した際の有効性（プラセボ投与に対する優越性）及び安全性を検討する。

| | |
|---|---|
| 試験デザイン | 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 |
| 対象 | 過活動膀胱患者（日本人）1232 例 |
| 主な登録基準 | 年齢 20 歳以上<br>観察期（−2 週）の 6 箇月以上前から過活動膀胱（OAB）の症状を有する日本人患者<br>治療期開始時に、観察期の排尿日誌より、以下のすべての基準を満たす患者<br>・1 日平均排尿回数が 8.0 回以上<br>・1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回以上、又は 1 日平均尿意切迫感回数が 1.0 回以上<br>・切迫性尿失禁の総回数が尿失禁の総回数の半数を超える |
| 主な除外基準 | ・尿崩症、尿路結石（尿管結石、尿道結石、膀胱結石、腎結石等）、尿路感染症（膀胱炎、前立腺炎等）、間質性膀胱炎、骨盤臓器脱、神経因性膀胱、若しくは臨床的に問題となる下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併する患者、又は再発性尿路感染症（観察期前 6 箇月以内に 3 回以上）若しくは尿閉の既往がある患者<br>・下部尿路及び神経支配に影響を及ぼす骨盤内手術、又は神経変性疾患（多発性硬化症等）の既往を有する患者<br>・観察期前 6 箇月以内に腹圧性尿失禁又は骨盤臓器脱の手術の既往を有する患者<br>・観察期前 4 週間までに以下に挙げる薬剤の使用を中止し、治験期間中は使用しないことに同意しない患者<br>（抗コリン作用を有する薬剤、平滑筋弛緩剤、$\beta_2$ アドレナリン受容体作動薬、$\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬、合成抗利尿ホルモン、OAB の症状改善又は排尿障害の治療のために使用される漢方薬、前立腺肥大の治療の目的で使用される $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬、アミノ酸配合剤、抗アンドロゲン薬、生薬又は漢方薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬）<br>・観察期前 8 週間以内に以下の薬物治療を開始した患者、又は治験期間中に治療を開始若しくは変更する予定がある患者<br>（セロトニン及び／又はノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬、$\alpha$ アドレナリン受容体作動薬、全身性又は局所性のホルモン補充療法、睡眠導入薬）<br>・利尿薬を使用している患者<br>・前立腺肥大の治療のために 5$\alpha$−還元酵素阻害薬を使用している又は過去 6 箇月以内に服薬した患者<br>・観察期前 1 年以内にボツリヌス毒素の膀胱内注入を受けたことがある患者 |
| 試験方法 | 過活動膀胱患者を対象に本剤 1 日 50、100mg、イミダフェナシン 1 日 0.2mg（参照薬）又はプラセボのいずれかを 1 日 2 回 12 週間食後に経口投与した（ビベグロンは朝食後投与、プラセボ及び参照薬は朝食及び夕食後投与）。なお、参照薬（イミダフェナシン）群は、本剤の臨床的位置付けを確認するため設けた。<br><br> |

（T301 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

**評価項目**

〈有効性〉
主要評価項目：
治療期 12 週時点での 1 日平均排尿回数のベースライン（0 週）からの変化量

副次的評価項目：
治療期各評価時点での各評価項目のベースライン（0 週）からの変化量
・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
・夜間（就寝時刻後から翌日の起床時刻前まで）平均排尿回数
・平均 1 回排尿量
・キング健康調査票による quality of life（QOL）のドメインスコア
排尿パラメータの正常化割合
Patient global impression（PGI）による自覚的改善度

〈安全性〉
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、残尿量

**解析方法**

主要評価項目は、FAS を主たる解析対象集団とし、投与群ごとに治療期 12 週時での 1 日平均排尿回数の算出値及び 0 週からの変化量の要約統計量を算出した。あわせて、constrained longitudinal data analysis model（cLDA）法を用いて、各投与群の 0 週からの変化量の最小二乗平均及び両側 95%信頼区間の推定、ビベグロン 50 及び 100mg 群のプラセボ群に対する最小二乗平均の差及びその両側 95%信頼区間の推定、並びに固定順検定法による多重性を調整したプラセボ群に対する最小二乗平均の差の検定を行った。なお、参照薬群については、ビベグロン 50 及び 100mg 群、並びにプラセボ群との解析は実施しなかった。

**結果**

患者背景（FAS）

| 投与群 | | ビベグロン 50mg 群 | ビベグロン 100mg 群 | プラセボ群 | 参照薬群[*3] |
|---|---|---|---|---|---|
| 被験者数 | | 370 | 368 | 369 | 117 |
| 年齢(歳)[*1] | ＜ 65 | 239 (64.6) | 238 (64.7) | 238 (64.5) | 68 (58.1) |
| | 65 ≦ | 131 (35.4) | 130 (35.3) | 131 (35.5) | 49 (41.9) |
| | 平均値(SD) | 58.0 (11.8) | 58.7 (11.1) | 58.9 (11.8) | 59.7 (12.4) |
| | 範囲 | 24-83 | 30-87 | 21-84 | 26-81 |
| 性別 | 男 | 36 ( 9.7) | 38 (10.3) | 36 ( 9.8) | 12 (10.3) |
| | 女 | 334 (90.3) | 330 (89.7) | 333 (90.2) | 105 (89.7) |
| 体重(kg)[*2] | ＜ 55 | 186 (50.3) | 176 (47.8) | 176 (47.7) | 54 (46.2) |
| | 55 ≦ | 184 (49.7) | 192 (52.2) | 193 (52.3) | 63 (53.8) |
| 1 日平均排尿回数(回) | ＜ 10.0 | 125 (33.8) | 129 (35.1) | 119 (32.2) | 38 (32.5) |
| | 10.0 ≦ ＜ 12.0 | 118 (31.9) | 114 (31.0) | 121 (32.8) | 35 (29.9) |
| | 12.0 ≦ ＜ 15.0 | 101 (27.3) | 103 (28.0) | 100 (27.1) | 36 (30.8) |
| | 15.0 ≦ | 26 ( 7.0) | 22 ( 6.0) | 29 ( 7.9) | 8 ( 6.8) |
| 1 日平均切迫性尿失禁回数(回) | ＜ 1.0 (OAB dry) | 81 (21.9) | 84 (22.8) | 84 (22.8) | 24 (20.5) |
| | 1.0 ≦ (OAB wet) | 289 (78.1) | 284 (77.2) | 285 (77.2) | 93 (79.5) |

該当被験者数（%:背景因子内での割合）
*1：同意取得時
*2：0 週
*3：イミダフェナシン 0.2mg

（T301 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

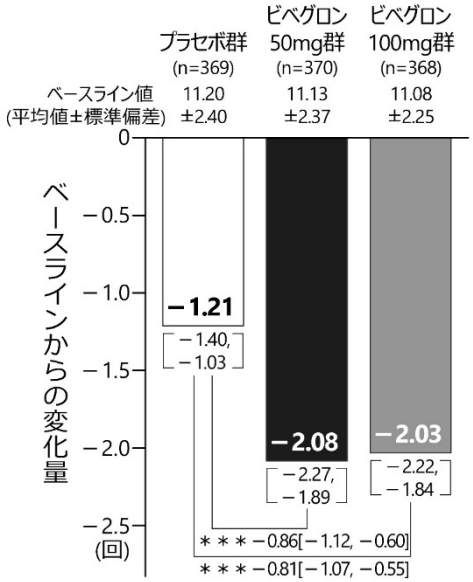
結果

〈有効性〉

主要評価項目：

・1 日平均排尿回数

治療期 12 週時点での 1 日平均排尿回数のベースライン（0 週）からの変化量において、50 及び 100mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。なお、イミダフェナシン群の変化量（最小二乗平均（95%信頼区間））は-2.06 回（-2.39,-1.73）であった。



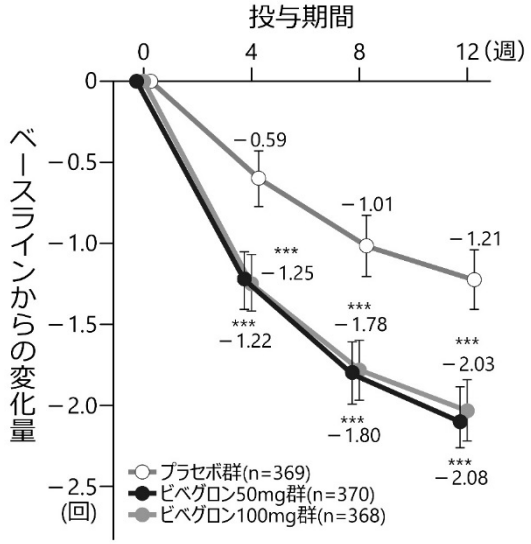

*:p<0.05、＊*:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　1 日平均排尿回数**

副次的評価項目：

・1 日平均排尿回数

治療期各評価時点でのベースライン（0 週）からの変化量は、50 及び 100mg 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。




*:p<0.05、＊*:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量**

（T301 試験）

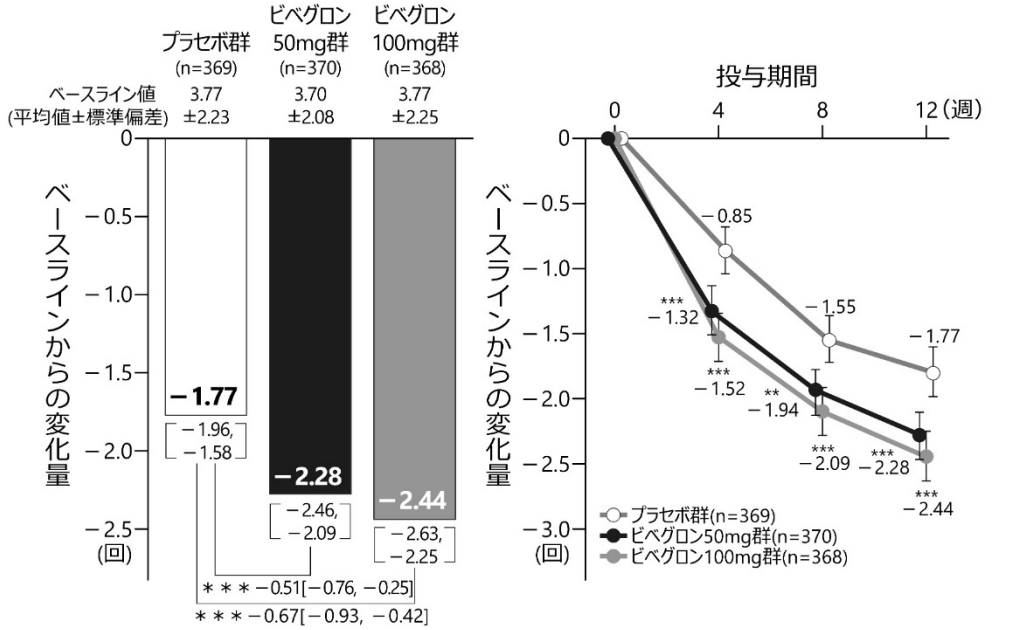
注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはビベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

結果

・1 日平均尿意切迫感回数

12 週時の平均尿意切迫感回数の変化量において、50 及び 100mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。なお、イミダフェナシン群の変化量（最小二乗平均（95%信頼区間））は −2.15 回（−2.47, −1.82）であった。

治療期各評価時点でのベースライン（0 週）からの変化量は、50 及び 100mg 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。



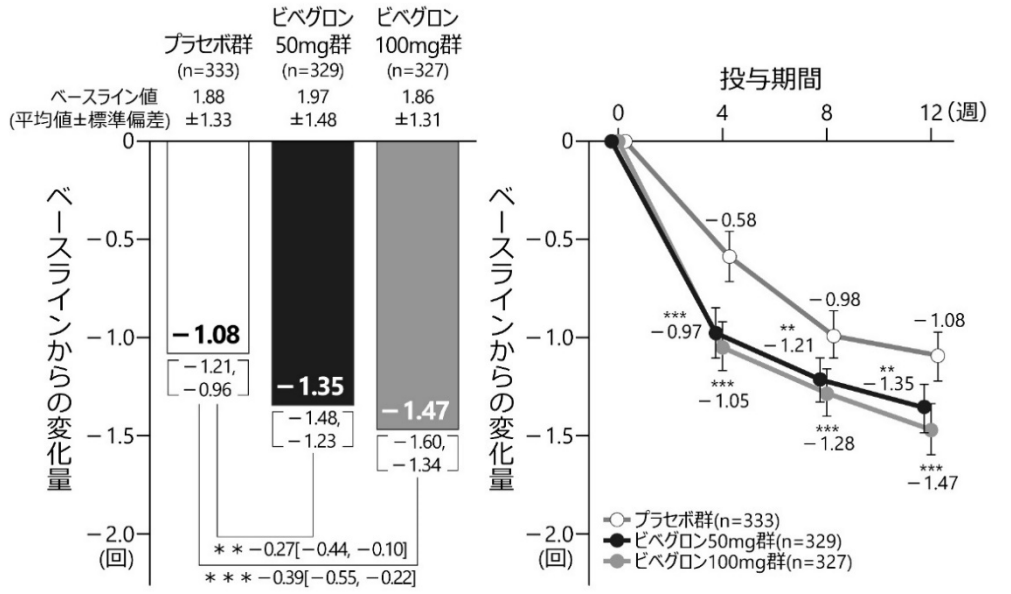

＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　1 日平均尿意切迫感回数**

・1 日平均切迫性尿失禁回数

12 週時の平均切迫性尿失禁回数の変化量において、50 及び 100mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。なお、イミダフェナシン群の変化量(最小二乗平均（95%信頼区間））は−1.51 回（−1.73, −1.29）であった。

治療期各評価時点でのベースライン（0 週）からの変化量は、50 及び 100mg 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。




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
0 週が 0 でない患者

**図　1 日平均切迫性尿失禁回数**

（T301 試験）

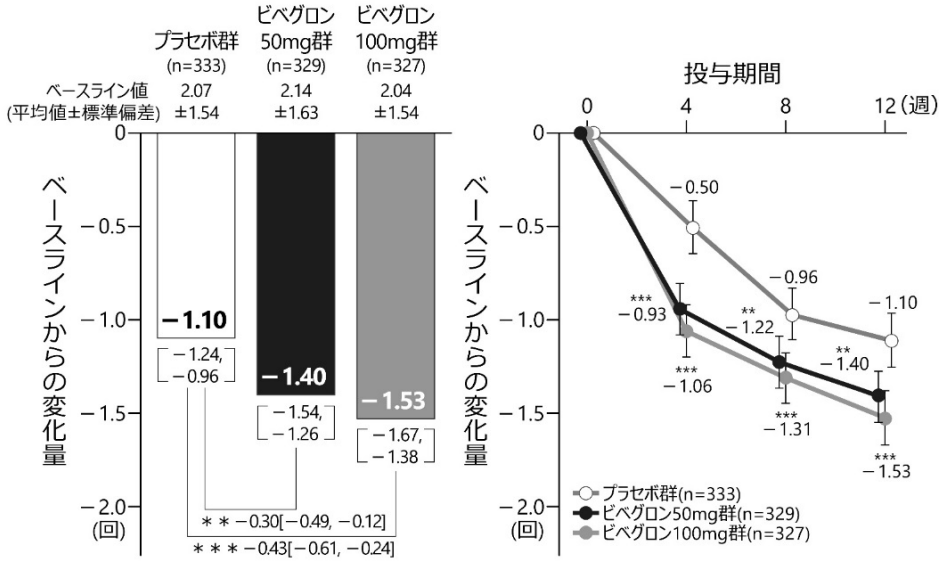
注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはビベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

結果

・1 日平均尿失禁回数

12 週時の平均尿失禁回数の変化量において、50 及び 100mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。なお、イミダフェナシン群の変化量（最小二乗平均（95%信頼区間））は−1.47 回（−1.71, −1.23）であった。

治療期各評価時点でのベースライン（0 週）からの変化量は、50 及び 100mg 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。



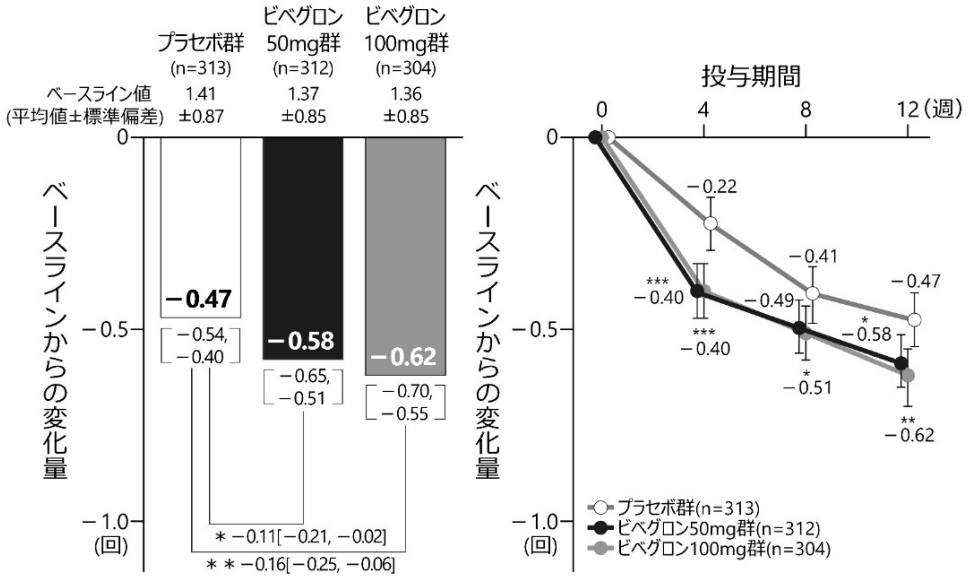

＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
0 週が 0 でない患者

**図　1 日平均尿失禁回数**

・夜間（就寝時刻後から翌日の起床時刻前まで）平均排尿回数

12 週時の夜間平均排尿回数の変化量において、50 及び 100mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な減少が認められた。なお、イミダフェナシン群の変化量（最小二乗平均（95%信頼区間））は−0.63 回（−0.74, −0.51）であった。

治療期各評価時点でのベースライン（0 週）からの変化量は、50 及び 100mg 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。




