

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

尿失禁・頻尿・過活動膀胱治療剤
日本薬局方 プロピペリン塩酸塩錠

バップフォー®錠 10

バップフォー®錠 20

プロピペリン塩酸塩細粒

バップフォー®細粒 2%

BUP-4® tablets・fine granules

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | バップフォー錠 10：フィルムコーティング錠 バップフォー錠 20：フィルムコーティング錠 バップフォー細粒 2%：細粒剤 |
| 製剤の規制区分 | |
| 規格・含量 | バップフォー錠 10：1錠中 プロピペリン塩酸塩 10mg バップフォー錠 20：1錠中 プロピペリン塩酸塩 20mg バップフォー細粒 2%：1g中 プロピペリン塩酸塩 20mg |
| 一般名 | 和名：プロピペリン塩酸塩 洋名：Propiverine Hydrochloride |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：バップフォー錠 10 1993年4月2日 バップフォー錠 20 1993年4月2日 バップフォー細粒 2% 2006年2月10日 薬価基準収載年月日：バップフォー錠 10 1993年5月28日 バップフォー錠 20 1993年5月28日 バップフォー細粒 2% 2006年7月7日 販売開始年月日：バップフォー錠 10 1993年5月28日 バップフォー錠 20 1993年5月28日 バップフォー細粒 2% 2006年7月19日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元： 大鵬薬品工業株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課 TEL 0120-20-4527 受付時間：9時00分～17時30分(土、日、祝、弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.taiho.co.jp/ |

本 IF は 2021 年 7 月改訂 (第 2 版) の添付文書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。

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—

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て、「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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

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
6. RMP の概要…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 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

1. 物理化学的性質…………… 4
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…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力 価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 10
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 11
11. 別途提供される資材類…………… 11
12. その他…………… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 12
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 13
3. 用法及び用量…………… 13
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 14
5. 臨床成績…………… 15

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…………… 37
2. 薬理作用…………… 38

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 56
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 58
3. 母集団(ポピュレーション)解析…………… 58
4. 吸 収…………… 59
5. 分 布…………… 59
6. 代 謝…………… 63
7. 排 泄…………… 64
8. トランスポーターに関する情報…………… 66
9. 透析等による除去率…………… 66
10. 特定の背景を有する患者…………… 66
11. その他…………… 66

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…………… 67
2. 禁忌内容とその理由…………… 67
3. 効能又は効果に関連する注意と
その理由…………… 68
4. 用法及び用量に関連する注意と
その理由…………… 68
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 68
6. 特定の背景を有する患者に
関する注意…………… 68
7. 相互作用…………… 73
8. 副作用…………… 73
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 89

| | |
|------------|----|
| 10. 過量投与 | 89 |
| 11. 適用上の注意 | 90 |
| 12. その他の注意 | 90 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------|----|
| 1. 薬理試験 | 91 |
| 2. 毒性試験 | 93 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--|-----|
| 1. 規制区分 | 99 |
| 2. 有効期間 | 99 |
| 3. 包装状態での貯法 | 99 |
| 4. 取扱い上の注意 | 99 |
| 5. 患者向け資材 | 99 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 99 |
| 7. 国際誕生年月日 | 99 |
| 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 | 99 |
| 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 | 100 |

| | |
|--------------------------------|-----|
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 | 100 |
| 11. 再審査期間 | 100 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 100 |
| 13. 各種コード | 100 |
| 14. 保険給付上の注意 | 100 |

XI. 文献

| | |
|-------------|-----|
| 1. 引用文献 | 101 |
| 2. その他の参考文献 | 103 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|-----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 104 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 105 |

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 | 106 |
| 2. その他の関連資料 | 107 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロピペリン塩酸塩は 1962 年にドイツ民主共和国(現ドイツ連邦共和国)においてベンジル酸誘導体の一つとして合成された。その後臨床における効果が確認され、1981 年に尿失禁・頻尿治療剤として承認されている。我が国では 1981 年より基礎的検討を開始し、抗コリン作用及びカルシウム拮抗作用を有し、動物実験において排尿運動の抑制作用を有することが確認された。1985 年から臨床試験を開始し、神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態に伴う尿失禁及び頻尿に対して有用性が確認され、1993 年 4 月 2 日に錠剤(バップフォー錠 10、20)が承認された。また、2006 年 2 月 10 日に細粒剤(バップフォー細粒 2%)が剤形追加承認された。承認後は使用成績調査等を実施し、再審査申請を行った結果、2003 年 3 月 26 日付で再審査結果が通知された。さらに 2009 年 12 月 18 日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に対する効能又は効果が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁を改善した。
(V-5.(4)1)「有効性検証試験」の項参照)
- (2) 20mg 1 日 1 回投与で効果不十分な過活動膀胱に対して 20mg を 1 日 2 回投与で改善が認められた。(V-5.(4)1)「有効性検証試験」の項参照)
- (3) 神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)における頻尿、尿失禁を改善した。(V-5.(4)1)「有効性検証試験」の項参照)
- (4) 残尿量を有意に増加させることなく膀胱容量を増加させた。(V-5.(4)1)「有効性検証試験」の項参照)
- (5) 抗コリン作用とカルシウム拮抗作用により膀胱平滑筋の異常収縮を抑制する。(VI-2.(1)「作用部位・作用機序」の項参照)
- (6) アトロピン抵抗性の膀胱平滑筋収縮を抑制する。(VI-2.(1)「作用部位・作用機序」の項参照)
- (7) ムスカリン受容体への結合性実験において、膀胱への選択性が認められている。(VI-2.(1)「作用部位・作用機序」の項参照)
- (8) 重大な副作用として、急性緑内障発作、尿閉、麻痺性イレウス、幻覚・せん妄、腎機能障害、横紋筋融解症、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、QT 延長、心室性頻拍、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。(VIII-8.(1)「重大な副作用と初期症状」の項参照)
主な副作用は口渇、便秘、腹痛、嘔気・嘔吐、AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、白血球減少である。(VIII-8.(2)「その他の副作用」の項参照)
なお、添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性 該当しない

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 |
|--------------------------|----|
| RMP | 無 |
| 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 |

(2021年11月時点)

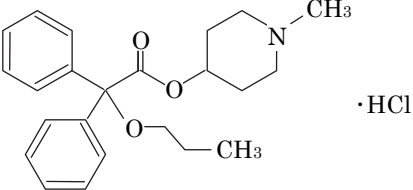
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件 該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項 該当しない

6. RMPの概要 該当しない

II. 名称に関する項目

| | |
|-------------------|--|
| 1. 販売名 | |
| (1) 和名 | バップフォー錠 10 バップフォー錠 20 バップフォー細粒 2% |
| (2) 洋名 | BUP-4 tablets 10 BUP-4 tablets 20 BUP-4 fine granules 2% |
| (3) 名称の由来 | <u>B</u> ladder(膀胱)、 <u>U</u> rine(尿)、 <u>P</u> ollakisuria(頻尿)のそれぞれの頭文字と、 治験番号 P-4 に由来する。 (なお治験番号 P-4 の <u>4</u> は、4 番目の誘導体として合成されたため。) |
| 2. 一般名 | |
| (1) 和名(命名法) | プロピペリン塩酸塩(JAN) |
| (2) 洋名(命名法) | Propiverine Hydrochloride(JAN) Propiverine(INN) |
| (3) ステム | パパペリン様作用鎮痙薬：-verine |
| 3. 構造式又は示性式 | 構造式：  |
| 4. 分子式及び分子量 | 分子式：C ₂₃ H ₂₉ NO ₃ ·HCl 分子量：403.94 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 1-Methylpiperidin-4-yl 2,2-diphenyl-2-propoxyacetate monohydrochloride (IUPAC) |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | P-4(治験番号) 別名：塩酸プロピペリン |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

水又はエタノール(99.5)にやや溶けやすい。

プロピペリン塩酸塩の溶解度(20℃)

| 溶 媒 | 溶解度(w/v%) | 溶 媒 | 溶解度(w/v%) |
|------------|-----------|-----------|-----------------------|
| クロロホルム | 40.9 | 1,4-ジオキサン | 0.647 |
| 酢酸(100) | 40.5 | 酢酸エチル | 0.152 |
| メタノール | 25.0 | ベンゼン | 0.119 |
| 水 | 12.4 | ジエチルエーテル | 9.60×10^{-4} |
| エタノール(95)* | 4.18 | ヘキサン | 3.48×10^{-4} |
| アセトニトリル | 3.74 | 日局 1 液 | 2.42 |
| アセトン | 1.57 | 日局 2 液 | 0.812 |

* : エタノールは 95 を使用

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

温度 25℃、相対湿度 22~94%で 10 日間保存し、吸湿平衡測定法により測定した結果、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 : 213~218℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.57(0.1mol/L NaOH による滴定法)

(6) 分配係数

プロピペリン塩酸塩は pH が上昇するにつれてクロロホルム相への移行性が増大した。

プロピペリン塩酸塩の分配係数

| pH | 分配係数(クロロホルム/緩衝液*) |
|----|--------------------|
| 2 | 3.10 |
| 4 | 4.98×10 |
| 6 | 1.78×10^3 |
| 7 | 6.98×10^3 |
| 8 | 1.13×10^4 |

* : Britton-Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値

pH : 5.09(1%水溶液)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|-----------------------|------|------|-----------|
| 室温 | 3年 | 気密容器 | 変化なし(規格内) |
| 40℃, RH75% | 6箇月 | 気密容器 | 変化なし(規格内) |
| 60℃ | 6箇月 | 気密容器 | 変化なし(規格内) |
| 40℃, RH91% | 6箇月 | 開封容器 | 変化なし(規格内) |
| 室内散乱光下* | 6箇月 | 気密容器 | 変化なし(規格内) |
| 直射日光下 | 3箇月 | 気密容器 | 変化なし(規格内) |
| 1mg/mL 水溶液 室内散乱光下* | 6箇月 | 気密容器 | 変化なし(規格内) |

* : 約 1000lx、1日約 9 時間照射した(約 110 万 lx・hr)

測定項目 : 性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、定量法

(2) 苛酷試験による生成物

1) 酸性条件下での分解物

プロピペリン塩酸塩を 0.2mol/L 塩酸中 100℃で 21 時間保存後、更に 0.5mol/L 塩酸中 100℃で 18 時間保存した結果、分解物として DPr-プロピペリン、BA、BP 及び DPPA が認められた。

2) アルカリ性条件下での分解物

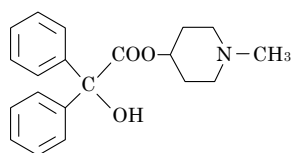
プロピペリン塩酸塩の水酸化ナトリウム試液・エタノール混液(1 : 1)溶液(1→100)を 22 時間還流加熱条件下で保存した結果、分解物として DPPA が認められた。

3) 紫外線照射下での分解物

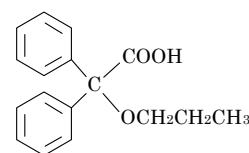
プロピペリン塩酸塩溶液(1→50)を紫外線照射下 63 時間保存した結果、分解物として BP と推定される化合物が認められた。