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群(cLDA 法)
最小二乗平均±(95%信頼区間)
0 週が 0 でない患者

**図　夜間(就寝時刻後から翌日の起床時刻前まで)平均排尿回数**

(T301 試験)

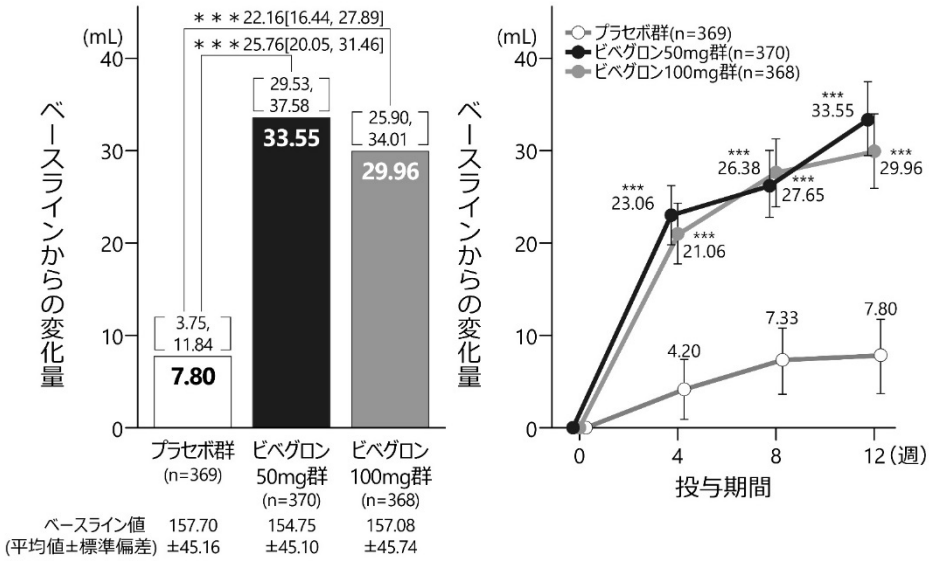
注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはビベグロンとして 50mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

結果

・平均 1 回排尿量

12 週時の平均 1 回排尿量の変化量は 50 及び 100mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な増加が認められた。なお、イミダフェナシン群の変化量（最小二乗平均（95%信頼区間））は 20.80mL（13.61, 27.99）であった。

治療期各評価時点でのベースライン（0 週）からの変化量は、4 週時より 50 及び 100mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な増加が認められた。

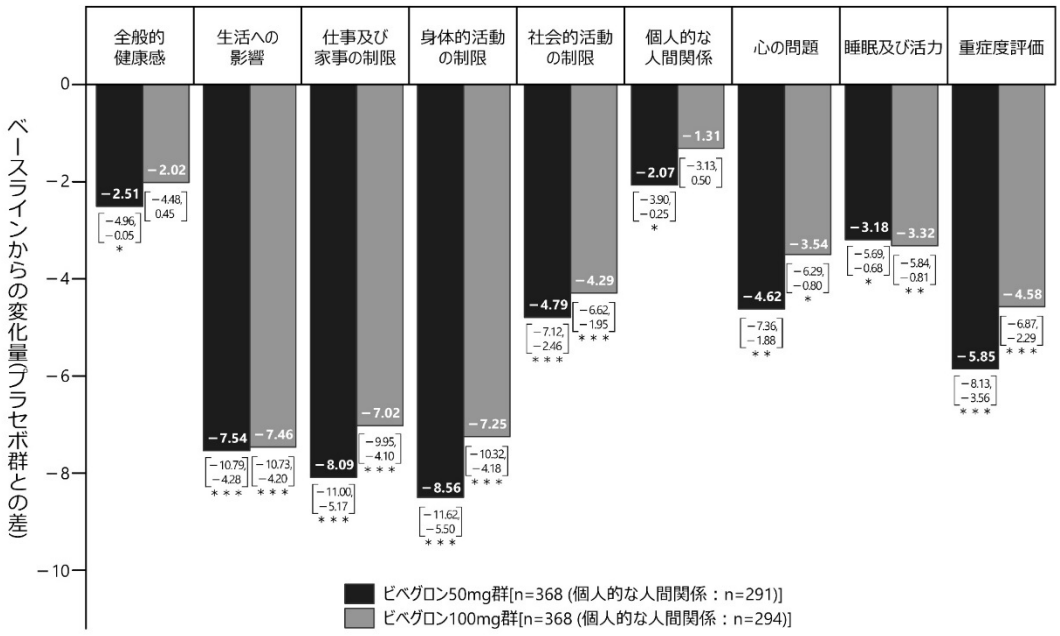



＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　平均 1 回排尿量**

・キング健康調査票による quality of life（QOL）のドメインスコア

試験終了時（12 週又は中止時）のキング健康調査票の QOL スコアの変化量は、50mg 群で全般的健康感、生活への影響、仕事・家事の制限、身体的活動の制限、社会的活動の制限、個人的な人間関係、心の問題、睡眠・活力及び重症度の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。100mg 群では、全般的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。




＊:p<0.05、＊＊:p<0.01、＊＊＊:p<0.001 vs プラセボ群（cLDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

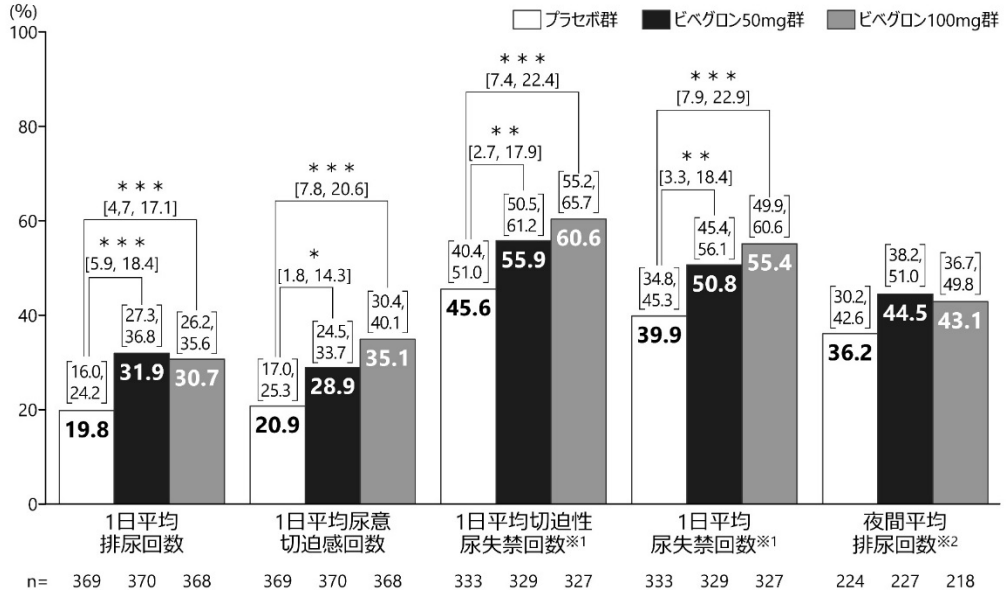
**図　キング健康調査票による quality of life（QOL）のドメインスコア**

（T301 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

・排尿パラメータの正常化割合
50mg 及び 100mg 群において、試験終了時（12 週又は中止時）の排尿回数の正常化並びに、尿意切迫感、切迫性尿失禁及び尿失禁の消失が得られた患者の割合は、プラセボ群に対し有意に高かった。

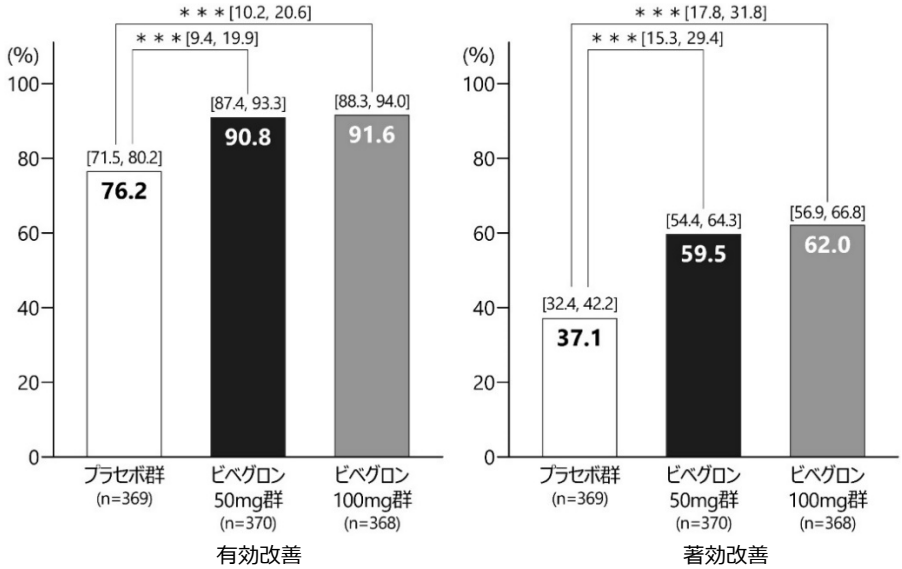



*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 vs プラセボ群（$\chi^2$検定）
正常化割合± (95%信頼区間)
※1:0 週が 0 でない患者、※2:0 週が 1 以上の患者

**図　排尿パラメータの正常化割合**

排尿パラメータの正常化の定義
(1) 1 日平均排尿回数：1 日 8 回未満、(2) 1 日平均尿意切迫感回数：1 日 0 回（消失）、
(3) 1 日平均切迫性尿失禁回数：1 日 0 回（消失）、(4) 1 日平均尿失禁回数：1 日 0 回（消失）、
(5) 夜間平均排尿回数：1 日 1 回未満

・Patient global impression（PGI）による自覚的改善度
試験終了時（12 週又は中止時）において、50 及び 100mg 群はプラセボ群と比較して、有効改善（PGI スコアが「1：非常に良くなった」「2：良くなった」及び「3：少し良くなった」となった）及び著効改善（PGI スコアが「1：非常に良くなった」及び「2：良くなった」となった）割合がともに統計学的に有意に高かった。




*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 vs プラセボ群（$\chi^2$検定）
最小二乗平均± (95%信頼区間)

**図　PGI による自覚的改善度**

（T301 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

| | |
|---|---|
| 結果 | PGI（Patient global impression）：患者の全体的な印象<br>過活動膀胱の症状に対して投与開始前の状態からどのように変化したのか「1：非常に良くなった」「2：良くなった」「3：少し良くなった」「4：変わらない」「5：少し悪くなった」「6：悪くなった」「7：非常に悪くなった」の7段階で患者自身が評価<br><br>〈安全性〉<br>・有害事象<br>有害事象の発現割合は、50、100mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ28.1%（104/370例）、30.4%（112/369例）、33.3%（39/117例）及び27.4%（101/369例）であった。<br>いずれかの群で2%以上に発現した有害事象は、ビベグロン50mg群では鼻咽頭炎が8.6%（32/370例）、膀胱炎が2.4%（9/370例）、ビベグロン100mg群では鼻咽頭炎が9.5%（35/369例）、膀胱炎が2.2%(8/369例)、イミダフェナシン群では口内乾燥が7.7%(9/117例)、鼻咽頭炎が3.4%(4/117例)、下痢及び血中アルカリホスファターゼ増加が2.6%（3/117例）、プラセボ群では鼻咽頭炎が7.3%（27/369例）であった。<br><br>副作用の発現割合は、50、100mg、イミダフェナシン及びプラセボ群でそれぞれ7.6%（28/370例）、5.4%（20/369例）、10.3%（12/117例）及び5.1%（19/369例）であった。<br>2例以上発現した副作用は、ビベグロン50mg群では便秘が1.6%（6/370例）、口内乾燥が1.4%（5/370例）、膀胱炎、羞明がそれぞれ0.5%（2/370例）、ビベグロン100mg群では動悸、肝機能異常及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加がそれぞれ0.5%（2/369例）、イミダフェナシン群では口内乾燥が4.3%(5/117例)、血中アルカリホスファターゼ増加、高血圧がそれぞれ1.7%(2/117例)、プラセボ群では便秘が0.8%（3/369例）、口内乾燥、血中ビリルビン増加、低比重リポ蛋白増加がそれぞれ0.5%（2/369例）であった。<br><br>投与中止に至った副作用は、50mg群で3例3件（浮腫、好中球数減少及び湿疹）、100mg群で2例3件（傾眠、肝機能異常及び血中クレアチニン増加）、イミダフェナシン群で1例1件（高血圧）及びプラセボ群で1例1件（上腹部痛）であった。<br><br>本試験では死亡例は認められなかった。<br><br>重篤な有害事象の発現割合はビベグロン50、100mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群でそれぞれ0.3%（1/370例：背部痛）、0.3%（1/369例：腎盂腎炎）、0.9%（1/117例：乳癌）及び0.8%（3/369例：結腸癌、急性骨髄性白血病、浮動性めまい及び高血圧（同一被験者））であった。<br>すべての重篤な有害事象は治験責任医師等により因果関係はなしと判断された。<br><br>・臨床検査、バイタルサイン、残尿量<br>ビベグロン50、100mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群とも、試験期間を通して、臨床検査値、バイタルサイン及び、残尿量の平均値に特筆すべき投与前後の変動は認められなかった。<br>・12誘導心電図検査<br>臨床上問題となる異常所見が認められた割合は、ビベグロン50、100mg、イミダフェナシン及びプラセボの各群で、0.8%（3/370例）、0.5%（2/368例）、0.0%（0/117例）、及び0.5%（2/369例）であった。 |
| 結論 | 日本人過活動膀胱患者へビベグロン50mg/日及び100mg/日を12週間投与した際のプラセボに対する優越性が検証された。また、ビベグロン50mg/日及び100mg/日12週間投与による安全性に大きな問題は認められなかった。 |

（T301試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

2)安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験（T302 試験）

目的：過活動膀胱（OAB）患者を対象にビベグロン 50mg（100mg への増量可能）を長期（52 週間）投与した際の安全性及び有効性を検討する。

| | |
|---|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照試験 |
| 対象 | 過活動膀胱患者（日本人）　169 例 |
| 主な登録基準 | 同意取得時点で 20 歳以上の女性又は男性外来患者<br>観察期の排尿日誌より、以下のすべての基準を満たす患者<br>1 日平均排尿回数が 8.0 回以上、1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回以上又は 1 日平均尿意切迫感回数が 1.0 回以上、切迫性尿失禁の総回数が尿失禁の総回数の半数を超える。なお、観察期の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回以上を OAB wet、観察期の 1 日平均切迫性尿失禁回数が 1.0 回未満を OAB dry とした。 |
| 主な除外基準 | ・尿崩症、尿路結石（尿管結石、尿道結石、膀胱結石等）、尿路感染症（膀胱炎、前立腺炎等）、間質性膀胱炎、骨盤臓器脱、神経因性膀胱、若しくは臨床的に問題となる下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併する患者、又は再発性尿路感染症（観察期前 6 箇月以内に 3 回以上）、若しくは尿閉の既往がある患者<br>・下部尿路及び神経支配に影響を及ぼす骨盤内手術、又は神経変性疾患（多発性硬化症等）の既往を有する患者<br>・観察期前 6 箇月以内に腹圧性尿失禁又は骨盤臓器脱の手術の既往を有する患者<br>・観察期前 4 週間までに以下に挙げる薬剤の使用を中止し、治験期間中は使用しないことに同意しない患者<br>（平滑筋弛緩剤、$\beta_2$アドレナリン受容体作動薬、$\beta_3$アドレナリン受容体作動薬、合成抗利尿ホルモン）<br>・観察期前 8 週間以内に以下の薬物治療を開始した患者、又は治験期間中に治療を開始若しくは変更する予定がある患者<br>（抗コリン作用を有する薬剤、セロトニン及び／又はノルエピネフリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬、α アドレナリン受容体作動薬、全身性又は局所性のホルモン補充療法、OAB の症状改善又は排尿障害の治療のために使用される漢方薬、前立腺肥大の治療の目的で使用される $\alpha_1$アドレナリン受容体遮断薬、5α-還元酵素阻害薬、アミノ酸配合剤、抗アンドロゲン薬、生薬又は漢方薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、睡眠導入薬）<br>・利尿薬を使用している患者<br>・観察期前 1 年以内にボツリヌス毒素の膀胱内注入を受けたことがある患者 |
| 試験方法 | 1～3 週間の観察期終了後、52 週間の治療期にビベグロン 50mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与し、投与開始 8 週間後にビベグロンの効果が不十分かつ安全性に問題がないと治験責任医師又は治験分担医師に判断され、被験者が増量を希望する場合はビベグロンを 100mg に増量することとした。なお、ビベグロンを増量した場合は原則として治験終了まで減量は行わないものとした。 |
| 評価項目 | 〈有効性〉<br>排尿日誌及び各質問票に記載されている以下の情報に基づいたベースライン（0 週）及び 8 週（増量例のみ）から各評価時点への変化量<br>・1 日平均排尿回数<br>・1 日平均尿意切迫感回数<br>・1 日平均切迫性尿失禁回数<br>・1 日平均尿失禁回数<br>・夜間平均排尿回数<br>・平均 1 回排尿量<br>・キング健康調査票による quality of life（QOL）のドメインスコア<br>Patient global impression（PGI）による自覚的改善度<br><br>〈安全性〉<br>有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、残尿量 |

（T302 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

患者背景（FAS）

| 投与群 | | ビベグロン 50mg 維持例 | ビベグロン 100mg 増量例 |
|---|---|---|---|
| 被験者数 | | 115 | 51 |
| 年齢(歳)*1 | ＜ 65 | 62 (53.9) | 31 (60.8) |
| | 65 ≦ | 53 (46.1) | 20 (39.2) |
| | 平均値(SD) | 61.5 (11.6) | 58.7 (12.1) |
| | 範囲 | 35-86 | 32-79 |
| 性別 | 男 | 14 (12.2) | 6 (11.8) |
| | 女 | 101 (87.8) | 45 (88.2) |
| 体重(kg)*2 | ＜55 | 62 (53.9) | 23 (45.1) |
| | 55 ≦ | 53 (46.1) | 28 (54.9) |
| 1 日平均排尿回数(回) | ＜ 10.0 | 47 (40.9) | 8 (15.7) |
| | 10.0 ≦ ＜ 12.0 | 36 (31.3) | 12 (23.5) |
| | 12.0 ≦ ＜ 15.0 | 29 (25.2) | 17 (33.3) |
| | 15.0 ≦ | 3 ( 2.6) | 14 (27.5) |
| 1 日平均切迫性尿失禁回数(回) | ＜ 1.0 (OAB dry) | 43 (37.4) | 10 (19.6) |
| | 1.0 ≦ (OAB wet) | 72 (62.6) | 41 (80.4) |