4) 直射日光下での分解物

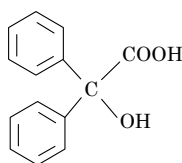
プロピペリン塩酸塩溶液(1→50)を直射日光下 2 ヶ月間保存した結果、分解物として BP と推定される化合物が認められた。



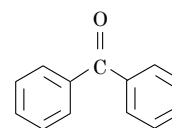
ベンジル酸1-メチル-4-ピペリジル
(DPr-プロピペリン)



ジフェニルプロポキシ酢酸
(DPPA)



ベンジル酸
(BA)



ベンゾフェノン
(BP)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、 定量法

確認試験法

日本薬局方「プロピペリン塩酸塩」の確認試験による。

定量法

日本薬局方「プロピペリン塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

○ バップフォー錠 10、バップフォー錠 20

区 別：フィルムコーティング錠

○ バップフォー細粒 2%

区 別：細粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

○ バップフォー錠 10、バップフォー錠 20

性 状：白色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。

| 販売名 | バップフォー錠 10 | | | バップフォー錠 20 | | |
|--------|---|---|---|--|---|---|
| | 表面 | 裏面 | 側面 | 表面 | 裏面 | 側面 |
| 外形 |  |  |  |  |  |  |
| 大きさ・質量 | 直径 (mm) | 厚み (mm) | 質量 (mg) | 直径 (mm) | 厚み (mm) | 質量 (mg) |
| | 7.1 | 3.2 | 125 | 7.1 | 3.2 | 125 |

○ バップフォー細粒 2%

性 状：白色の細粒剤である。

外形・サイズ：ヒートシール 1 包中 0.5g(プロピペリン塩酸塩として 10mg)

ヒートシール 1 包中 1.0g(プロピペリン塩酸塩として 20mg)

(3) 識別コード

| 販売名 | 識別コード | 記載場所 |
|---------------------|--------|------------|
| バップフォー錠 10 | TC 271 | 錠剤、PTP シート |
| バップフォー錠 20 | TC 272 | 錠剤、PTP シート |
| バップフォー細粒 2% 0.5g 分包 | TC 269 | ヒートシール |
| バップフォー細粒 2% 1.0g 分包 | TC 270 | ヒートシール |

(4) 製剤の物性

硬 度：硬度計により錠剤の直径方向の硬度を測定する。

結果 バップフォー錠 10：4.0kg 以上

バップフォー錠 20：4.0kg 以上

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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 | バップフォー錠 10 | バップフォー錠 20 | バップフォー細粒 2% |
|------|--|---|---|
| 有効成分 | 1錠中 プロピペリン塩酸塩 10mg | 1錠中 プロピペリン塩酸塩 20mg | 1g中 プロピペリン塩酸塩 20mg |
| 添加剤 | 乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール 6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ | 結晶セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルスターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール 6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、カルナウバロウ | D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、精製白糖、リン酸二カリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸ポリオキシル 40 |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

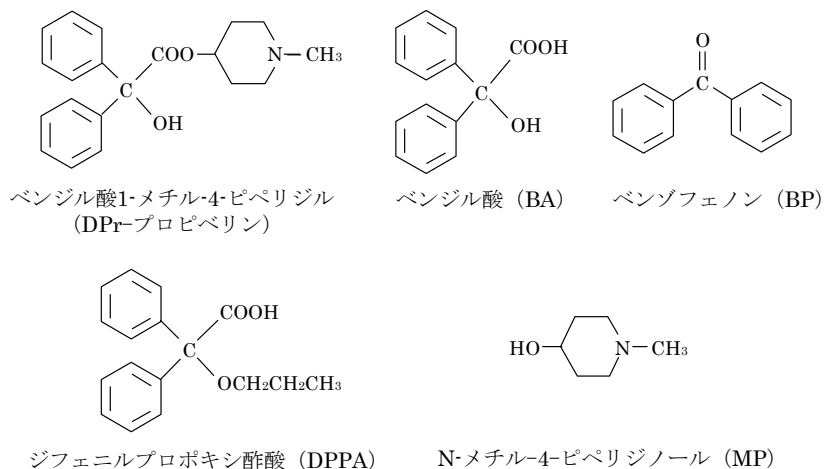
3. 添付溶解液の組成及び容量

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



IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下 における安定性

○バップフォー錠 10

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|--------------|------|----------|-------------------------------------|
| 長期保存試験 | 25℃ RH60% | 3年 | PTP+紙箱 | 変化なし(規格内) |
| | 25℃ RH60% | 3年 | プラスチック容器 | 変化なし(規格内) |
| 加速試験 | 40℃ RH75% | 6箇月 | PTP+紙箱 | 変化なし(規格内) |
| | 40℃ RH75% | 6箇月 | プラスチック容器 | 変化なし(規格内) |
| 苛酷試験 | 40℃ RH75% | 6箇月 | 無包装 | 水分の増加傾向(約 2%)が認められたが他は変化なし(規格内) |
| | 40℃ | 6箇月 | PTP+紙箱 | 変化なし(規格内) |
| | 60℃ | 3箇月 | PTP+紙箱 | 含量の低下傾向(約 4%)、分解物が認められたが他は変化なし(規格内) |
| | 室内 散乱光下* | 6箇月 | PTP | 変化なし(規格内) |
| | 直射 日光下 | 3箇月 | PTP | 変化なし(規格内) |

* : 約 1000lx、1日約 9時間照射した(約 110万 lx・hr)

測定項目：性状、確認試験、水分、純度試験、溶出試験(苛酷試験のみ崩壊試験)、定量法

○バップフォー錠 20

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|--------------|------|----------|-----------|
| 長期保存試験 | 室温 | 3年 | PTP+紙箱 | 変化なし(規格内) |
| | 25℃ RH60% | 3年 | プラスチック容器 | 変化なし(規格内) |
| 加速試験 | 40℃ RH75% | 6箇月 | PTP+紙箱 | 変化なし(規格内) |
| | 40℃ RH75% | 6箇月 | プラスチック容器 | 変化なし(規格内) |