該当被験者数（%:背景因子内での割合）
*1：同意取得時
*2：0 週

〈有効性〉
ビベグロン 50mg 維持例及びビベグロン 100mg 増量例の評価項目である、52 週時の平均排尿回数の変化量、平均尿意切迫感回数の変化量、平均切迫性尿失禁回数の変化量、平均尿失禁回数の変化量及び夜間平均排尿回数の変化量でベースライン（0 週）からの統計学的に有意な減少が認められた。ビベグロン 50mg 維持例の有効性は、12 週時で最大となり最終評価時の 52 週時まで減弱することなく持続した。
ビベグロン 100mg 増量例の 12 週時（増量 4 週後）の 8 週時からの変化量はすべての評価項目（平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数、平均尿失禁回数及び夜間平均排尿回数）で統計学的に有意な減少が認められた。また、52 週時の 8 週時からの平均排尿回数、平均尿意切迫感回数、平均切迫性尿失禁回数、平均尿失禁回数及び夜間平均排尿回数の変化量は、すべての評価項目で 8 週からの統計学的に有意な減少が認められた。ビベグロン 100mg 増量例は、増量後の初回の有効性評価時期である 12 週時で大きな改善が認められ、その後も各排尿パラメータの変化量は最終評価時の 52 週時まで減弱することなく持続した。

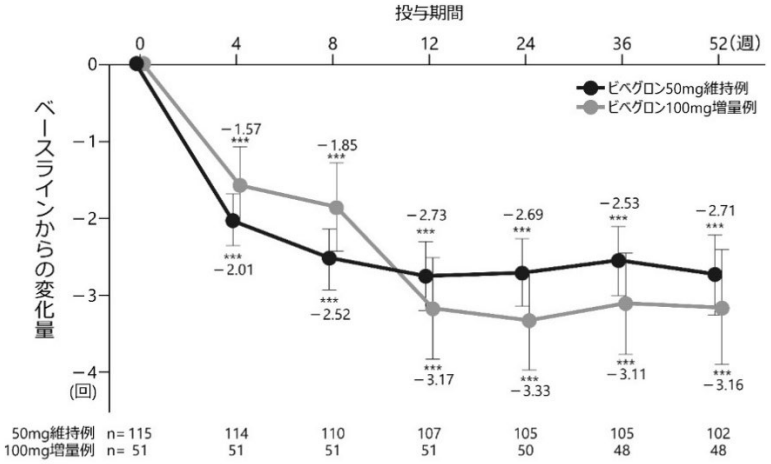
注）ビベグロン 100mg 増量例：投与開始 8 週目より 1 日ビベグロン 50mg から 100mg に増量した例

（T302 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

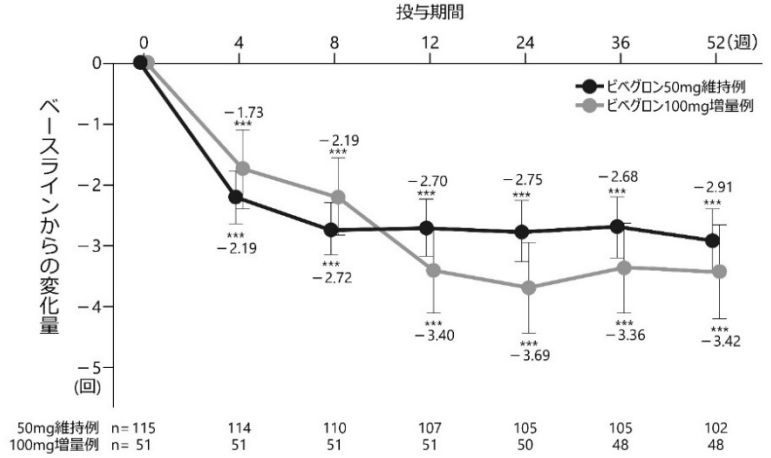
・1 日平均排尿回数




*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 vs 0 週時（LDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　1 日平均排尿回数**

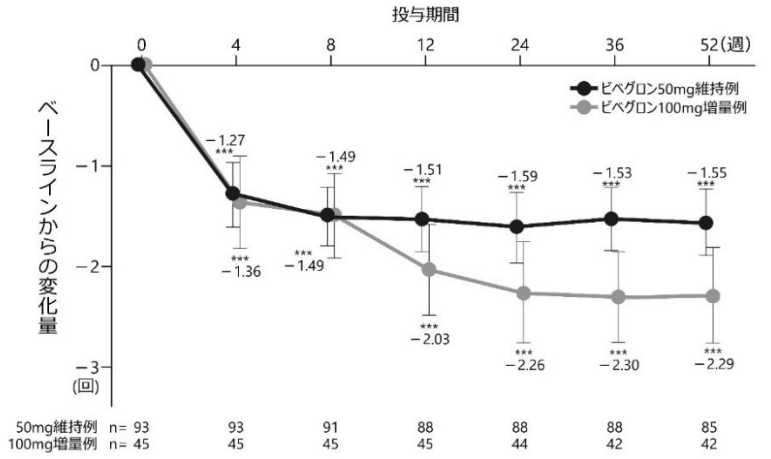
・1 日平均尿意切迫感回数




*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 vs 0 週時（LDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　1 日平均尿意切迫感回数**

・1 日平均切迫性尿失禁回数




*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 vs 0 週時（LDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
0 週が 0 でない患者

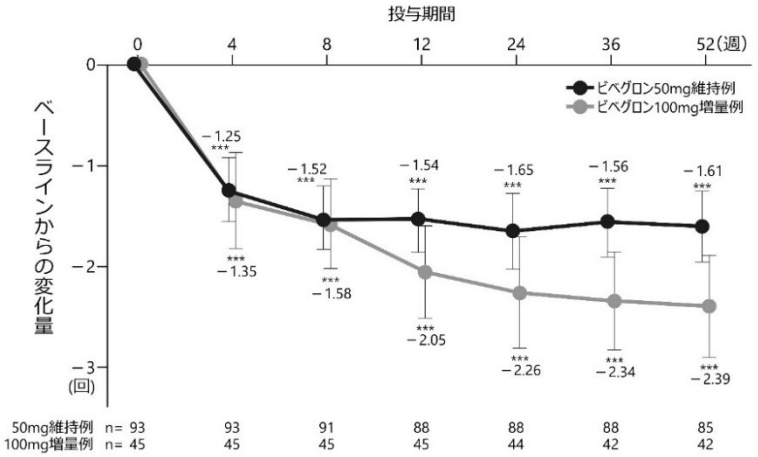
**図　1 日平均切迫性尿失禁回数**

（T302 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

結果

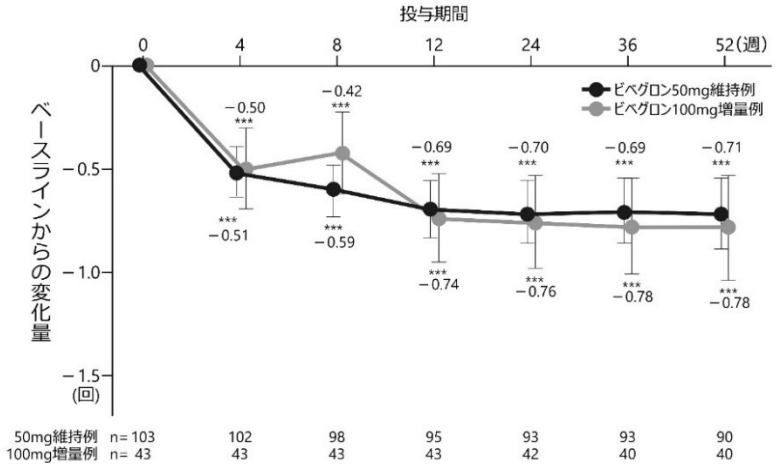
・1 日平均尿失禁回数




*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 vs 0 週時（LDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
0 週が 0 でない患者

**図　1 日平均尿失禁回数**

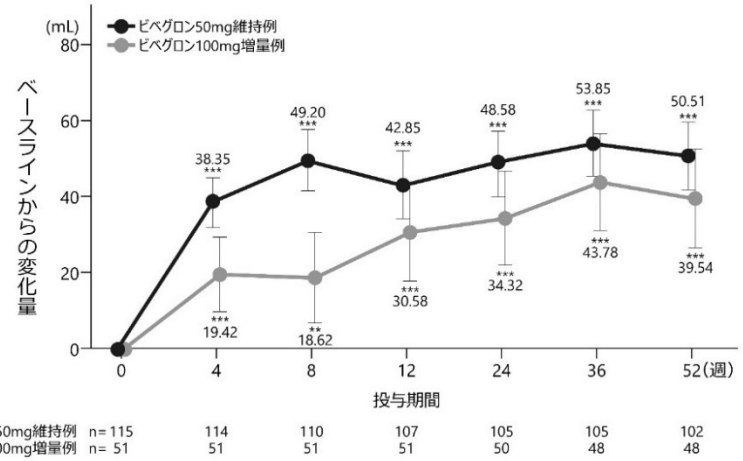
・夜間平均排尿回数




*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 vs 0 週時（LDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）
0 週が 0 でない患者

**図　夜間平均排尿回数**

・平均 1 回排尿量



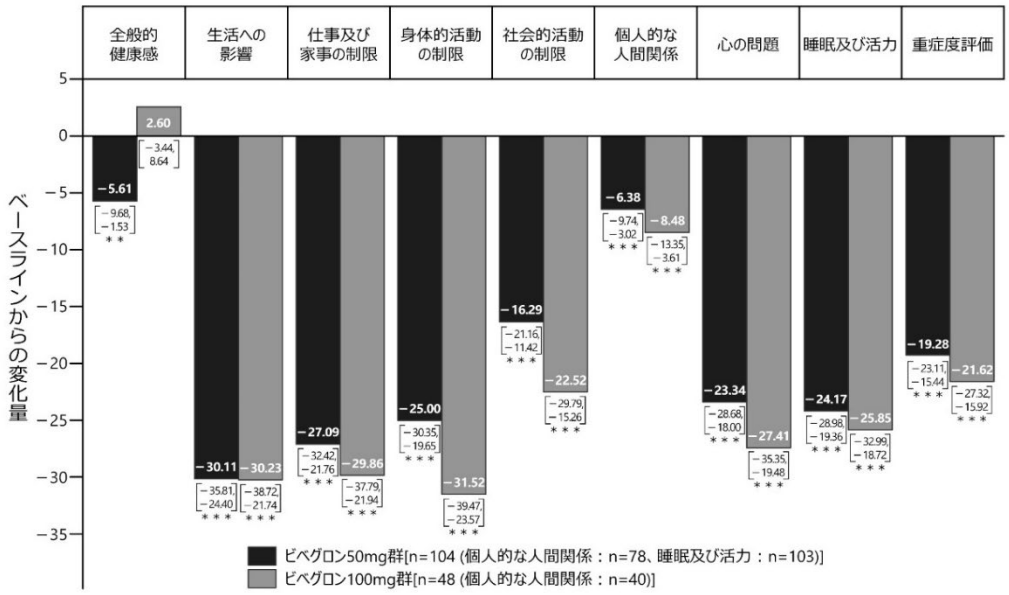

*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 vs 0 週時（LDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　平均 1 回排尿量**

（T302 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

・キング健康調査票による quality of life（QOL）のドメインスコア
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、ビベグロン 50mg 維持例では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。また、ビベグロン 100mg 増量例では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。

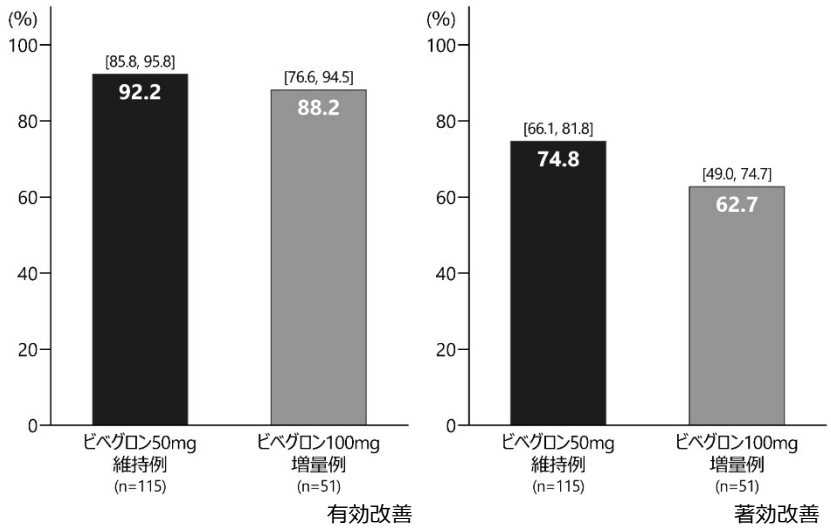



*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 vs 0 週時（LDA 法）
最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　キング健康調査票による quality of life（QOL）のドメインスコア**

結果

・Patient global impression（PGI）による自覚的改善度
52 週時点での自覚的改善度の評価である PGI における有効改善（PGI スコアが「1：非常に良くなった」「2：良くなった」及び「3：少し良くなった」となった）の割合は、ビベグロン 50mg 維持例及びビベグロン 100mg 増量例で 92.2%及び 88.2%であり、著効改善（PGI スコアが「1：非常に良くなった」及び「2：良くなった」となった）の割合は、ビベグロン 50mg 維持例及びビベグロン 100mg 増量例で 74.8%及び 62.7%であった。




最小二乗平均±（95%信頼区間）

**図　Patient global impression（PGI）による自覚的改善度**

PGI（Patient global impression）：患者の全体的な印象
過活動膀胱の症状に対して投与開始前の状態からどのように変化したのか「1：非常に良くなった」「2：良くなった」「3：少し良くなった」「4：変わらない」「5：少し悪くなった」「6：悪くなった」「7：非常に悪くなった」の 7 段階で患者自身が評価

（T302 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

| | |
|---|---|
| 結果 | 〈安全性〉<br>・有害事象<br>有害事象の発現割合は、ビベグロン 50mg 維持例で 57.8%（67/116 例）、ビベグロン 100mg 増量例で 49.0%（25/51 例）であった。<br>ビベグロン 50mg 維持例で 2%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎が 17.2%（20/116 例）、膀胱炎が 8.6%（10/116 例）、残尿量増加が 4.3%（5/116 例）、口内乾燥、血中トリグリセリド増加が各 3.4%（4/116 例）、胃腸炎、インフルエンザ、咽頭炎、挫傷、関節痛、上気道の炎症が各 2.6%（3/116 例）であった。ビベグロン 100mg 増量例で 2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎が 13.7%（7/51 例）、口内乾燥が 7.8%（4/51 例）、便秘が 5.9%（3/51 例）、下痢、湿疹が各 3.9%（2/51 例）であった。<br><br>副作用は、ビベグロン 50mg 維持例で 18.1%（21/116 例）、ビベグロン 100mg 増量例で 11.8%（6/51 例）であった。<br>2 例以上発現した副作用は、ビベグロン 50mg 維持例では、残尿量増加 4.3%（5/116 例）、口内乾燥、膀胱炎がそれぞれ 2.6%（3/116 例）、便秘 1.7%（2/116 例）であった。ビベグロン 100mg 増量例では、便秘、口内乾燥がそれぞれ 3.9%（2/51 例）であった。<br>投与中止に至った副作用は、ビベグロン 50mg 維持例の 3 例 3 件（脳梗塞 1 件及び残尿量増加 2 件）であった。<br><br>重篤な有害事象は、ビベグロン 50mg 維持例で 5.2%（6/116 例）、ビベグロン 100mg 増量例 0%（0/51 例）であった。<br>死亡例として、1 例（ビベグロン 50mg 維持例）認められた。ビベグロン 50mg1 日 1 回投与された 60 代女性が、投与 29 日目に転倒による頚椎損傷のため死亡した。治験責任医師により、転倒は飲酒による事故であり、ビベグロンとの因果関係はなしと判断された。<br>死亡症例を除く重篤な有害事象は 5 例 5 件（プリンツメタル狭心症、脳梗塞、狭心症、椎間板突出、頭位性回転性めまい）であり、すべてビベグロン 50mg 維持例で認められた。このうち因果関係が否定できない有害事象は、脳梗塞（1 例 1 件）であり、転帰は回復であった。<br><br>・臨床検査<br>ビベグロン 50mg 維持例及びビベグロン 100mg 増量例とも、試験期間を通して臨床検査値の変動は小さく、顕著な変化は認められなかった。<br>・バイタルサイン<br>ビベグロン 50mg 維持例及びビベグロン 100mg 増量例ともにバイタルサインに特筆すべき変動はなかった。<br>・12 誘導心電図検査<br>12 誘導心電図の検査所見でビベグロン投与開始後に臨床上問題となる異常所見が認められた割合は、ビベグロン 50mg 維持例で 3.5%（4/115 例）、ビベグロン 100mg 増量例で 2.0%（1/51 例）であった。<br>投与が中止された症例は、ビベグロン 50mg 維持例の 1 例（有害事象（狭心症））で、中止時に軽度 ST 上昇が認められた。<br>・残尿量<br>ビベグロン 50mg 維持例及びビベグロン 100mg 増量例ともに、試験期間を通して残尿量の平均値に特筆すべき変動は認められなかった。<br>ビベグロン 50mg 維持例では、5 例で、残尿量増加が認められ、そのうち 2 例で投与が中止された。<br>ビベグロン 100mg 増量例では、試験期間を通して有害事象として報告された残尿量増加は認められなかった。 |
| 結論 | 日本人過活動膀胱患者を対象にビベグロン 50mg/日（100mg/日への増量可能）を長期（52 週間）投与した際の安全性に大きな問題は認められなかった。 |

（T302 試験）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・一般使用成績調査（終了）

| | |
|---|---|
| 試験の目的 | 使用実態下における安全性及び有効性の確認 |
| 調査対象 | 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有する患者のうち、ベオーバ®錠50mgを新たに使用する患者 |
| 調査方式 | プロスペクティブな中央登録方式 |
| 調査期間等 | 調査期間：2019年8月～2023年7月（4年間）<br>観察期間：本剤投与開始後12週間。ただし、12週の時点で投与継続中であった症例は、最長52週間まで観察する。 |
| 症例数 | 目標症例数：12週以上の観察症例数として1200例<br>安全性解析対象症例数：1848例 |
| 主な試験結果 | （審査中） |

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

### 1) 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 [2)]

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 [2)]。

副作用発現頻度は、ビベグロン50mg群で7.6%（28/370例）、100mg群で5.4%（20/369例）及びプラセボ群5.1%（19/369例）であった。主な副作用は、50mg群で便秘1.6%（6/370例）、口内乾燥1.4%（5/370例）であった。

**表　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<br>(−1.40, −1.03) | − |
| ビベグロン50mg群 | 370 | 11.13±2.37 | −2.08<br>(−2.27, −1.89) | p<0.0001 |
| ビベグロン100mg群 | 368 | 11.08±2.25 | −2.03<br>(−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　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<br>(−1.96, −1.58) | − |
| ビベグロン50mg群 | 370 | 3.70±2.08 | −2.28<br>(−2.46, −2.09) | p=0.0001 |
| ビベグロン100mg群 | 368 | 3.77±2.25 | −2.44<br>(−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　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<br>(-1.21, -0.96) | ― |
| ビベグロン 50mg 群 | 329 | 1.97±1.48 | -1.35<br>(-1.48, -1.23) | p=0.0015 |
| ビベグロン 100mg 群 | 327 | 1.86±1.31 | -1.47<br>(-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

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

**2) 国内第Ⅲ相長期投与試験 [3)]**

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 [3)]。

副作用発現頻度は、ビベグロン 50mg 維持例で 18.1%（21/116 例）、100mg 増量例で 11.8%（6/51 例）であった。主な副作用は、50mg 維持例で残尿量増加 4.3%（5/116 例）、口内乾燥及び膀胱炎 2.6%（3/116 例）、便秘 1.7%（2/116 例）、100mg 増量例で便秘及び口内乾燥 3.9%（2/51 例）、関節リウマチ及びそう痒症 2.0%（1/51 例）であった。

表　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<br>50mg 維持例 | 115 | 10.62±1.88 | -2.52<br>(-2.90, -2.13) | -2.71<br>(-3.21, -2.21) |
| ビベグロン<br>100mg 増量例 | 51 | 12.78±2.95 | -1.85<br>(-2.42, -1.28) | -3.16<br>(-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　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<br>50mg 維持例 | 115 | 3.79±2.59 | -2.72<br>(-3.14, -2.29) | -2.91<br>(-3.43, -2.39) |
| ビベグロン<br>100mg 増量例 | 51 | 5.56±3.57 | -2.19<br>(-2.82, -1.55) | -3.42<br>(-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　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<br>50mg 維持例 | 93 | 1.81±1.39 | -1.49<br>(-1.78, -1.20) | -1.55<br>(-1.88, -1.22) |
| ビベグロン<br>100mg 増量例 | 45 | 2.79±2.60 | -1.49<br>(-1.91, -1.07) | -2.29<br>(-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）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

# Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

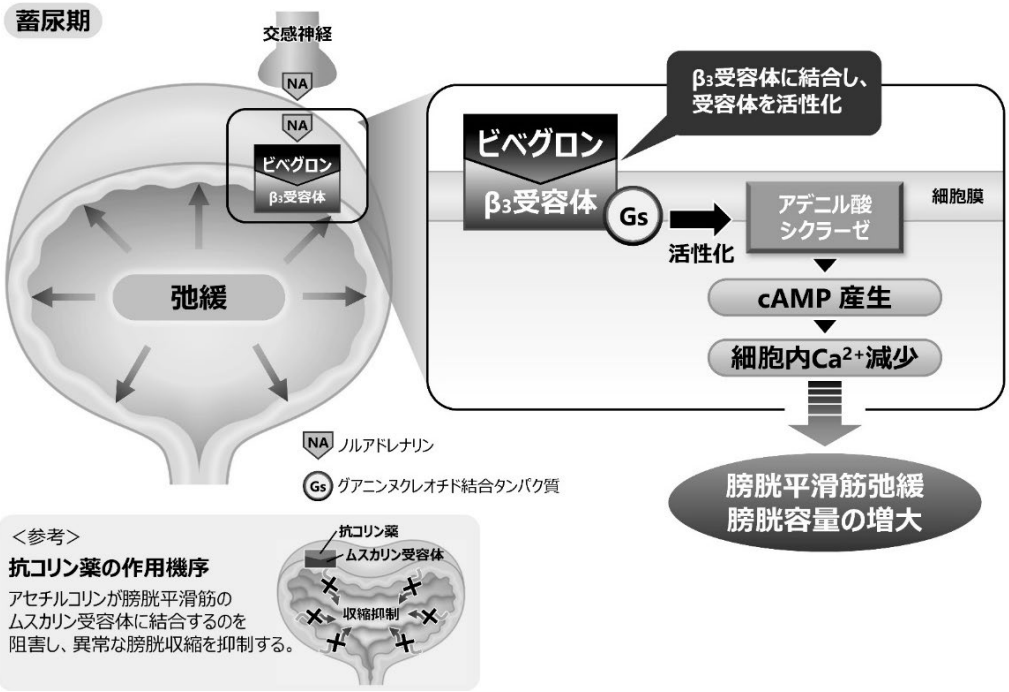
選択的$\beta_3$アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療剤
一般名：ミラベグロン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

膀胱平滑筋に存在する$\beta_3$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機能を亢進し、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁を改善する。




### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) β アドレナリン受容体に対する作用（*in vitro*）

##### ①ヒト β アドレナリン受容体に対する結合作用（*in vitro*）

ヒト$\beta_3$アドレナリン受容体への$^{125}$I-CYP の結合に対して、ビベグロンの $IC_{50}$値は 193 nmol/L であった。一方、ビベグロンはヒト $\beta_1$及び $\beta_2$アドレナリン受容体にはほとんど結合しなかった。

表　ヒト β アドレナリン受容体サブタイプに対するビベグロンの結合作用

| 被験薬 | $IC_{50}$値（nmol/L） | | |
|---|---|---|---|
| | $\beta_1$受容体 | $\beta_2$受容体 | $\beta_3$受容体 |
| ビベグロン | >20000 | >20000 | 193±41 |

$\beta_1$、$\beta_2$：平均値（n=2）、$\beta_3$：平均値±標準誤差（n=5）
$^{125}$I-CYP：β アドレナリン受容体の放射性同位体リガンド

方法：ヒト $\beta_1$、$\beta_2$又は $\beta_3$アドレナリン受容体を安定発現させた CHO 細胞の膜画分を用いて受容体結合試験を実施した。

②ヒト β アドレナリン受容体に対する刺激作用（*in vitro*）

ビベグロンのヒト$\beta_3$アドレナリン受容体発現細胞における cAMP 上昇作用の $EC_{50}$ 値は 1.1nmol/L であり、その固有活性（IA）は 84%であった。ビベグロンのヒト $\beta_1$及び $\beta_2$アドレナリン受容体発現細胞における cAMP 上昇作用は弱く、ヒト $\beta_1$又は $\beta_2$に対するヒト $\beta_3$アドレナリン受容体への選択性は 9000 倍を超えた。

**表　ヒト β アドレナリン受容体サブタイプに対するビベグロンの刺激作用**

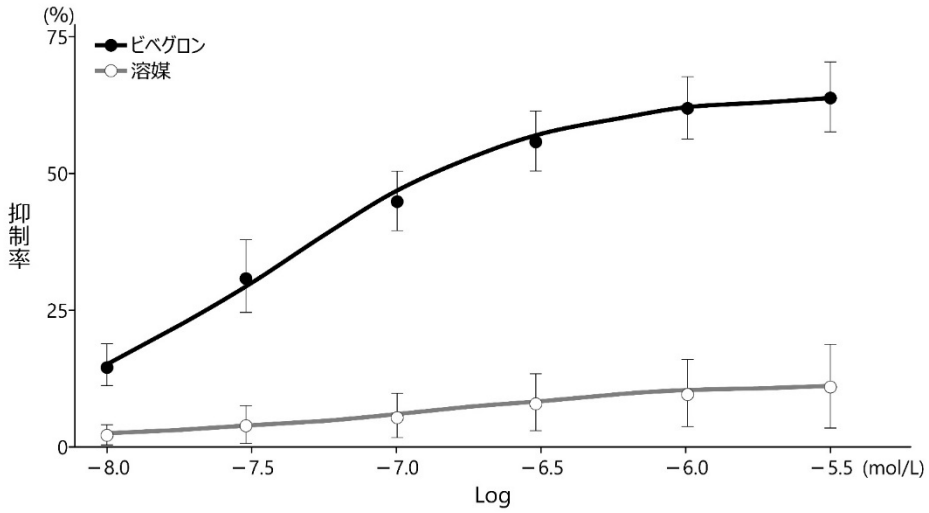
| 被験薬 | $\beta_1$受容体 | | $\beta_2$受容体 | | $\beta_3$受容体 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $EC_{50}$値 (nmol/L) | IA (%) | $EC_{50}$値 (nmol/L) | IA (%) | $EC_{50}$値 (nmol/L) | IA (%) |
| ビベグロン | >10000 | 5 | >10000 | 7 | 1.1±0.5 | 84 |

$EC_{50}$値：$\beta_1$、$\beta_2$;平均値、$\beta_3$;平均値±標準誤差
$\beta_1$、$\beta_2$：n=3
$\beta_3$：n=7
IA：固有活性（完全作動薬であるイソプロテレノールの最大反応を 100%としたときの相対値）

方法：ヒト$\beta_1$、$\beta_2$又は$\beta_3$アドレナリン受容体を安定発現させた CHO 細胞を用いて、細胞内 cAMP 濃度を指標として各 β アドレナリン受容体サブタイプに対する刺激作用を評価した。

2)ヒト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、ビベグロンは 0.01～3μmol/L で濃度依存的に膀胱収縮を抑制し、$EC_{50}$値は 43nmol/L、$E_{max}$は 64%であった。




平均値±標準誤差（n=6）

**図　ヒト摘出膀胱組織におけるフィールド電気刺激収縮に対するビベグロンの影響**

方法：ヒト摘出膀胱組織を用いて、フィールド電気刺激による膀胱収縮に対する抑制作用を検討した。

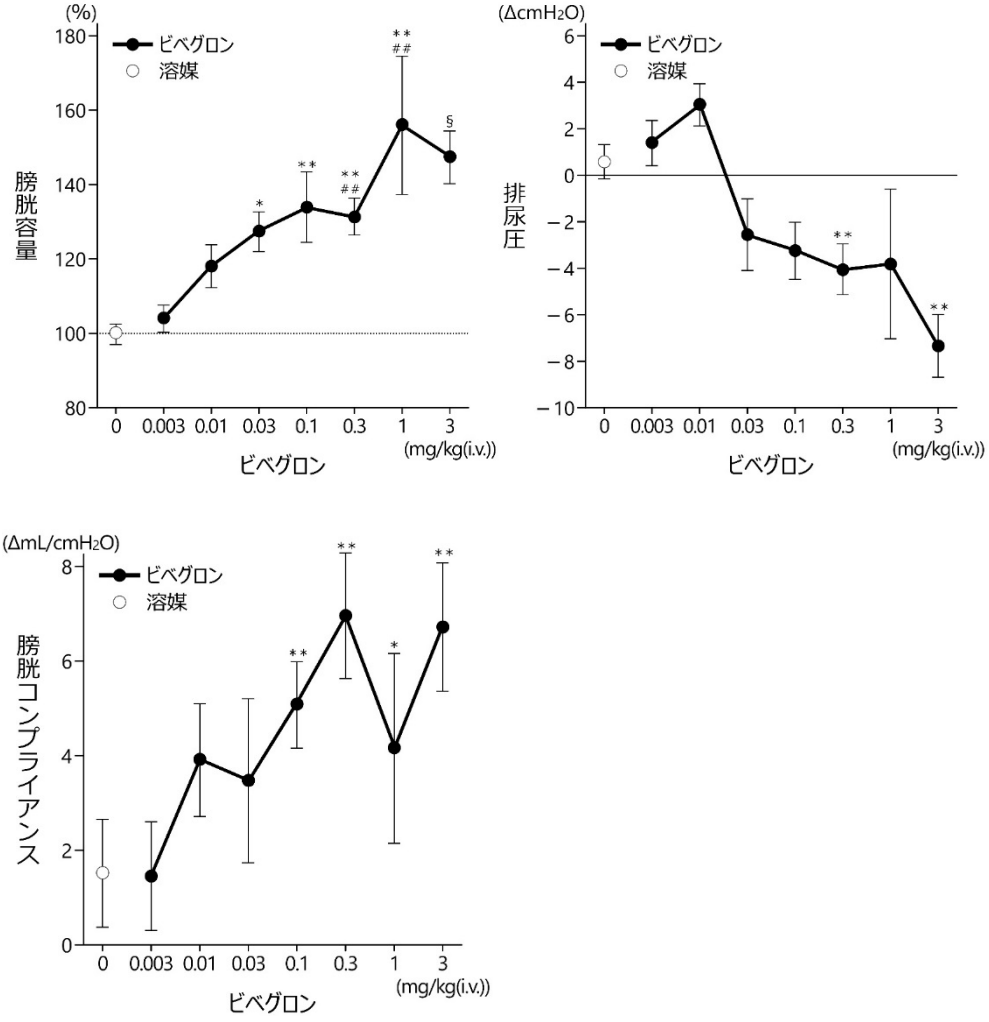
3)膀胱機能に対する作用（*in vivo*）

①アカゲザルの膀胱機能に対する作用（麻酔下）

・ビベグロンの効果

麻酔下のアカゲザルにおいて、ビベグロンは用量依存的に膀胱容量を増加させた。

ビベグロンの有意に膀胱容量を増大させる最小用量（最小薬効量）は 0.03mg/kg であり、最大膀胱容量はベースライン（薬物投与前値）から 156±19%増加した。排尿圧は 0.3 及び 3mg/kg で有意に低下し、膀胱コンプライアンスは 0.1mg/kg 以上で有意に上昇した。




平均値±標準誤差（n=5-6）

*、**：ベースラインに対する有意差（*:P<0.05、**:P<0.01、反復測定分散分析）

##：溶媒群に対する有意差（##:P<0.01、Dunnett 型多重比較）

§：n=5 であるため検定未実施。

**図　ビベグロンの膀胱容量、排尿圧、膀胱コンプライアンスに対する作用**

方法：ケタミン麻酔下の雌性アカゲザルを用いて、ビベグロンの静脈内投与後の膀胱機能に対する影響を膀胱内圧測定法(シストメトリー法)で検討した。

・ビベグロンとムスカリン受容体拮抗薬の併用効果

トルテロジン及びダリフェナシンの単剤投与は膀胱容量を用量依存的に増加させた。ビベグロンとトルテロジン又はダリフェナシン※との併用により、単剤と比べて膀胱容量の増加を示した。

表　ビベグロン及びムスカリン受容体拮抗薬の併用投与による膀胱容量への効果

| ベースラインからの増加量(%) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ビベグロン(mg/kg) | | 0 | 0.003 | 0.01 | 0.03 | 0.1 | 0.3 | 1 |
| トルテロジン (mg/kg) | 0 | － | 4.1±3.5 | 18.0±5.7 | 27.3±5.1 | 33.9± 9.5 | － | 55.9±18.5 |
| | 0.01 | 10.7± 5.0 | 26.7±4.9 | 31.0±6.3 | － | － | － | － |
| | 0.03 | 16.8±13.9 | 35.5±9.3 | 36.4±4.0 | 43.4±6.8 | － | － | － |
| | 0.1 | 40.3± 9.8 | － | － | 62.9±8.3 | 56.8± 8.1 | － | 69.6±14.6 |
| ダリフェナシン※ (mg/kg) | 0 | － | 4.1±3.5 | 18.0±5.7 | 27.3±5.1 | 33.9± 9.5 | 31.3± 5.0 | － |
| | 0.01 | 8.9± 7.1 | － | 13.7±4.0 | 23.7±3.3 | － | － | － |
| | 0.03 | 18.3± 8.6 | － | － | 37.1±9.4 | 43.3±12.6 | － | － |
| | 0.1 | 29.4± 8.9 | － | － | － | 58.0±19.5 | 68.7±20.9 | － |

平均値±標準誤差（n=5-6）

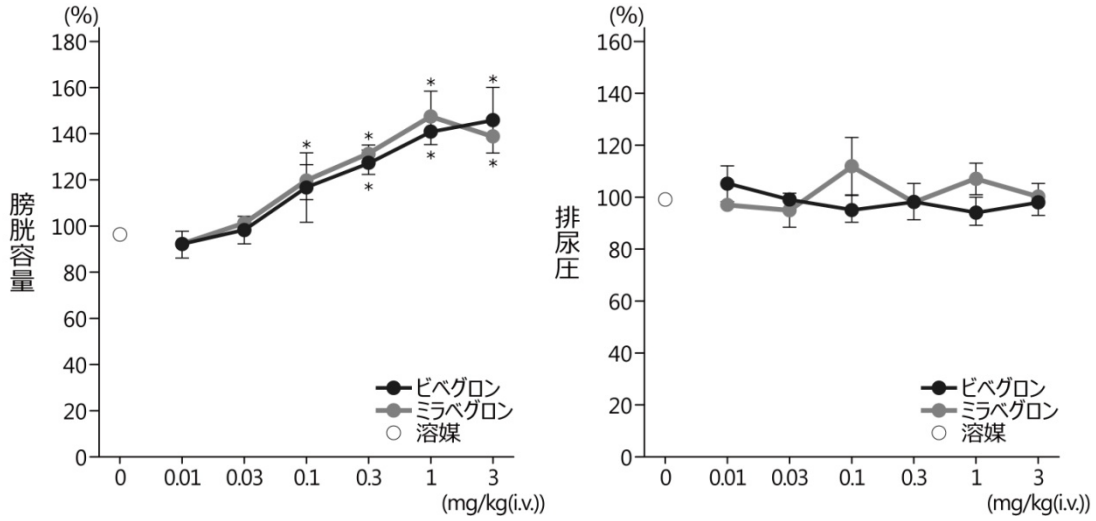
－：該当データなし

方法：ケタミン麻酔下の雌性アカゲザルを用いてビベグロンとトルテロジン又はダリフェナシンの併用投与(静脈内投与)の検討

※：国内未承認

②カニクイザルの膀胱機能に対する作用（無麻酔下）

無麻酔下のカニクイザルにおいて、ビベグロンは、用量依存的に膀胱容量を増加させ、その作用は0.3mg/kgから有意であった。一方、排尿圧に対してほとんど影響を与えなかった。