測定項目：性状、確認試験、水分、純度試験、溶出試験(加速試験のみ崩壊試験)、定量法

○バップフォー細粒 2%

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|------------------------|------|--------------------|---|
| 長期保存試験 | 25℃ RH60% | 3年 | アルミミネート 0.5g 分包 | 変化なし(規格内) |
| | | | アルミミネート 1.0g 分包 | 変化なし(規格内) |
| 加速試験 | 40℃ RH75% | 6箇月 | アルミミネート 0.5g 分包 | 変化なし(規格内) |
| | | | アルミミネート 1.0g 分包 | 変化なし(規格内) |
| 苛酷試験 | 40℃ RH75% | 3箇月 | ガラスシャーレ | 性状変化(凝集物)、水分の増加(約 4%)、含有の低下傾向(約 2%)以外は変化なし(規格内) |
| | 60℃ | 3箇月 | アルミミネート 0.5g 分包 | 性状変化(微黄色)、含量の低下傾向(約 5%)と分解物が認められた以外は変化なし(規格内) |
| | D ₆₅ ランプ | 38日* | ガラスシャーレ | 変化なし(規格内) |
| | | 38日* | ガラスシャーレ (遮光) | 変化なし(規格内) |

* : 1400lx D₆₅ランプで 135万 lx・hr 照射

測定項目：性状、確認試験、水分、純度試験、溶出試験、定量法

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

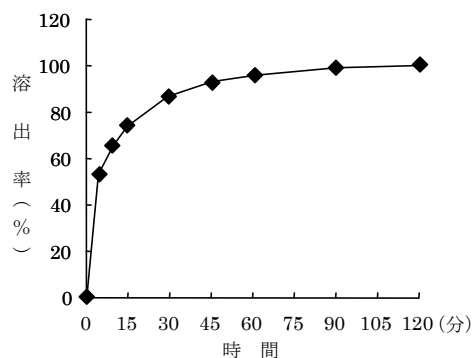
該当しない

8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

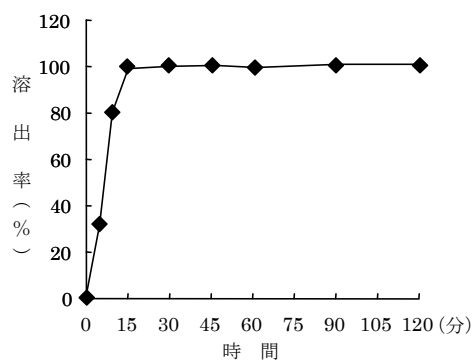
該当資料なし

9. 溶出性

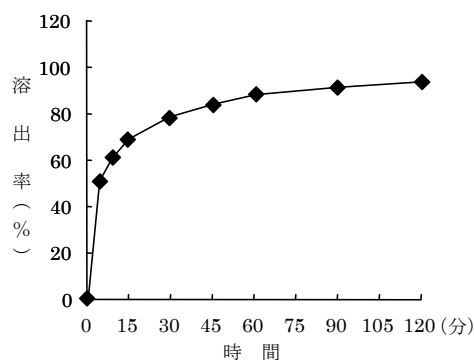
溶出試験：日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法(回転数：50rpm、試験液：水)に従い試験を行った。



バップフォー錠 10



バップフォー錠 20



バップフォー細粒 2%

なお、バップフォー錠 10 及び 20 は、日本薬局方医薬品各条「プロピペリン塩酸塩錠」の溶出性の規格に適合していることが確認されている。

| | |
|-----------------------------------|--|
| 10. 容器・包装 | 該当しない |
| (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 | <p>バップフォー錠 10 PTP包装：100錠(10錠×10)、 140錠(14錠×10)、 500錠(10錠×10×5) バラ包装(プラスチックボトル)：100錠、500錠</p> <p>バップフォー錠 20 PTP包装：100錠(10錠×10)、 140錠(14錠×10)、 500錠(10錠×10×5) バラ包装(プラスチックボトル)：100錠、500錠</p> <p>バップフォー細粒 2% ヒートシール：0.5g×60包、 1.0g×60包</p> |
| (3) 予備容量 | 該当しない |
| (4) 容器の材質 | <p>○ バップフォー錠 10、20 PTP包装：ポリプロピレン-アルミ箔 (PTPシート) ポリエチレン-ポリプロピレン (ピロー(袋)) バラ包装：ポリプロピレン(ボトル、キャップ) ポリエチレン (中栓)</p> <p>○ バップフォー細粒 2% ヒートシール：ポリアクリロニトリル-アルミニウム又は エチレン-ビニルアルコール共重合体</p> |
| 11. 別途提供される資材類 | 該当資料なし |
| 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¹⁻¹⁷⁾

4. 効能又は効果

○ 下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁

神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）

○ 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>

○ 下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁

神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）

本剤は1993年4月に「神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）における頻尿、尿失禁」を効能又は効果として承認された。

効能又は効果の設定は、臨床試験成績（859例）及び基礎試験における薬理学的特性に基づいて行った。

本剤の比較臨床試験は頻尿、尿意切迫感及び尿失禁を主訴とする神経因性膀胱及び不安定膀胱に対して、また、頻尿を主訴とする神経性頻尿及び膀胱刺激状態（刺激膀胱）に対してそれぞれ実施した。