平均値±標準誤差（n=6）

＊：P<0.05 vs 溶媒群（Steel 検定）

図　ビベグロンの膀胱容量及び排尿圧に対する作用

方法：無麻酔下の雌性カニクイザルを用いて、ビベグロン及びミラベグロンの静脈内投与後の膀胱機能に対する作用をシストメトリー法で検討した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 1) 作用発現時間

後期第Ⅱ相国際共同試験（008 試験）ベース試験 Part 1 において、1 日平均排尿回数のベースラインからの変化量は、ビベグロン 100mg 群は 1 週時より、ビベグロン 50mg 群は 2 週時より、プラセボ群に比べ統計的に有意な減少が認められた（cLDA 法、$p<0.05$）。

また、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ベースラインからの変化量は、ビベグロン 50mg 及び 100mg 群で、プラセボ群と比較して 1 週時から統計的に有意な減少が認められた（cLDA 法、$p<0.05$）。

（「Ⅴ．5. (4) 検証的試験」の項参照）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

#### 2) 作用持続時間

該当資料なし

# Ⅶ. 薬物動態に関する項目

## 1．血中濃度の推移

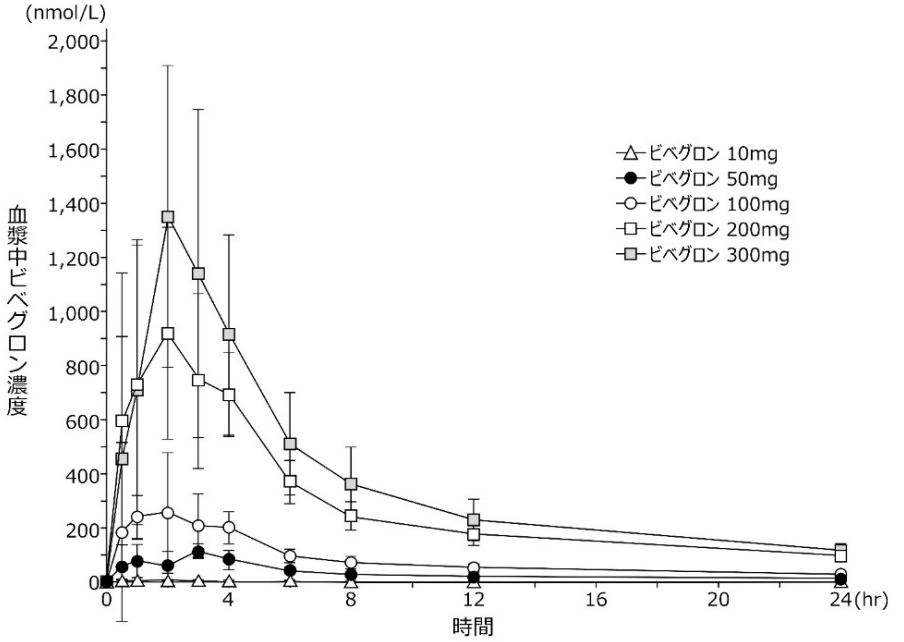
### (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

### (2)臨床試験で確認された血中濃度

#### 1)単回投与

健康成人男性6例にビベグロン10～300mg(カプセル)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。(003試験)




平均値±標準偏差

**図　健康成人にビベグロン10～300mgを空腹時単回経口投与したときのビベグロンの血漿中濃度推移**

**表　健康成人にビベグロン10～300mgを空腹時単回経口投与したときのビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ**

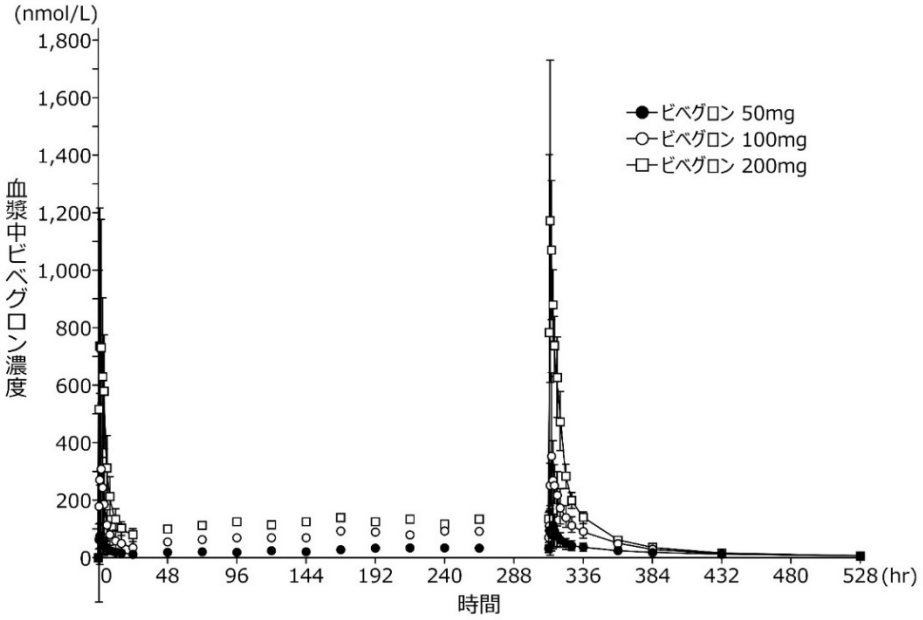
| 投与量 (mg) | 例数 | $C_{max}$ (nmol/L) | $t_{max}$ ♯ (hr) | $AUC_{inf}$ ($\mu$mol·hr/L) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 6 | 6.57 (60.9) | 1.00 (1.00 -4.00) | 0.212 (30.3) | 60.5 (40.8) |
| 50 | 6 | 134 (34.7) | 3.00 (0.800-3.00) | 1.92 (27.2) | 64.0 (12.6) |
| 100 | 6 | 360 (70.3) | 2.50 (0.500-4.00) | 3.89 (23.1) | 58.9 (21.3) |
| 200 | 6 | 1090 (40.3) | 2.00 (0.500-4.00) | 11.5 (16.2) | 59.1 (16.7) |
| 300 | 6 | 1580 (36.8) | 2.00 (1.00 -4.00) | 13.7 (25.5) | 60.7 (15.7) |

幾何平均 (%CV)
♯：中央値（最小値-最大値）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

2)反復投与

健康成人男性6例にビベグロン50、100及び200mg（カプセル）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。(009試験)




平均値±標準偏差

**図　健康成人にビベグロン50、100及び200mgを14日間空腹時に反復経口投与したときのビベグロンの血漿中濃度推移**

**表　健康成人にビベグロン50、100及び200mgを14日間空腹時に反復投与したときのビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ**

| 投与量 (mg) | 投与日 (日) | 例数 | $C_{max}$ (nmol/L) | $t_{max}$# (hr) | $AUC_{0-24}$ (μmol·hr/L) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | 1 | 6 | 90.1( 73.7) | 1.00 (0.500-4.00) | 0.559 (69.4) | — |
| | 14 | 5 | 110 ( 67.2) | 3.00 (0.500-3.00) | 1.28 (43.5) | 69.6 ( 9.9) |
| 100 | 1 | 6 | 324 (135.6) | 1.50 (0.500-6.00) | 1.89 (86.1) | — |
| | 14 | 5 | 354 ( 60.3) | 2.00 (2.00 -4.00) | 3.72 (29.6) | 64.9 (34.9) |
| 200 | 1 | 6 | 778 ( 57.4) | 2.00 (1.00 -4.00) | 5.31 (46.3) | — |
| | 14 | 6 | 1380 ( 28.1) | 1.00 (0.500-6.00) | 9.76 (14.8) | 59.7 ( 3.3) |

幾何平均 (%CV)

#:中央値（最小値-最大値）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

## (3)中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

### 1) 食事の影響

健康成人男性 8 例にビベグロン 50mg を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時の $C_{max}$ 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。（T101 試験）

**表　健康成人にビベグロン 50mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ**

| | 例数 | $C_{max}$ (nmol/L) | $t_{max}$ ＃ (hr) | $AUC_{inf}$ (μmol･hr/L) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 空腹時 | 8 | 155 (99.1) | 1.00 (0.500-4.00) | 1.92 (46.0) | 69.0 (12.5) |
| 食後 | 8 | 89.7 (84.3) | 1.00 (0.500-2.00) | 1.37 (39.7) | 68.9 (15.0) |
| 比較＃＃ (空腹時／食後) | － | 1.73 | － | 1.40 | － |

幾何平均（%CV）
＃：中央値（最小値-最大値）
＃＃：幾何平均比

### 2) 併用薬の影響

#### ①トルテロジン

健康成人(外国人)12 例にビベグロン 100mg 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（外国人）10 例にビベグロン 100mg と強い CYP3A4 及び P-糖タンパク（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。

※：経口剤は国内未発売

#### ③ジルチアゼム

健康成人(外国人)12 例にビベグロン 100mg 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（外国人）18 例にビベグロン 100mg 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ジゴキシン

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

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

## 2．薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ビベグロンの薬物動態について、ビベグロンを単回経口投与した際の薬物動態はいずれも non-compartment モデル解析によって評価した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

健康成人男性 8 例にビベグロン錠 50mg を空腹時に単回経口投与したときの見かけのクリアランス（幾何平均(%CV)）は 58.5（46.0）L/hr であった。(T101 試験)

### (5) 分布容積

健康成人男性 8 例にビベグロン錠 50mg を空腹時に単回経口投与したときの見かけの分布容積（幾何平均(%CV)）は 5820（56.1）L であった。(T101 試験)

### (6) その他

該当しない

## 3．母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4．吸収

バイオアベイラビリティー、吸収部位、吸収率

ヒトでの該当資料なし

## 5．分布

### (1) 血液-脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

［参考］

雄性ラットに[$^{14}$C]ビベグロン 5mg/kg を単回経口投与したところ、脳室以外の中枢神経系組織では放射能が検出されなかったことから、ビベグロン及びその代謝物は血液脳関門を通過し難いことが示唆された。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

［参考］

妊娠 18 日目のラットに[$^{3}$H]ビベグロン 10mg/kg を単回経口投与したところ、[$^{3}$H]ビベグロン由来の放射能は、血液胎盤関門を通過し胎児へ移行した。

### (3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

［参考］

分娩後の哺育中ラットに[$^{3}$H]ビベグロン 10mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中に放射能が認められたが、最高濃度は血漿中の $C_{max}$ よりも低かった。乳汁中からの消失は血漿と同様の推移を示し、投与後 24 時間の乳汁中放射能濃度は最高濃度の約 1/4 であった。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

［参考］

雄性ラットに[$^{14}$C]ビベグロン 5mg/kg を単回経口投与したとき、[$^{14}$C]ビベグロンは速やかに吸収され、様々な組織へ広範囲に分布した。多くの組織で、投与後 2 時間に最大濃度となった後、組織中放射能濃度は時間とともに低下し、大部分の組織中放射能は投与後 168 時間までに定量限界未満まで低下した。眼球、ぶどう膜、髄膜、包皮腺及び精巣は投与後 840 時間でも放射能を検出したが、経時的な放射能の消失は確認されたため、不可逆的に蓄積することはないと考えられた。また、眼の有色組織では放射能の減少が緩徐であるため、メラニン色素への結合が示唆された。ラットを用いた毒性試験では、放射能の消失が遅かったいずれの組織においても、毒性を示す所見や明らかな異常は認められていない。

### (6) 血漿蛋白結合率

#### 1) ヒト血漿蛋白結合率（*in vitro* 試験）

ヒト血漿に[$^{3}$H]ビベグロン 0.1～100 μmol/L（最終濃度）を添加したとき、各検討濃度での蛋白結合率は 49.6%～51.3%であり、検討した濃度範囲では、ビベグロンの濃度によらず蛋白結合率は一定であった。

#### 2) ヒト血球移行性（*in vitro* 試験）

ヒト血液に[$^{3}$H]ビベグロン 0.1～10 μmol/L（最終濃度）を添加したとき、各検討濃度での血液/血漿中濃度比は 0.8～1.0 であり、検討した濃度範囲では、ビベグロンの濃度によらず血球移行は一定であった。

## 6．代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

代謝経路

ビベグロン 50mg 又は[$^{14}$C]ビベグロン 100mg を単回経口投与したとき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（M7、M35、M36）及び 2 種の酸化的代謝物（M4、M17）が認められた。（日本人及び外国人データ）

[$^{14}$C]ビベグロン 100mg を単回経口投与したときのヒト尿及び糞中には主に未変化体として存在し、尿中には 4 種の代謝物（M3、M4、M6、M7）及び糞中には 3 種の代謝物（M1、M3、M11）が確認されたが、いずれの代謝物も投与量の 2%未満であった。

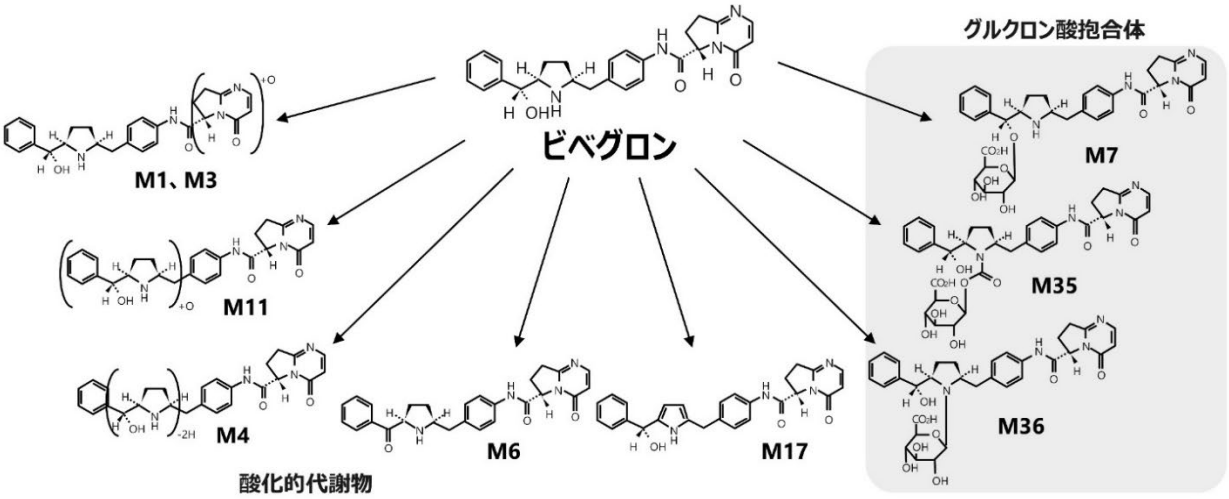



図　ビベグロンのヒト代謝経路

## (2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

### 1) 代謝関与酵素（*in vitro*）

ビベグロンはヒト肝ミクロソーム（NADPH 存在下）及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験では、ほとんど代謝されなかった。ヒト UGT 発現ミクロソームを用いてビベグロンのグルクロン酸抱合体生成に関与する代謝酵素を同定した結果、M35 は UGT1A3 により生成され、M36 は UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4 及び UGT1A9 により生成された。

### 2) CYP の阻害作用（*in vitro*）

ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）の代謝活性に対するビベグロンの阻害作用について検討した結果、ビベグロンはいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった（$IC_{50}$>100μmol/L）。また、ビベグロンは CYP3A4 に対する時間依存的阻害作用を示さなかった。

### 3) CYP の誘導作用（*in vitro*）

ヒト肝細胞を用いて CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）に対するビベグロンの誘導作用について検討した結果、ビベグロンはいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さなかった。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物の活性：該当資料なし

代謝物の比率

ビベグロン 50mg 又は[$^{14}$C]ビベグロン 100mg を単回経口投与したときのヒト血漿中主代謝物は M7（*O*-グルクロン酸抱合体）及び M35（*N*-カルバモイルグルクロン酸抱合体）であり、酸化的代謝物はわずかであった。[$^{14}$C]ビベグロン投与後 2 時間のヒト血漿中未変化体存在率は 78%であり、ヒト血漿中には主に未変化体として存在していた。

なお、M7 及び M35 は毒性学的な懸念のないグルクロン酸抱合体である。

## 7. 排泄

### 1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞便中

### 2) 排泄率

健康成人男性(外国人)6 例に[$^{14}$C]ビベグロン 100mg 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。また、投与後 5 日までに尿又は糞便中に排泄された放射能のうち未変化体の占める割合は、尿中では 92.7%であり、糞便中では 91.0%であった。(011 試験)

注) 本剤の用法及び用量は、「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。」である。

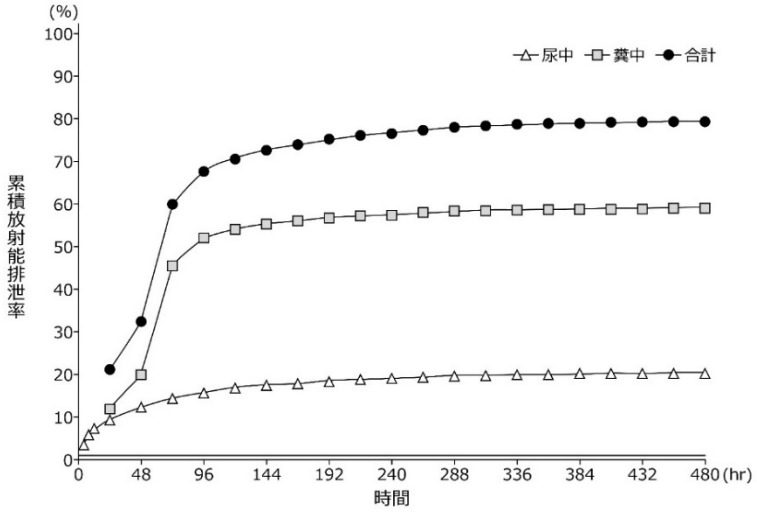



**図　[$^{14}$C]ビベグロン 100mg を単回経口投与したときの尿糞中放射能の累積排泄率**

## 8. トランスポーターに関する情報

ビベグロンは P-糖タンパク (P-gp) に対して、基質性を有する可能性は示唆されたが、阻害作用は認められなかった。

ビベグロンは BCRP、OAT1 及び OAT3 の基質ではなく、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 又は OAT3 の阻害作用は認められなかった。また、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する $IC_{50}$ はそれぞれ 23、36、6.54 及び 84.7 μmol/L であったが、ビベグロンは臨床用量では、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した影響を及ぼすことはないと考えられた。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1)高齢者

健康高齢男性（65～74 歳、6 例）にビベグロン 100mg 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。（009 試験）

**表　健康高齢男性及び健康若年男性にビベグロン 100mg を 14 日間反復投与したときの ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ**

| パラメータ(単位) | | | $C_{max}$ | $t_{max}$##  | $AUC_{0-24}$ | $t_{1/2}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 対象 | 年齢# | 例数 | (nmol/L) | (hr) | (μmol·h/L) | (hr) |
| 若年男性 | 23-39 | 5 | 354<br>(60.3) | 2.00<br>(2.00-4.00) | 3.72<br>(29.6) | 64.9<br>(34.9) |
| 高齢男性 | 65-74 | 6 | 667<br>(25.2) | 1.50<br>(0.500-4.00) | 5.40<br>(12.3) | 76.8<br>(6.6) |
| 高齢者/若年者の比 | | | 1.88 | — | 1.45 | — |

幾何平均（%CV）

#：最小値-最大値

##：中央値（最小値-最大値）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

### 2)肝機能障害患者

健康成人（正常な肝機能を有する被験者）と中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア 7～9）を有する男女（外国人）8 例にビベグロン 100mg 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ではそれぞれ 1.35 及び 1.27 倍であった。（013 試験）

**表　中等度の肝機能障害患者及び健康成人にビベグロン 100mg を単回経口投与したときの ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ**

| 肝機能障害 | 例数 | $C_{max}$# (nmol/L) | $t_{max}$## (hr) | $AUC_{inf}$# (μmol·hr/L) | $t_{1/2}$† (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 中等度 | 8 | 378 [265-540] | 1.00(0.50-3.00) | 4.10 [3.25-5.16] | 94.54(8.88) |
| 正常 | 8 | 281 [197-401] | 1.50(0.50-4.00) | 3.23 [2.56-4.07] | 92.48(9.37) |
| 肝機能障害患者/健康成人‡ | | 1.35[0.88-2.06] | — | 1.27[0.96-1.67] | — |

#：幾何平均［95%信頼区間］：混合効果モデルを用いて算出

##：中央値（最小値-最大値）

†：幾何平均（%CV）

‡：幾何平均比［90%信頼区間］

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

3)腎機能障害患者

腎機能障害者及び健康成人 8 例（外国人）にビベグロン 100mg を単回経口投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ を健康成人（eGFR 90mL/min/1.73m$^2$以上）と比べると、軽度の腎機能障害者（eGFR 90～60mL/min/1.73m$^2$）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/1.73m$^2$）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/1.73m$^2$未満）ではそれぞれ 1.42 及び 1.83 倍であった。(014 試験)

**表　腎機能障害者及び健康成人にビベグロン 100mg を単回経口投与したときの ビベグロンの血漿中薬物動態パラメータ**

| 腎機能障害 | 例数 | $C_{max}$ ♯ (nmol/L) | $t_{max}$ ♯♯ (hr) | $AUC_{inf}$ ♯ (nmol·hr/L) | $t_{1/2}$ † (hr) | $C_{max}$ 比 ‡ | $AUC_{inf}$ 比 ‡ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 軽度 | 8 | 473.01 [323.26-692.12] | 1.00 (0.50-3.00) | 5156.07 [4045.44-6571.60] | 96.2 (11.5) | 1.96 [1.23-3.13] | 1.49 [1.11-2.00] |
| 中等度 | 8 | 404.50 [277.65-589.30] | 1.25 (0.50-3.00) | 7137.53 [5615.70-9071.77] | 108.2 (21.0) | 1.68 [1.07-2.63] | 2.06 [1.55-2.74] |
| 高度 | 8 | 342.83 [232.00-506.62] | 0.50 (0.50-4.00) | 6337.17 [4940.96-8127.91] | 130.6 (10.0) | 1.42 [0.89-2.27] | 1.83 [1.36-2.46] |
| 正常 | 8 | 240.80 [159.24-364.11] | 1.50 (0.50-4.00) | 3466.04 [2663.08-4511.11] | 98.8 (13.9) | — | — |

♯：幾何平均［95%信頼区間］：混合効果モデルを用いて算出

♯♯：中央値（最小値-最大値）

†：幾何平均（%CV）

‡：幾何平均比（軽度、中等度、高度の腎機能障害者／健康成人）［90%信頼区間］

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

## 11. その他

該当しない

# Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

2. 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

[解説]
本剤の有効成分であるビベグロン及び本剤に含まれる添加剤に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、過敏症をおこす可能性がありますので投与をしないこと。

本剤の成分
ビベグロン、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、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、青色2号アルミニウムレーキ、カルナウバロウ

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

## 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 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。

[解説]
承認時までの臨床試験において、重篤な心疾患のある患者での使用経験がないため、安全性が確立していない。
重篤な心疾患のある患者では、心拍数の増加等により症状が悪化するおそれがあることから注意喚起するために設定した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3)肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**
**9.3.1 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。[16.6.2 参照]

[解説]
承認時までの臨床試験において、高度の肝機能障害のある患者での使用経験がないため、安全性が確立していない。高度の肝機能障害のある患者はビベグロンの血中濃度が増加するおそれがあることから注意喚起するために設定した。
(「Ⅶ. 10. 2)肝機能障害患者」の項参照)

### (4)生殖能を有する者
設定されていない

### (5)妊婦

**9.5 妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

[解説]
妊娠 18 日目のラットに[$^{3}$H]ビベグロン 10mg/kg を単回経口投与したところ、[$^{3}$H]ビベグロン由来の放射能は、血液胎盤関門を通過し胎児へ移行したことから設定した。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、患者（母体）に対する有益性と胎児への危険性を十分に考慮し投与すること。
なお、承認時までの臨床試験において妊婦、産婦及び授乳婦等を対象から除外した。
(「Ⅶ. 5. (2)血液-胎盤関門通過性」の項参照)

### (6)授乳婦

**9.6 授乳婦**
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

[解説]
分娩後の哺育中ラットに[$^{3}$H]ビベグロン 10mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中に放射能が認められたことから設定した。乳汁中の最高濃度は血漿中の $C_{max}$ よりも低かったが、乳汁中からの消失は血漿と同様の推移を示し、投与後 24 時間の乳汁中放射能濃度は最高濃度の約 1/4 であった。
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
なお、承認時までの臨床試験において妊婦、産婦及び授乳婦等を対象から除外した。
(「Ⅶ. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照)

### (7)小児等

**9.7 小児等**
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[解説]
承認までに、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験を実施していないため、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) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3 参照]

[解説]
一般に高齢者では生理機能が低下し副作用の発現頻度が高くなることや、症状が重症化する可能性があることから、高齢者への投与について注意喚起するために設定した。
(「Ⅶ. 10. 1)高齢者」の項参照)

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

10. 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。
10.2 併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| アゾール系抗真菌剤<br>イトラコナゾール等<br>HIV プロテアーゼ阻害剤<br>リトナビル等<br>[16.7.2 参照] | 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。 | 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<br>フェニトイン<br>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。 |

[解説]
強い CYP3A4 及び P-糖タンパク (P-gp) の阻害剤であるケトコナゾール*との併用によりビベグロンの曝露量が $C_{max}$ で 2.22 倍、$AUC_{inf}$ で 2.08 倍に増加したことから、ビベグロンが CYP3A4 又は P-gp の基質であることが示唆された。よって、CYP3A4 及び P-gp を阻害する薬物であるアゾール系抗真菌剤及び HIV プロテアーゼ阻害剤とのビベグロンの併用について注意喚起するために設定した。また、中程度の CYP3A4 及び P-gp の阻害剤であるジルチアゼムとの併用の試験結果からもビベグロンが CYP3A4 又は P-gp の基質であることが示唆された。
上記の結果に基づき CYP3A4 及び P-gp を誘導する薬剤と併用した場合は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、CYP3A4 及び P-gp を誘導する薬剤であるリファンピシン、フェニトイン及びカルバマゼピンとビベグロンとの併用について注意喚起するために設定した。
*ケトコナゾール：経口剤は国内未発売
(「Ⅶ. 1. (4)2)併用薬の影響」の項参照)

# 8．副作用

## (1) 重大な副作用と初期症状

11.1 **重大な副作用**
11.1.1 **尿閉**(頻度不明)

［解説］
承認までの臨床試験のうち、後期第Ⅱ相国際共同試験（008 試験）において、ビベグロン単独投与群で 1/1158 例、ビベグロンとトルテロジン ER 4mg 併用群で 3/378 例において非重篤な尿閉が認められた。観察を十分に行い、尿閉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。
なお、過活動膀胱患者を対象とした国内第Ⅲ相比較臨床試験（T301 試験:739 例）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（T302 試験:167 例）では尿閉の発現はなかった。

副作用症例

| 副作用名 | 患者<br>性・年齢 | 1 日投与量 | 投与期間 | 発現日<br>発現期間 | 重篤性 | 投与 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 尿閉 | 女性 60 歳<br>（外国人） | ビベグロン 50mg | 428 日 | 12 日目<br>7.89 ヵ月 | 非重篤 | 継続 | 回復 |
| 尿閉 | 女性 44 歳<br>（日本人） | ビベグロン 100mg＋<br>トルテロジン ER 4mg | 398 日 | 13 日目<br>3.57 週 | 非重篤 | 継続 | 回復 |
| 尿閉 | 女性 61 歳<br>（外国人） | ビベグロン 100mg＋<br>トルテロジン ER 4mg | 392 日 | 110 日目<br>1.57 週 | 非重篤 | 休薬 | 回復 |
| 尿閉 | 女性 50 歳<br>（外国人） | ビベグロン 100mg＋<br>トルテロジン ER 4mg | 393 日 | 57 日目<br>2.1 ヵ月 | 非重篤 | 継続 | 回復 |

## (2) その他の副作用

11.2 **その他の副作用**

| | 1～2%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 精神神経系 | | | 頭痛、めまい、不眠症、傾眠 |
| 消化器 | 口内乾燥、便秘 | | 悪心、腹部膨満、消化不良、胃炎、胃食道逆流性疾患、下痢、腹痛、食欲減退 |
| 循環器 | | | QT 延長、動悸 |
| 泌尿器・腎臓 | 尿路感染（膀胱炎等）、残尿量増加 | | 排尿躊躇、膀胱痛、遺尿、排尿困難 |
| 皮膚 | | | 発疹、多汗症、そう痒症 |
| 眼 | | 羞明 | 眼乾燥、霧視 |
| 肝臓 | | AST 上昇、ALT 上昇 | 肝機能異常、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇 |
| その他 | | | 疲労、ほてり、高脂血症、体液貯留、筋肉痛、浮腫、CK 上昇、口渇、血圧上昇、胸部不快感、顔面浮腫、倦怠感 |

［解説］
過活動膀胱患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（T301 試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（T302 試験）で発現した副作用を合算した結果から、2 件以上発現した事象を「1～2%未満」と「1%未満」の欄に記載した。また、後期第Ⅱ相国際共同試験（008 試験）で 2 件以上発現した事象のうち「1～2%未満」と「1%未満」の欄に記載していない事象を「頻度不明」の欄に記載した。
また、国内において製造販売後の自発報告として以下の副作用が集積されたことから、「頻度不明」の項に追記した。
・そう痒症（2021 年 2 月 15 日）、血圧上昇（2023 年 11 月 21 日）、食欲減退、胸部不快感（2024 年 10 月 8 日）、顔面浮腫、倦怠感（2026 年 10 月 27 日）
注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ◆副作用頻度一覧表等

国内第Ⅲ相比較試験（T301 試験）、国内第Ⅲ相長期投与試験（T302 試験）及び後期第Ⅱ相国際共同試験（008 試験）において、過活動膀胱患者を対象にビベグロン 3、15、50、100mg を投与し、発現した因果関係が否定できない有害事象の発現率は以下のとおりであった。

**表　副作用の種類別発現頻度一覧**

| 試験名 | 国内第Ⅲ相比較試験(T301) | | 国内第Ⅲ相長期投与試験(T302) | | 後期第Ⅱ相国際共同試験(008) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験者 | 日本人 | | 日本人 | | 外国人 | 日本人 |
| 投与量 | 50mg | 100mg | 維持例 50mg | 増量例 50～100mg | 3mg、15mg 50mg、100mg | |
| 安全性全体採用被験者数 | 370 | 369 | 116 | 51 | 1004 | 154 |
| 発現被験者数 | 28 | 20 | 21 | 6 | 149 | 13 |
| 発現件数 | 37 | 22 | 26 | 6 | 248 | 14 |
| 発現率(%) | 7.6 | 5.4 | 18.1 | 11.8 | 14.8 | 8.4 |

| 有害事象名 | 発現件数　(発現率(%)) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 合計 | 28 (7.6) | 20 (5.4) | 21 (18.1) | 6 (11.8) | 149 (14.8) | 13 (8.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | | 1 (0.3) | | | | |
| 貧血 | | 1 (0.3) | | | | |
| 心臓障害 | 2 (0.5) | 2 (0.5) | 1 (0.9) | | 5 (0.5) | |
| 不整脈 | | | 1 (0.9) | | | |
| 動悸 | | 2 (0.5) | | | 3 (0.3) | |
| 洞性徐脈 | 1 (0.3) | | | | 1 (0.1) | |
| 上室性期外収縮 | 1 (0.3) | | | | | |
| 心室性期外収縮 | | | | | 1 (0.1) | |
| 耳および迷路障害 | | | | | 2 (0.2) | |
| 回転性めまい | | | | | 2 (0.2) | |
| 眼障害 | 2 (0.5) | | | | 14 (1.4) | 2 (1.3) |
| 眼乾燥 | | | | | 10 (1.0) | |
| 羞明 | 2 (0.5) | | | | | |
| 点状角膜炎 | | | | | 1 (0.1) | |
| 網膜出血 | | | | | | 1 (0.6) |
| 霧視 | | | | | 4 (0.4) | |
| 黄斑線維症 | | | | | | 1 (0.6) |
| 胃腸障害 | 13 (3.5) | 4 (1.1) | 4 (3.4) | 4 (7.8) | 73 (7.3) | 5 (3.2) |
| 腹部不快感 | 1 (0.3) | | | | 2 (0.2) | 1 (0.6) |
| 腹部膨満 | | | | | 3 (0.3) | |
| 上腹部痛 | | 1 (0.3) | | | 3 (0.3) | |
| 便秘 | 6 (1.6) | 1 (0.3) | 2 (1.7) | 2 (3.9) | 18 (1.8) | 3 (1.9) |
| 下痢 | 1 (0.3) | | | | 2 (0.2) | |
| 口内乾燥 | 5 (1.4) | 1 (0.3) | 3 (2.6) | 2 (3.9) | 35 (3.5) | 1 (0.6) |
| 消化不良 | | | | | 3 (0.3) | |
| おくび | | | | | 1 (0.1) | |
| 鼓腸 | | 1 (0.3) | | | 2 (0.2) | |
| 胃炎 | | | | | 3 (0.3) | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.3) | | | | 3 (0.3) | |
| 悪心 | | | | | 8 (0.8) | |
| 口内炎 | 1 (0.3) | | | | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (0.8) | 2 (0.5) | | | 19 (1.9) | |
| 無力症 | | | | | 1 (0.1) | |
| 胸部不快感 | 1 (0.3) | | | | | |
| 胸痛 | | | | | 1 (0.1) | |
| 疲労 | | | | | 11 (1.1) | |
| 異常感 | | | | | 1 (0.1) | |
| 熱感 | | | | | 2 (0.2) | |
| 全身性浮腫 | | | | | 1 (0.1) | |
| 倦怠感 | | 1 (0.3) | | | | |
| 浮腫 | 1 (0.3) | | | | | |
| 末梢性浮腫 | | | | | 1 (0.1) | |
| 疼痛 | | | | | 1 (0.1) | |
| 口渇 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | | | 1 (0.1) | |
| 温度変化不耐症 | | | | | 1 (0.1) | |