神経因性膀胱及び不安定膀胱に対してはプラセボを対照薬として比較がなされ¹⁾、全般改善率は有意に優れていた。（V-5.(4)1「有効性検証試験」①の項参照）

また、神経性頻尿及び刺激膀胱に対しての全般改善率は、各々42.9%、48.1%だった²⁾。

さらに全国延べ214施設において実施した用量設定試験³⁻⁵⁾、二重盲検比較試験^{1,2)}、一般臨床試験⁶⁻¹³⁾及び長期臨床試験の成績を集計した際の疾患別有効率は、神経因性膀胱53.6%（149/278）、不安定膀胱70.0%（42/60）、神経性頻尿52.7%（108/205）だった。（V-5.(7)「その他」の項参照）

また、膀胱刺激状態の原因疾患別の改善率は慢性膀胱炎44.7%（17/38）、膀胱頸部硬化症18.8%（3/16）、慢性前立腺炎46.2%（12/26）、前立腺肥大症39.7%（46/116）、前立腺肥大症術後61.1%（22/36）、前立腺癌40.0%（6/15）だった。明らかな改善率を認めなかった膀胱頸部硬化症、及び本剤の薬理作用特性の一つである抗コリン作用に基づくと思われる下部尿路閉塞性症状を惹起する可能性を考慮し、前立腺肥大症、前立腺肥大症術後並びに前立腺癌は除外した。

○ 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

過活動膀胱を対象とした、本剤20mgを1日1回投与するプラセボに対する優越性検証試験（比較試験）^{14,15)}及び本剤20mgを1日1回投与で効果不十分な患者に対し、本剤20mgを1日2回投与する試験（高用量試験）^{16,17)}を行い、有効性及び安全性が確認されたことから、2009年12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」の効能又は効果を取得した。（V-5.(4)1「有効性検証試験」③及び2「安全性試験」②）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、膀胱癌や前立腺癌等の下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。

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>

過活動膀胱は症状に基づいて診断されるが、過活動膀胱診療ガイドライン(日本排尿機能学会編)にあるように、十分な問診にて患者の症状を確認することと類似した症状を呈する疾患を除外することが必要である。

また、前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に本剤を投与すると、本剤の薬理作用である膀胱平滑筋収縮抑制作用により尿閉及び排尿困難等が悪化する可能性がある。

これらを踏まえ、過活動膀胱の効能又は効果を有する同種同効薬を参考に、効能又は効果に関連する注意を設定した。

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、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。

年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。

(2) 用法及び用量の設定
経緯・根拠^{3~5, 16~18)}

用法及び用量の設定に際しては、体内動態、用量設定試験及び高用量試験成績を勘案して設定した。

1. 用法

本剤の第 I 相試験において、本剤の成人男子での血漿中半減期は約 25 時間と比較的長いことから¹⁸⁾、1 日 1 回又は 2 回投与が適切であると示唆された。

<1 日投与量・1 日投与回数別の改善率及び副作用発現率>

| 1 日投与量 投与回数 | | 10mg | 20mg | 30mg | 40mg |
|----------------|-----|---------------|----------------|-----------------|---------------|
| | | 改善率 | 23/56 (41.1%) | 262/460 (57.0%) | 31/52 (59.6%) |
| 1 日 1 回 | 副作用 | 11/59 (18.6%) | 84/476 (17.6%) | 11/57 (19.3%) | --- |
| | 改善率 | --- | 49/137 (35.8%) | 31/79 (39.2%) | 42/75 (56.0%) |
| 1 日 2 回 | 副作用 | --- | 31/152 (20.4%) | 27/95 (28.4%) | 23/93 (30.1%) |

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠^{3~5, 16~18)} (つづき)

1 日投与量、1 日投与回数別の改善率及び副作用発現率は上記のとおりであり、1 日 1 回投与・2 回投与で同様な成績が得られたこと、さらに 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与では 1 日 1 回投与の方が飲み忘れをする頻度が少ない*¹⁾という報告やコンプライアンス上の差はない**²⁾という報告があることから、本剤の用法は 1 日 1 回と設定した。

*¹⁾北島麻利子 他：患者の服薬指導，薬局，32, 813(1981)

**²⁾小林 正 他：新薬と臨床，38, 2131(1989)

2. 用量

用量設定試験^{3~5)}において、40mg 投与群では他の投与群に比べて高い改善率が得られたが、抗コリン作用に基づくと考えられる排尿困難、尿閉及び眼調節障害などの副作用が多く、また残尿量も著明な増加が認められ、安全性を考慮すると本剤の至適用量は 30mg 以下と判断した。さらに、全般改善度は 20mg と 30mg 群が 10mg 群に比べて有意に高かったが、20mg 群と 30mg 群の間には有意な差は認められなかった。以上のことより本剤の 1 日投与量は 20mg と設定した。

さらに、本剤 20mg 1 日 1 回投与で効果不十分な患者に対する高用量試験(20mg 1 日 2 回 12 週投与)において、増量前後で有意な症状改善が認められた^{16, 17)}。

以上により、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。」と設定した。

4. 用法及び用量に 関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

20mg を 1 日 1 回投与で効果不十分であり、かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すること。

<解説>

本剤 40mg/日投与では、抗コリン作用に基づくと考えられる排尿困難、尿閉及び眼調節障害などの副作用発現頻度が上昇することから、20mg/日で効果不十分であり、かつ安全性に問題がない場合に増量を検討する必要がある。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 試験の種類 | 試験の目的 | 試験デザイン | 対象 | |
|-------------------------|-------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 第 I 相 | 臨床薬理試験 | 安全性の検討 | 単回投与 健康成人 | |
| | | 反復投与 | 健康成人 | |
| | 高齢者での安全性の検討 | 単回投与 | 高齢者 | |
| 第 II 相 | 探索的試験 | 有効性、安全性の検討 | 非盲検 刺激膀胱、神経因性膀胱の患者 | |
| | | 有効性、安全性、用量反応関係の検討 | 二重盲検並行群間比較 | 神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性膀胱の患者 |
| | | | 二重盲検並行群間比較 | 刺激膀胱、神経因性膀胱の患者 |
| 第 III 相 | 検証的試験 | 有効性、安全性のプラセボとの比較検討 | 二重盲検並行群間比較 神経因性膀胱、不安定膀胱の患者 | |
| | | 有効性、安全性の他剤との比較検討 | 二重盲検並行群間比較 神経性頻尿、刺激膀胱の患者 | |
| | | 有効性、安全性のプラセボとの比較検討 | 二重盲検並行群間比較 過活動膀胱の患者 | |
| | 一般臨床試験 | 長期投与を含めた一般臨床試験における有効性、安全性の検討 | 非盲検、8 試験の統合解析 | 神経因性膀胱、不安定膀胱の患者 |
| | | | | 神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性膀胱、不安定膀胱の患者 |
| | | | | 神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性膀胱、不安定膀胱の患者 |
| | | | | 神経性頻尿、神経因性膀胱、不安定膀胱の患者 |
| | | | | 神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性膀胱、不安定膀胱の患者 |
| | | | | 神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性膀胱の患者 |
| 神経性頻尿、神経因性膀胱、不安定膀胱の患者 | | | | |
| 神経因性膀胱の患者 | | | | |
| 高用量(40mg/日)での有効性、安全性の確認 | 非盲検 | 過活動膀胱の患者 | | |

(2) 臨床薬理試験^{18~21)}

○ 忍容性試験^{18~21)}

健康成人男子に本剤を単回(5、10、15、20mg、各 6 名)¹⁹⁾、頻回(20mg 1 日 2 回²⁰⁾及び 10mg 1 日 3 回²⁰⁾、各 5 名)及び反復(20mg/日(分 2)を 5 日間、30、40mg/日(分 2)を各 7 日間¹⁹⁾及び 30mg/日(分 3)を 7 日間²¹⁾、各 5 名)経口投与し、安全性を確認した^{注)}。その結果、本剤の忍容性は良好であり、自覚症状において抗コリン様症状が認められたが、いずれも軽度であった。また、健康成人男子 5 名に本剤 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した結果、本剤に起因すると思われる自覚症状及び臨床検査値異常は認められなかった¹⁸⁾。

〔出典〕 花岡一雄 他：社内資料，研究報告書 No.60(1993)
釘宮豊城 他：臨床薬理，**21**(3)，555-565(1990)
花岡一雄 他：臨床薬理，**21**(3)，567-578(1990)
花岡一雄 他：社内資料，研究報告書 No.200(1990)

注)本剤に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

3~5)

① 探索的試験³⁾

目的：本剤の有効性、安全性、用量反応関係(20mg/日)の検討

| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|--|-----|------|----|------|----|--------|----|--------|--------|---|---|---|---|---|----|------|------|---|---|---|----|---|----|------|------|---|---|---|---|---|---|------|----|---|----|----|----|---|----|------|
| 対象 | 頻尿又は尿失禁を主訴とする刺激膀胱及び神経因性膀胱(無抑制膀胱、反射性膀胱)の患者(有効性評価例数：50例、安全性評価例数：52例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 頻尿は昼間7回あるいは夜間1回より多い患者、尿失禁については症状のある患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | 明かな下部尿路閉塞性疾患と診断された患者、明かな尿路感染症と診断された患者、重篤な合併症又は緑内障を有する患者等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | 1日量20mgを朝・夕2回に分けて、2週間食後経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 有効性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | 最大膀胱容量、残尿量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主要評価項目 有効性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>有効率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経因性膀胱</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>13</td> <td>23.1</td> </tr> <tr> <td>刺激膀胱</td> <td>2</td> <td>8</td> <td>7</td> <td>13</td> <td>3</td> <td>33</td> <td>30.3</td> </tr> <tr> <td>その他*</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>25.0</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>4</td> <td>10</td> <td>14</td> <td>19</td> <td>3</td> <td>50</td> <td>28.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効率：「有効」以上 *：神経性頻尿2例、神経因性膀胱の疑1例、萎縮膀胱1例</p> | 疾患名 | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 合計 | 有効率(%) | 神経因性膀胱 | 2 | 1 | 6 | 4 | 0 | 13 | 23.1 | 刺激膀胱 | 2 | 8 | 7 | 13 | 3 | 33 | 30.3 | その他* | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 4 | 25.0 | 合計 | 4 | 10 | 14 | 19 | 3 | 50 | 28.0 |
| 疾患名 | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 合計 | 有効率(%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経因性膀胱 | 2 | 1 | 6 | 4 | 0 | 13 | 23.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 刺激膀胱 | 2 | 8 | 7 | 13 | 3 | 33 | 30.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他* | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 4 | 25.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 合計 | 4 | 10 | 14 | 19 | 3 | 50 | 28.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

(3) 用量反応探索試験
3~5) (つづき)