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| 試験名 | 国内第Ⅲ相比較試験(T301) | | 国内第Ⅲ相長期投与試験(T302) | | 後期第Ⅱ相国際共同試験(008) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験者 | 日本人 | | 日本人 | | 外国人 | 日本人 |
| 投与量 | 50mg | 100mg | 維持例 50mg | 増量例 50～100mg | 3mg、15mg 50mg、100mg | |
| 有害事象名 | 発現件数 (発現率(%)) | | | | | |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.3) | 2 (0.5) | | | | |
| 肝機能異常 | 1 (0.3) | 2 (0.5) | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 3 (2.6) | | 8 (0.8) | 2 (1.3) |
| 気管支炎 | | | | | | 1 (0.6) |
| 膀胱炎 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 3 (2.6) | | 1 (0.1) | |
| 咽頭炎 | | | | | | 1 (0.6) |
| 膿尿 | | | | | 1 (0.1) | |
| 尿路感染 | | | | | 4 (0.4) | |
| 大腸菌性尿路感染 | | | | | 1 (0.1) | |
| 口腔ヘルペス | | | | | 1 (0.1) | |
| 臨床検査 | 5 (1.4) | 7 (1.9) | 10 (8.6) | | 7 (0.7) | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.3) | | 1 (0.9) | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.3) | | 1 (0.9) | | | |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.3) | | | | | |
| 血中コレステロール増加 | | | | | 1 (0.1) | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | | 2 (0.5) | 1 (0.9) | | | |
| 血中クレアチニン増加 | | 1 (0.3) | | | | |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.3) | | | | | |
| 心電図ＱＴ延長 | | | | | 4 (0.4) | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | | | | |
| 好中球数減少 | 1 (0.3) | | | | | |
| 血小板数減少 | | | 1 (0.9) | | | |
| 白血球数減少 | | 1 (0.3) | | | | |
| 尿中白血球陽性 | | | 1 (0.9) | | | |
| 心電図異常Ｔ波 | | | | | 1 (0.1) | |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.3) | | | | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | 1 (0.3) | 1 (0.9) | | | |
| 尿量減少 | | | | | 1 (0.1) | |
| 残尿量増加 | | 1 (0.3) | 5 (4.3) | | | |
| 代謝および栄養障害 | | | | | 7 (0.7) | 1 (0.6) |
| 体液貯留 | | | | | 3 (0.3) | |
| 高コレステロール血症 | | | | | 2 (0.2) | |
| 食欲亢進 | | | | | 1 (0.1) | |
| 食欲減退 | | | | | | 1 (0.6) |
| 高脂血症 | | | | | 1 (0.1) | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.3) | | 1 (0.9) | 1 (2.0) | 8 (0.8) | |
| 関節痛 | | | 1 (0.9) | | 1 (0.1) | |
| 背部痛 | | | | | 1 (0.1) | |
| 筋痙縮 | | | | | 1 (0.1) | |
| 筋肉痛 | | | | | 3 (0.3) | |
| 頚部痛 | | | | | 1 (0.1) | |
| 関節リウマチ | | | | 1 (2.0) | | |
| 腱炎 | | | | | 1 (0.1) | |
| 斜頚 | | | | | 1 (0.1) | |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.3) | | | | | |
| 神経系障害 | 1 (0.3) | 2 (0.5) | 3 (2.6) | | 33 (3.3) | 1 (0.6) |
| 味覚消失 | | | | | 1 (0.1) | |
| 脳梗塞 | | | 1 (0.9) | | | |
| 浮動性めまい | | | 1 (0.9) | | 10 (1.0) | |
| 頭痛 | | | | | 15 (1.5) | 1 (0.6) |
| 過眠症 | | | | | 1 (0.1) | |
| 感覚鈍麻 | | 1 (0.3) | | | | |
| 錯感覚 | | | | | 1 (0.1) | |
| 傾眠 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | | | 6 (0.6) | |
| 一過性脳虚血発作 | | | 1 (0.9) | | | |
| 平衡障害 | | | | | 1 (0.1) | |

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| 試験名 | 国内第Ⅲ相比較試験(T301) | | 国内第Ⅲ相長期投与試験(T302) | | 後期第Ⅱ相国際共同試験(008) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験者 | 日本人 | | 日本人 | | 外国人 | 日本人 |
| 投与量 | 50mg | 100mg | 維持例 50mg | 増量例 50～100mg | 3mg、15mg 50mg、100mg | |
| 有害事象名 | 発現件数 (発現率(%)) | | | | | |
| 精神障害 | | | | | 6 (0.6) | |
| うつ病 | | | | | 1 (0.1) | |
| 遺尿 | | | | | 2 (0.2) | |
| 不眠症 | | | | | 2 (0.2) | |
| 睡眠障害 | | | | | 1 (0.1) | |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | | | 12 (1.2) | 1 (0.6) |
| 膀胱痛 | | | | | 2 (0.2) | |
| 排尿困難 | 1 (0.3) | | | | 1 (0.1) | |
| 血尿 | | | | | | 1 (0.6) |
| 緊張性膀胱 | | | | | 1 (0.1) | |
| 頻尿 | | | | | 1 (0.1) | |
| 尿道痙攣 | | | | | 1 (0.1) | |
| 排尿躊躇 | | | | | 3 (0.3) | |
| 尿閉 | | | | | 1 (0.1) | |
| 尿流量減少 | | 1 (0.3) | | | | |
| 膀胱痙縮 | | | | | 1 (0.1) | |
| 終末尿滴下 | | | | | 1 (0.1) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | 1 (0.9) | | 2 (0.2) | |
| 喘息 | | | 1 (0.9) | | | |
| 発声障害 | | | | | 1 (0.1) | |
| 鼻乾燥 | | | | | 1 (0.1) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.3) | | | 1 (2.0) | 9 (0.9) | 1 (0.6) |
| 皮膚乾燥 | | | | | 1 (0.1) | |
| 湿疹 | 1 (0.3) | | | | | |
| 紅斑 | | | | | 2 (0.2) | |
| 多汗症 | | | | | 2 (0.2) | |
| 光線過敏性反応 | | | | | | 1 (0.6) |
| そう痒症 | | | | 1 (2.0) | 1 (0.1) | |
| 発疹 | | | | | 2 (0.2) | |
| そう痒性皮疹 | | | | | 1 (0.1) | |
| 血管障害 | | | 1 (0.9) | | 9 (0.9) | 1 (0.6) |
| 潮紅 | | | | | 5 (0.5) | |
| 高血圧 | | | 1 (0.9) | | 1 (0.1) | |
| 起立性低血圧 | | | | | 1 (0.1) | |
| ほてり | | | | | 2 (0.2) | 1 (0.6) |

事象名：MedDRA/J Ver.19.0
承認時社内集計(承認時評価資料)

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。
注）同一症例で複数の副作用が発現している。

◆背景因子別副作用発現頻度

承認までに実施された国内第Ⅲ相臨床試験において、ビベグロン錠を投与された患者の背景因子別副作用発現頻度は以下のとおりである。

表　背景因子別副作用発現頻度

| 試験 | | 国内第Ⅲ相比較試験（T301 試験） | | | 国内第Ⅲ相長期投与試験（T302 試験） |
|---|---|---|---|---|---|
| 背景因子＼投与 | | プラセボ | ビベグロン 50mg | ビベグロン 100mg | 全体（維持量＋増量） 50～100mg |
| | | 発現被験者数/各分類の被験者数（発現率(%)） | | | |
| 性別 | 男 | 2/36 (5.6) | 4/36 (11.1) | 0/38 (0.0) | 3/20 (15.0) |
| | 女 | 17/333 (5.1) | 24/334 (7.2) | 20/331 (6.0) | 24/147 (16.3) |
| 年齢 | 65 歳未満 | 7/238 (2.9) | 14/239 (5.9) | 8/239 (3.3) | 11/93 (11.8) |
| | 65 歳以上 | 12/131 (9.2) | 14/131 (10.7) | 12/130 (9.2) | 16/74 (21.6) |
| 体重 | 55kg 未満 | 7/176 (4.0) | 14/186 (7.5) | 12/176 (6.8) | 14/86 (16.3) |
| | 55kg 以上 | 12/193 (6.2) | 14/184 (7.6) | 8/193 (4.1) | 13/81 (16.0) |
| 抗コリン薬 | 併用あり | － | － | － | 8/34 (23.5) |
| | 併用なし | | | | 19/133 (14.3) |

発現率(%)＝(発現被験者数÷各分類の被験者数)×100

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

## 9．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

**14.1 薬剤交付時の注意**

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ある。

［解説］

本剤は PTP 包装であることから、日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日)「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。

## 12. その他の注意

### (1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

# Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

### (1) 薬効薬理試験

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

### (2) 安全性薬理試験

安全性薬理作用として中枢神経系、心血管系、呼吸系、消化器系に対する作用を検討した。

被験物質：ビベグロン

| 評価対象となる組織 | 試験項目 | 動物種/系統 (n) | 投与経路 | 投与量 | 特記すべき所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系 | FOB 法 | SD 系ラット (雌 1 群 6 例) | 経口 | 2、20 及び 1000mg/kg 単回投与 | 20 及び 1000mg/kg：<br>自発運動量減少、異常姿勢、異常歩行<br>1000mg/kg：<br>眼瞼閉鎖、筋緊張低下、縮瞳、あえぎ呼吸、腹臥位、体温低下 |
| 心血管系及び呼吸系 | hERG 電流 | hERG チャネルを安定発現させた CHO-K1 細胞 | *in vitro* | 31、101 μmol/L | 101 μmol/L：<br>添加前値と比較して 21%の hERG 電流抑制 |
| | テレメトリー | 無麻酔アカゲザル (雌雄各 2 例) | 経口 | 2.5、15 及び 135mg/kg 単回漸増投与 | 2.5、15 及び 135mg/kg：<br>心拍数増加、QT 間隔短縮、呼吸数増加、体温上昇<br>15 及び 135mg/kg：<br>PR 間隔短縮<br>135mg/kg：<br>血圧上昇、QRS 間隔延長、呼吸深度増加 |
| 心血管系(フォローアップ) | PatchXpress アッセイ | hERG、hKCNQ1/hKCNE1 及び hNav1.5 チャネルを発現させた CHO 又は HEK293 細胞 | *in vitro* | 3、10、30 μmol/L | 30 μmol/L：<br>添加前値と比較して 0.2Hz 刺激時に 14%、3Hz 刺激時に 28%のナトリウム電流の抑制 |
| | テレメトリー | 無麻酔アカゲザル (雄 3 例、雌 1 例) | 経口 | 20mg/kg 4 日間反復投与 | 1 日目：<br>心拍数増加、PR 間隔短縮、QT 間隔短縮、体温上昇<br>2～4 日目：<br>心拍数増加、PR 間隔短縮、QT 間隔短縮(以上、すべて 1 日目より程度は小さい) |
| | テレメトリー | 無麻酔アカゲザル (雄 1 例、雌 3 例) | 経口 | トルテロジン 20mg/kg 単回投与、本薬 20mg/kg 及びトルテロジン 20mg/kg 単回併用投与 | トルテロジン単独：<br>心拍数増加、PR 間隔短縮、QT 間隔延長、QTci 間隔延長、血圧上昇<br><br>併用：<br>心拍数増加(併用の方が程度が大きい)、PR 間隔短縮、QT 間隔短縮、QTci 間隔延長、血圧上昇、体温上昇 |
| | テレメトリー | 無麻酔アカゲザル (雌雄各 2 例) | 経口 | ダリフェナシン 20mg/kg 単回投与、本薬 20mg/kg 及びダリフェナシン 20mg/kg 単回併用投与 | ダリフェナシン単独：<br>QT 間隔延長、QTci 間隔延長、血圧低下<br><br>併用：<br>心拍数増加、PR 間隔短縮、QT 間隔短縮、QTci 間隔延長、血圧低下後上昇 |

注)：ダリフェナシンは、国内未承認　QTci 間隔：個体別補正した QT 間隔

**補足的安全性薬理試験**

| 評価対象となる組織 | 試験項目 | 動物種/系統 | 投与方法 | 投与量 | 特記すべき所見 |
|---|---|---|---|---|---|
| 消化器系 | 小腸輸送能試験 | SD 系ラット(雄 1 群 10 例) | 経口 | 30、100 及び 300mg/kg 単回投与 | 300mg/kg：小腸輸送抑制 |

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 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 | 経口 | >1000 |
| サル | 経口 | >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。

### (2) 反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与経路、期間(n) | 投与量(mg/kg) | 無毒性量(mg/kg/日)[ヒト曝露量との AUC 比]# | 主な毒性所見 |
|---|---|---|---|---|
| マウス | 経口、3 箇月間(雌雄 10 例/群) | 30、100、250、500、1000 | 100[36 倍] | ≧250mg/kg：死亡[1000mg/kg(雄 7/10、雌 1/10)、500mg/kg(雄 3/10、雌 2/10)、250mg/kg(雄 1/10)]、流涎 |
| ラット | 経口、6 箇月間(雌雄 10 例/群) | 10、30、180 | 30[27 倍] | 180mg/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 |
| サル | 経口、9 箇月間(雌雄 4 例/群) | 25、100、300 | 100[21 倍] | 300mg/kg:腹部膨満、心電図検査の変化(QRS 間隔の延長)、肝臓にごく軽度のリンパ球及びその他の単核細胞の細胞浸潤 |

#：日本人高齢女性にビベグロン 50mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の $AUC_{0-24}$ の推定値（2.62μmol･hr/L）を用いて算出。

### (3) 遺伝毒性試験

| 試験名 | | 評価系 | 濃度又は投与量 | 結果 |
|---|---|---|---|---|
| *in vitro* 試験 | Ames 試験 | *S. typhimurium* TA97a、TA98、TA100、TA1535及び *E. coli* WP2 *uvrA* pKM101 の5菌株 | 代謝活性化系非存在下、存在下ともに30～5000μg/plate | 陰性 |
| | ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 | ヒト末梢血リンパ球 | 代謝活性化系非存在下、存在下ともに 51.2～225.0μmol/L | 陰性 |
| *in vivo* 試験 | ラット骨髄を用いた小核試験 | 雌雄性SD系ラット | 2～1000mg/kg/日 | 陰性 |

### (4) がん原性試験

| 動物種 | 性別 | 投与量<br>(反復経口投与) | 投与期間 | ヒト曝露量<br>との AUC 比# | 結果 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス | 雄 | 10、30、90mg/kg | 104 週 | 26倍 | ビベグロンに起因する腫瘍発生は認められなかった |
| | 雌 | 15、50、150mg/kg | 99 週 | 68倍 | |
| ラット | 雄 | 3、10、20、30mg/kg | 104 週 | 22倍 | |
| | 雌 | 20、60、180mg/kg | 104 週 | 146倍 | |

#：日本人高齢女性にビベグロン 50mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の $AUC_{0-24}$ の推定値（2.62 μmol･hr/L）を用いて算出。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受(授)胎能及び着床までの初期胚発生

| 動物種 | 投与経路、期間<br>(n) | 投与量<br>(mg/kg) | 無毒性量(mg/kg/日)<br>[ヒト曝露量との AUC 比]# | 主な毒性所見 |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 経口、6 週間<br>雄：交配前 15 日間<br>～計画殺前日<br>(雄 20 例/群) | 10、30、300 | 親動物：10<br>[2.9 倍]<br>授胎能、初期胚発生：300<br>[341 倍] | 親動物：<br>≧30mg/kg：体重増加抑制<br>受胎能：<br>変化なし |
| ラット | 経口、<br>雌：交配前 14 日間<br>～妊娠 7 日<br>(雌 20 例/群) | 30、100、300、1000 | 親動物：300<br>[277 倍]<br>受胎能、初期胚発生：300<br>[277 倍] | 親動物：<br>死亡：1000mg/kg(2/20 例)<br>1000mg/kg：体重増加抑制、摂餌量減少、活動性の低下、結腸の拡張、無便等<br>受胎能：<br>1000mg/kg：受胎率の低下† |

#### 2) 胚・胎児発生

| 動物種 | 投与経路、期間<br>(n) | 投与量<br>(mg/kg) | 無毒性量(mg/kg/日)<br>[ヒト曝露量との AUC 比]# | 主な毒性所見 |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 経口、<br>妊娠 6～20 日<br>(雌 28 例/群) | 30、100、300、<br>1000## | 母動物：300<br>[342 倍]<br>胚・胎児：300<br>[342 倍]<br>催奇形性：300<br>[342 倍] | 母動物：<br>死亡：1000mg/kg(5/20 例)<br>1000mg/kg：体重増加抑制、摂餌量減少、胃・十二指腸・盲腸の拡張、便の蓄積・硬化、無便等 |
| ウサギ | 経口、<br>妊娠 7～20 日<br>(雌 22 例/群) | 30、100、300 | 母動物：100<br>[355 倍]<br>胚・胎児：100<br>[355 倍]<br>催奇形性：300<br>[1118 倍] | 母動物：<br>300mg/kg：摂餌量減少<br>胎児：<br>300mg/kg：体重減少、不完全骨化の発現頻度の増加 |

3)出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

| 動物種 | 投与経路、期間<br>(n) | 投与量<br>(mg/kg) | 無毒性量(mg/kg/日)<br>[ヒト曝露量との AUC 比]# | 主な毒性所見 |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 経口、<br>妊娠 6 日～分娩後 20 日<br>(雌 20 例/群) | 30、100、500 | 母動物：30<br>[11 倍]<br>生殖機能：100<br>[110 倍]<br>出生児：100<br>[110 倍] | 母動物：<br>≧100mg/kg：体重増加抑制<br>500mg/kg：摂餌量減少<br>出生児：<br>500mg/kg：全同腹児死亡、死産率の増加、体重減少、体重増加抑制、発育分化(毛生、切歯萌出、眼瞼開裂、包皮分離)遅延‡、反射反応の低下‡ |

#：日本人高齢女性にビベグロン 50mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の $AUC_{0-24}$ の推定値（2.62 μmol･hr/L）を用いて算出。

##：母動物に死亡を含む重度の毒性が認められたため、この群については帝王切開時の検査を実施せず試験を早期終了した。

†：一般状態の悪化に関連した変化であると考察。

‡：体重減少に起因する二次的影響の可能性があると考察。

## (6)局所刺激性試験

該当資料なし

## (7)その他の特殊毒性

### 1)光毒性試験

有色ラットにビベグロン 30 及び 300mg/kg を 3 日間反復経口投与し、最終投与後に紫外線を照射した結果、皮膚反応、眼科検査及び病理組織学的検査（眼及び視神経）に光毒性を示す変化は認められなかった。

### 2)ムスカリン受容体拮抗薬との併用毒性試験

カニクイザルの 3 箇月間反復ビベグロンとトルテロジン併用経口投与毒性試験（ビベグロン/トルテロジン：0/1、0/5、100/1、100/3 及び 100/5mg/kg）の結果、ビベグロン及びトルテロジンの併用投与によって、未知の毒性あるいは毒性の増悪は認められなかった。

# Ⅹ. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製　　剤：ベオーバ®錠 50mg　処方箋医薬品[注)]　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ビベグロン　該当しない

## 2. 有効期間

36 箇月

〈旧包装形態：乾燥剤なし〉
24 箇月

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

該当しない

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：ベオーバ®錠を服用される方へ

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬
$\beta_3$アドレナリン受容体作動薬
ミラベグロン（ベタニス®錠 25mg／錠 50mg、アステラス製薬）
ムスカリン受容体拮抗薬
オキシブチニン塩酸塩（ポラキス®錠 1／錠 2／錠 3、チェプラファーム）、プロピベリン塩酸塩（バップフォー®錠 10／錠 20／細粒 2%、大鵬薬品工業）、コハク酸ソリフェナシン（ベシケア®錠 2.5mg／錠 5mg、ベシケア OD®錠 2.5mg／OD 錠 5mg、アステラス製薬）、フェソテロジンフマル酸塩（トビエース®錠 4mg／錠 8mg、ファイザー）、イミダフェナシン（ウリトス®錠 0.1mg／OD 錠 0.1mg、杏林製薬）（ステーブラ®錠 0.1mg／OD 錠 0.1mg、小野薬品工業）

## 7. 国際誕生年月日

2018 年 9 月 21 日（日本）

## ８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---|---|---|---|---|
| ベオーバ®錠 50mg | 2018 年 9 月 21 日 | 23000AMX00813000 | 2018 年 11 月 20 日 | 2018 年 11 月 27 日 |

## ９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

8 年：2018 年 9 月 21 日～2026 年 9 月 20 日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない。

## 13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード（YJ コード） | HOT(9 桁)番号 | レセプト電算処理システム用コード |
|---|---|---|---|---|
| ベオーバ®錠 50mg | 2590017F1025 | 2590017F1025 | 126530902 | 622653001 |

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

# ＸＩ．文献

## １．引用文献

1) Abrams, P, et al.:Neurourol Urodyn. 2002 ;21 :167-178(PMID:11857671)
2) 社内資料：国内第Ⅲ相比較試験(2018 年 9 月 21 日承認、CTD2.7.6.2.18)
3) 社内資料：国内長期投与試験(2018 年 9 月 21 日承認、CTD2.7.6.2.19)

## ２．その他の参考文献

「Ｖ．1. 効能又は効果」に関する参考資料 過活動膀胱の構成要素
「Ｖ．2. 効能又は効果に関連する注意」に関する参考資料 過活動膀胱と鑑別すべき主たる疾患
参 1) 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,過活動膀胱診療ガイドライン,第 2 版,
リッチヒルメディカル; 2015 年.