① 探索的試験³⁾ (つづき)

| 結果 | <p>副次評価項目 他覚所見</p> <p>本剤投与により残尿量の有意な増加を伴うことなく膀胱容量の有意な増加を認め膀胱機能の改善が認められた。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>最大膀胱容量</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>残尿量</p> </div> </div> <p style="text-align: center; font-size: small;">検定:t-検定 ** :P<0.01 †:Mean±S.E.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--|-----------|--|----|---------|--|----|---------|--|-----------|---------|--|---|-------------|--|---|--------|--------|---|----|---|--------|---|------|---|-------|---|----|---|----|
| | <p>副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2">項 目</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">副作用評価例数</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td colspan="2">副作用発現例数</td> <td>8 (15.4%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">副作用発現件数</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td colspan="2">投 与 中 止 例 数</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="7" style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">副作用の内訳</td> <td>口渇・口渇感</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>眠気</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>胸のむかつき</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>排尿困難</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>胃部不快感</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>瘙痒</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>本剤との因果関係が「あり」と評価された臨床検査値異常は認められなかった。</p> | 項 目 | | 例数 | 副作用評価例数 | | 52 | 副作用発現例数 | | 8 (15.4%) | 副作用発現件数 | | 9 | 投 与 中 止 例 数 | | 0 | 副作用の内訳 | 口渇・口渇感 | 3 | 眠気 | 1 | 胸のむかつき | 1 | 排尿困難 | 1 | 胃部不快感 | 1 | 下痢 | 1 | 瘙痒 |
| 項 目 | | 例数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用評価例数 | | 52 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用発現例数 | | 8 (15.4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用発現件数 | | 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投 与 中 止 例 数 | | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用の内訳 | 口渇・口渇感 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 眠気 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 胸のむかつき | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 排尿困難 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 胃部不快感 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 下痢 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 瘙痒 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

〔出典〕高安久雄 他：診療と新薬, **27**(1), 75-83(1990)

注)本剤に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

3~5) (つづき)

② 無作為化並行用量反応試験 1⁴⁾

目的：本剤の有効性、安全性、用量反応関係(20、30、40mg/日)の検討

| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、用量反応試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|-----|----|------|------|----|------|---------|---------|--------|--------|------|---|----|----|----|---|----|------|----|----|------|---|----|----|----|---|----|------|------|----|----|----|----|---|----|------|
| 対象 | 頻尿又は尿失禁を主訴とする神経性頻尿、刺激膀胱(慢性前立腺、慢性膀胱炎等)及び神経因性膀胱(無抑制膀胱、反射性膀胱)の患者(有効性評価例数：241例、安全性評価例数：288例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 原則として、頻尿は昼間10回あるいは夜間2回以上、尿失禁については症状のある患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | 明かな下部尿路閉塞性疾患と診断された患者、明かな尿路感染症と診断された患者、重篤な合併症又は緑内障を有する患者等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | 1日量20mg、30mg、40mgを朝・夕2回に分けて、2週間食後経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 有効性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | 最大膀胱容量、残尿量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主要評価項目 有効性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量</th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>有効率 (%)</th> <th>H-test</th> <th>U-test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20mg</td> <td>8</td> <td>27</td> <td>30</td> <td>19</td> <td>3</td> <td>87</td> <td>40.2</td> <td rowspan="3">NS</td> <td rowspan="3">NS</td> </tr> <tr> <td>30mg</td> <td>5</td> <td>26</td> <td>23</td> <td>23</td> <td>2</td> <td>79</td> <td>39.2</td> </tr> <tr> <td>40mg</td> <td>10</td> <td>32</td> <td>19</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>75</td> <td>56.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 0.01 ≤ P < 0.05 NS : 0.05 ≤ P 有効率 : 「有効」以上</p> | 投与量 | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 合計 | 有効率 (%) | H-test | U-test | 20mg | 8 | 27 | 30 | 19 | 3 | 87 | 40.2 | NS | NS | 30mg | 5 | 26 | 23 | 23 | 2 | 79 | 39.2 | 40mg | 10 | 32 | 19 | 12 | 2 | 75 | 56.0 |
| | 投与量 | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 合計 | 有効率 (%) | H-test | U-test | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20mg | 8 | 27 | 30 | 19 | 3 | 87 | 40.2 | NS | NS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30mg | 5 | 26 | 23 | 23 | 2 | 79 | 39.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40mg | 10 | 32 | 19 | 12 | 2 | 75 | 56.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 他覚所見 | <p>用量依存的な膀胱容量の増加、30mg以上における残尿量の顕著な増加を認めた。</p> <p>検定:t-検定 ** : P < 0.01 * : 0.01 ≤ P < 0.05 † : Mean ± S.E.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

^{3~5)} (つづき)

② 無作為化並行用量反応試験 1⁴⁾ (つづき)

| | | | | | | |
|---|---|-----------|-----------|-----------|-----------|----|
| 結果 | 副作用 | | | | | |
| | 副作用発現率は用量依存的に増加し、临床上注意すべき抗コリン性の副作用である排尿困難、尿閉及び眼調節障害は、40mg 群が顕著であった。 | | | | | |
| | 項 目 | 20mg | 30mg | 40mg | 合計 | |
| | 副作用評価例数 | 100 | 95 | 93 | 288 | |
| | 副作用発現例数 | 23(23.0%) | 27(28.4%) | 28(30.1%) | 78(27.1%) | |
| | 副作用発現件数 | 26 | 41 | 42 | 109 | |
| | 投 与 中 止 例 | 12 | 10 | 13 | 35 | |
| | 副作用 の内訳 | 口渇・口渇感 | 10 | 13 | 13 | 36 |
| | | 消化器症状* | 3 | 8 | 4 | 15 |
| | | 便秘 | 4 | 5 | 4 | 13 |
| | | 排尿困難 | 3 | 3 | 6 | 12 |
| | | 眼調節障害 | | | 7 | 7 |
| | | 尿閉 | 1 | 1 | 2 | 4 |
| | | ふらつき | | 2 | 2 | 4 |
| | | 頭痛・頭重感 | 2 | 2 | | 4 |
| | | 嘔吐・吐気 | 1 | 2 | 1 | 4 |
| | | 瘙痒・痒感 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| | | 口のしびれ | | | 1 | 1 |
| | | 腰痛 | | 1 | | 1 |
| | | 尿意消失 | | | 1 | 1 |
| 皮膚発疹 | | | 1 | | 1 | |
| 痰のからみ | | | 1 | | 1 | |
| 倦怠感 | | | 1 | | 1 | |
| 眩暈 | 1 | | | 1 | | |
| *：胃部不快感、胸焼け、腹痛 | | | | | | |
| 本剤との因果関係が「あり」と評価された臨床検査値異常は、AST 上昇 1 件、ALT 上昇 1 件、Al-P 上昇 1 件、BUN 上昇 1 件及び血中クレアチニン上昇 1 件の計 5 件が 2 症例で認められた。 | | | | | | |
| 有効性と安全性の結果より、本剤の至適投与量は 30mg 以下と判断された。 | | | | | | |