# ⅩⅡ. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果
過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 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。
5.2 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。

6. 用法及び用量
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。

海外での承認状況

| 国名 | 会社名 | 販売名 | 剤形・規格 |
|---|---|---|---|
| 韓国 | Jeil | Beova | Tab.50mg |
| タイ | Eisai (Thailand) Marketing Co., Ltd. | Beova | FC tab 50mg |
| フィリピン | HI-Eisai Pharmaceutical, Inc | Beova | FC tab 50mg |
| マレーシア | EISAI (MALAYSIA) SDN. BHD | Beova | 50mg film-coated tablets |
| 台湾 | PIRAMAL PHARMA LIMITED | GEMTESA | Tablets 75 mg |

ライセンス関係にある企業が承認を受けている。(2026 年 2 月 5 日時点)

| |
|---|
| 国名：米国 (2020 年 12 月承認) |
| 会社名：Urovant Sciences, Inc. |
| 販売名：GEMTESA |
| 剤形・規格：Tablets:75mg |
| 効能又は効果<br>**1 INDICATIONS AND USAGE**<br>GEMTESA® is indicated for the treatment of overactive bladder (OAB) with symptoms of urge urinary incontinence, urgency, and urinary frequency in adults. |
| 用法及び用量<br>**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**<br>**2.1 Recommended Dosage**<br>The recommended dosage of GEMTESA is one 75 mg tablet orally, once daily with or without food. Swallow GEMTESA tablets whole with a glass of water.<br>In adults, GEMTESA tablets also may be crushed, mixed with a tablespoon (approximately 15 mL) of applesauce and taken immediately with a glass of water *[see Clinical Pharmacology 12.3)].* |

(2020 年 12 月改訂)

上記を含め、欧州 (EMA)において Obgemsa75mg film-coated tablets の名称で、ライセンス関係にない企業が承認を受けている。(2026 年 2 月 5 日時点)

## ２．海外における臨床支援情報

### 1)妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国の添付文書）とは異なる。なお、オーストラリア分類の情報は無い。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

FDA（米国の添付文書の記載）(GEMTESA Tablets:75mg 2020年12月改訂)

**8.1 Pregnancy**

Risk Summary There are no available data on GEMTESA use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes.
In animal studies, no effects on embryofetal development were observed following administration of vibegron during the period of organogenesis at exposures approximately 275-fold and 285-fold greater than clinical exposure at the recommended daily dose of GEMTESA, in rats and rabbits, respectively. Delayed fetal skeletal ossification was observed in rabbits at approximately 898-fold clinical exposure, in the presence of maternal toxicity. In rats treated with vibegron during pregnancy and lactation, no effects on offspring were observed at 89-fold clinical exposure. Developmental toxicity was observed in offspring at approximately 458-fold clinical exposure, in the presence of maternal toxicity. No effects on offspring were observed at 89-fold clinical exposure *(see Data).*
The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies carry some risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

*Animal Data*

300, or 1000 mg/kg/day vibegron during the period of organogenesis (Days 6 to 20 of gestation). These doses were associated with systemic exposures (AUC) 0-, 9-, 89-, 275-, and 1867-fold higher, respectively, than in humans treated with the recommended daily dose of GEMTESA. No embryo-fetal developmental toxicity was observed at doses up to 300 mg/kg/day. Treatment with the high dose of 1000 mg/kg/day was discontinued due to maternal toxicity.
In an embryo-fetal developmental toxicity study, pregnant rabbits were treated with daily oral doses of 0, 30, 100, or 300 mg/kg/day vibegron during the period of organogenesis (Days 7 to 20 of gestation). These doses were associated with systemic exposures (AUC) 0-, 86-, 285-, and 898-fold higher, respectively, than in humans treated with the recommended daily dose of GEMTESA. No embryo-fetal developmental toxicity was observed at doses of vibegron up to 100 mg/kg/day. Maternal toxicity (decreased food consumption), reduced fetal body weight, and an increased incidence of delayed skeletal ossification, were observed at 300 mg/kg/day.
In a pre-and post-natal developmental toxicity study, pregnant or lactating rats were treated with daily oral doses of 0, 30, 100, or 500 mg/kg/day vibegron from day 6 of gestation through day 20 of lactation. These doses were associated with estimated systemic exposures (AUC) 0-, 9-, 89-, and 458-fold higher, respectively, than in humans treated with the recommended daily dose of GEMTESA. No developmental toxicity was observed in F1 offspring at doses up to 100 mg/kg/day. Maternal toxicity was observed during lactation (decreased body weight gain) at doses ≥100 mg/kg/day and during gestation (decreased body weight gain and food consumption) at 500 mg/kg/day. Developmental toxicity was observed in F1 offspring (increased stillborn index, lethality, reduced viability and weaning indices, decreased body weight and body weight gains, low physical development differentiation indices, and effects on sensory function and reflexes) at 500 mg/kg/day.

**8.2 Lactation**

Risk Summary There are no data on the presence of vibegron in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects on milk production. When a single oral dose of radiolabeled vibegron was administered to postnatal nursing rats, radioactivity was observed in milk *(see Data).* When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GEMTESA and any potential adverse effects on the breastfed infant from GEMTESA or from the underlying maternal condition.

Data

*Animal Data*

In a lactational transfer study, lactating rats were treated with a single oral dose of 10 mg/kg radiolabeled [$^{3}$H] vibegron on postpartum day 10. Levels of radioactivity were determined in milk and plasma collected at 1, 4, 12, and 24 after dosing. The Cmax of total radioactivity in milk and plasma were observed at 9 and 2 hours after dosing, respectively, with a maximum milk-to-plasma concentration ratio of 2.2 observed at 12 hours after dosing. Vibegron elimination from milk showed a similar trend as that from plasma. The radioactivity concentration in milk at 24 hours after administration was approximately 25% of the Cmax.

(2026 年 9 月 10 日時点)

**2)小児等に関する記載**

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典 | 記載内容 |
|---|---|
| 米国添付文書<br>GEMTESA Tablets:75mg<br>(2020 年 12 月) | **8.4 Pediatric Use**<br>The safety and effectiveness of GEMTESA in pediatric patients have not been established. |

(2026 年 9 月 10 日時点)

# ⅩⅢ. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：
本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3)」
令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

### (1) 粉砕

**表　ベオーバ®錠50mg粉砕物※の安定性試験の結果**

| 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|---|---|---|---|
| 温度：19.9-27.1℃、湿度：47.4-97.5%RH、室内散光下 | 無包装# | 3 箇月 | 規格内 |

#：粉砕物約 1g を透明ガラス製秤量瓶に広げ、栓をずらして開栓状態とし、保存した。
試験項目：性状（色及び形状、流動性)、純度試験（類縁物質)、定量法
※粉砕方法：ベオーバ®錠 50mg 100 錠を、粉砕器を用いて 10 秒間粉砕した。

本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。粉砕して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、本剤を粉砕した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の粉砕投与は推奨しない。

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ベオーバ®錠50mg 1錠を約55℃の水20mL（注射器）に入れて5分間放置し、90度15往復横転することで、崩壊・懸濁した。
水懸濁液のpHは9.67であった。
水懸濁後、室温室内散光下において4時間まで安定であった。
（試験項目：性状、ビベグロンの平均含量）

ベオーバ®錠50mg 1錠を約55℃の水20mLに崩壊・懸濁させた懸濁液を、注射器を用いて経管チューブに注入し、その通過性を検討した結果、8Fr.のチューブの通過可能であった。
なお、水（約55℃）20mLで、1回洗浄が必要であった。
（試験項目：目視、ビベグロンの累積平均回収量（%））

使用した注射器及びチューブ
注射器：Exatra-Med オーラルディスペンサー(自立式チップキャップ付) 20mL　Baxa 社
経鼻胃チューブ：JMS 栄養カテーテル(8Fr、120cm、ポリ塩化ビニル製)　JMS(株)製

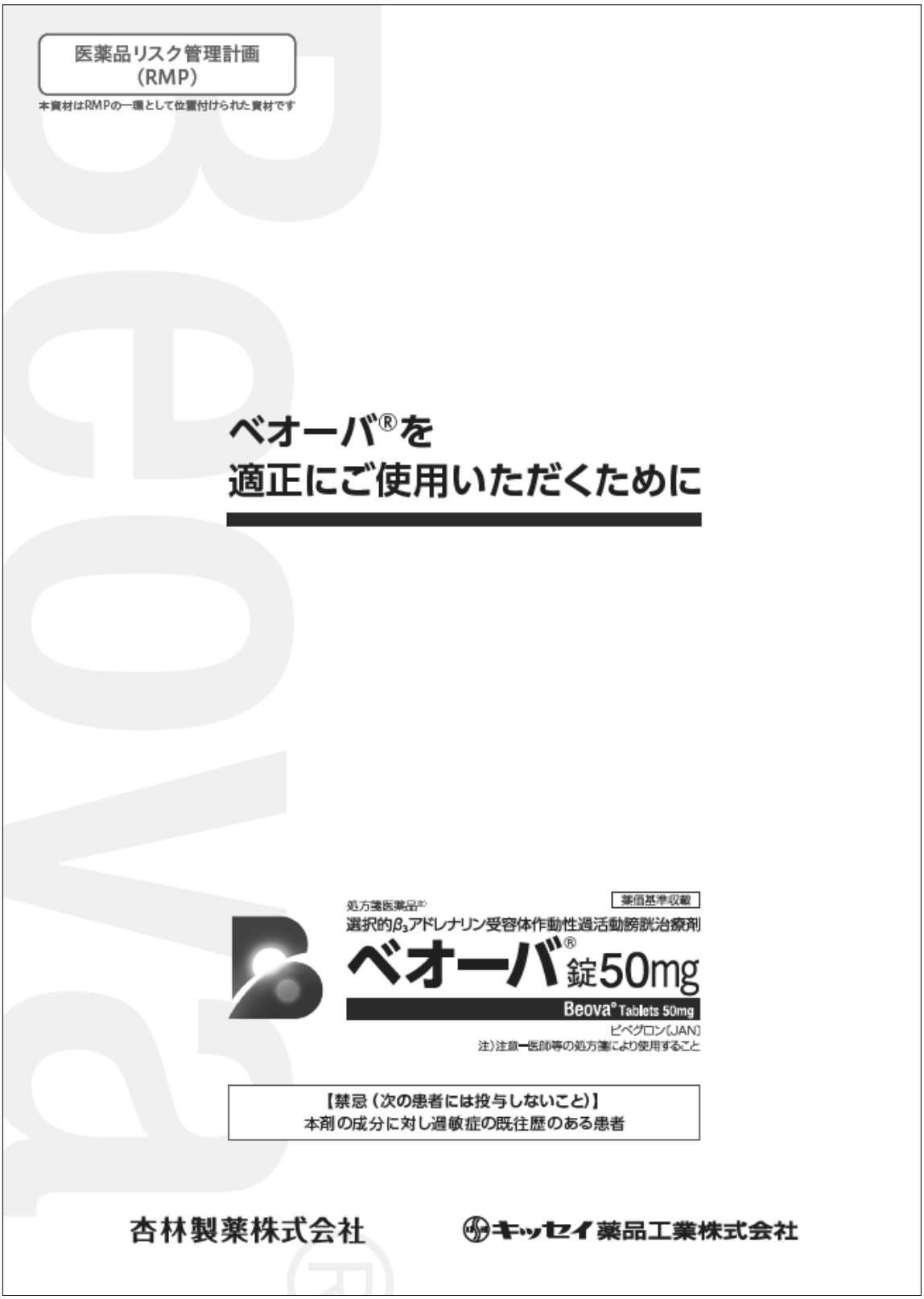
本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはビベグロンとして50mgを1日1回食後に経口投与する。」である。懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、本剤を懸濁した状態での薬物動態、有効性及び安全性試験等は実施しておらず、それらの評価データはないため、本剤の懸濁投与は推奨しない。

## ２．その他の関連資料

1)弊社インターネットサイト

・医療従事者向けホームページ（電子添文、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等）
https://med.kissei.co.jp/

2)医療従事者向け資材



## ベオーバを投与する際には、以下の事項にご留意ください。

▶尿閉に関連する有害事象の発現にご留意ください。

▶尿閉の症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行ってください。

### 尿閉・排尿困難の早期発見と早期対応のポイント

- 再診時に排尿症状(尿勢低下、尿線分割、尿線途絶等)について問診を行い、排尿症状の出現あるいは悪化について評価することが尿閉・排尿困難の早期発見と早期対応のポイントとなります。
- さらに、排尿困難にかかわる症状を自覚した場合には、すみやかに受診するように指導することも早期発見、早期対応のポイントになります。

### 尿閉・排尿困難発現時の対応

- 薬剤投与による尿閉・排尿困難では、まず排尿状態悪化に関与すると思われる薬剤を中止します。
- 初期症状、処置等については、「厚生労働省．重篤副作用疾患別対応マニュアル尿閉・排尿困難，平成21年5月」等をご参考にしてください。

**参 考**

- 過活動膀胱患者を対象とした後期第Ⅱ相国際共同試験では、本剤単独投与群(1158例)で1例、本剤及び抗コリン薬併用群(378例)で3例に非重篤な尿閉が認められました。国内第Ⅲ相比較試験(739例)及び国内第Ⅲ相長期投与試験(167例)において尿閉の発現はありませんでした。
- 添付文書の【重大な副作用】に、他の過活動膀胱治療薬と同様に尿閉(頻度不明)を記載しています。

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。
【重大な副作用】尿閉(頻度不明)

## 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者さんにベオーバを投与する際には、以下の事項にご留意ください。

▶下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者さんでは、尿閉に関連する有害事象に、より注意する必要があります。

薬剤投与による尿閉・排尿困難は、前立腺肥大症などの下部尿路閉塞、あるいは膀胱排尿筋の収縮力低下を有する症例において起こりやすいこと[1)]が知られています。

**参 考**

過活動膀胱患者を対象とした臨床試験で組み入れられた前立腺肥大症を合併した患者への本剤投与例は、後期第Ⅱ相国際共同試験で19例、国内第Ⅲ相長期投与試験で6例でした。
これらの患者では、尿閉等の排尿障害に関する有害事象は認められませんでしたが、データが限られているため、本剤投与時に尿閉のリスクがどの程度になるかは不明です。

**▶本剤を投与する前に、下部尿路閉塞疾患に対する治療を優先させてください。**

過活動膀胱診療ガイドライン[2]では、前立腺肥大症は、過活動膀胱よりも原疾患の治療を優先すべきものとして位置づけられており、前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対しては、$\alpha_1$遮断薬を中心とした薬物治療が推奨され、初期治療として$\alpha_1$遮断薬をまず投与する旨が記載されています。

参 考

添付文書の【効能又は効果に関連する注意】に、「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」と注意喚起しています。

【効能又は効果に関連する注意】
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。

**▶本剤の投与の可否は、前立腺肥大症に伴う尿閉のリスクを考慮して判断してください。**

前立腺肥大症に伴う臨床上重要な合併症として尿閉があり、前立腺体積が大きい場合、高齢者に投与する場合などには、急性尿閉のリスクが高いことが知られています[3]。

**▶本剤と抗コリン薬との併用投与の要否は、各薬剤の尿閉の発現状況等も考慮して慎重に判断してください。**

抗コリン薬の添付文書には、排尿困難のある患者や前立腺肥大症の患者に対して、排尿困難の悪化や尿閉を誘発するおそれがある旨の注意喚起が記載されています。

参 考

本剤と抗コリン薬を、前立腺肥大症を合併している過活動膀胱患者に併用した場合の尿閉のリスクがどの程度になるかは、データが限られているため、現時点では不明です。

**本剤を投与する際には、関連するガイドライン等の記載もご参照の上、適切にご使用ください。**

参考文献
1) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 尿閉・排尿困難, 平成21年5月
2) 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. 過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
3) 日本泌尿器科学会編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017

（2026 年 10 月 27 日時点）