〔出典〕 高安久雄 他：臨床医薬, **6**(4), 745-760(1990)

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

3~5) (つづき)

③ 無作為化並行用量反応試験 2⁵⁾

目的：本剤の有効性、安全性、用量反応関係(10、20、30mg/日)の検討

| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、用量反応試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|-----|-----|------|------|------|------|--------|-------------------|--------|--------|------|----|-----|-----|----|-----|-----|------|-----|-------------------|------|-----|-----|----|----|---|----|------|------|----|----|----|---|---|----|------|
| 対象 | 頻尿又は尿失禁を主訴とする刺激膀胱(慢性前立腺、慢性膀胱炎等)及び神経因性膀胱(無抑制膀胱、反射性膀胱)の患者(有効性評価例数：162例、安全性評価例数：173例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 原則として、頻尿は昼間10回あるいは夜間2回以上、尿失禁については症状のある患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | 明かな下部尿路閉塞性疾患と診断された患者(残尿量が10mL以上の前立腺肥大症等)、明かな尿路感染症と診断された患者、重篤な合併症又は緑内障を有する患者等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | 1日量10mg、20mg、30mgを1日1回、2週間夕食後経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 有効性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | 最大膀胱容量、残尿量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主要評価項目 有効性 有効率は20mg群と30mg群が10mg群に比べて高かった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量</th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>有効率(%)</th> <th>H-test</th> <th>U-test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10mg</td> <td>4</td> <td>19</td> <td>8</td> <td>24</td> <td>1</td> <td>56</td> <td>41.1</td> <td rowspan="3">**</td> <td rowspan="3">** NS </td> </tr> <tr> <td>20mg</td> <td>9</td> <td>24</td> <td>10</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>54</td> <td>61.1</td> </tr> <tr> <td>30mg</td> <td>10</td> <td>21</td> <td>16</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>52</td> <td>59.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>** : P<0.01 NS : 0.05≤P 有効率：「有効」以上</p> | 投与量 | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 合計 | 有効率(%) | H-test | U-test | 10mg | 4 | 19 | 8 | 24 | 1 | 56 | 41.1 | ** | ** NS | 20mg | 9 | 24 | 10 | 11 | 0 | 54 | 61.1 | 30mg | 10 | 21 | 16 | 4 | 1 | 52 | 59.6 |
| | 投与量 | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 合計 | 有効率(%) | H-test | U-test | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10mg | 4 | 19 | 8 | 24 | 1 | 56 | 41.1 | ** | ** NS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20mg | 9 | 24 | 10 | 11 | 0 | 54 | 61.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30mg | 10 | 21 | 16 | 4 | 1 | 52 | 59.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 他所所見 | <p>膀胱容量に用量依存的な増加を認めた。また、残尿量の増加は30mg群において著明であった。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>最大膀胱容量 (mL)</p> <table border="1"> <caption>最大膀胱容量 (mL)</caption> <thead> <tr> <th>投与前</th> <th>投与後</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>~200</td> <td>~280</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>~200</td> <td>~250</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>~200</td> <td>~240</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="text-align: center;"> <p>残尿量 (mL)</p> <table border="1"> <caption>残尿量 (mL)</caption> <thead> <tr> <th>投与前</th> <th>投与後</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>~10</td> <td>~40</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>~10</td> <td>~20</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>~10</td> <td>~15</td> <td>28</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div> <p>検定:t-検定 ** : P<0.01 * : 0.01≤P<0.05 † : Mean±S.E.</p> | 投与前 | 投与後 | n | ~200 | ~280 | 29 | ~200 | ~250 | 35 | ~200 | ~240 | 33 | 投与前 | 投与後 | n | ~10 | ~40 | 27 | ~10 | ~20 | 28 | ~10 | ~15 | 28 | | | | | | | | | | | | |
| 投与前 | 投与後 | n | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ~200 | ~280 | 29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ~200 | ~250 | 35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ~200 | ~240 | 33 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与前 | 投与後 | n | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ~10 | ~40 | 27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ~10 | ~20 | 28 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ~10 | ~15 | 28 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験
3~5) (つづき)

③ 無作為化並行用量反応試験 2⁵⁾ (つづき)

| | | | | | | |
|---|---------|-------------|----------|-----------|-----------|----|
| 結果 | 副作用 | | | | | |
| | 項 目 | 10mg | 20mg | 30mg | 合 計 | |
| | 副作用評価例数 | 59 | 57 | 57 | 173 | |
| | 副作用発現例数 | 11(18.6%) | 9(15.8%) | 11(19.3%) | 31(17.9%) | |
| | 副作用発現件数 | 14 | 9 | 18 | 41 | |
| | 投与中止例数 | 3 | 2 | 4 | 9 | |
| | 副作用の内訳 | 口 渴 ・ 口 渴 感 | 2 | 5 | 6 | 13 |
| | | 便 秘 | 1 | | 3 | 4 |
| | | 発疹、痒痒・痒痒感 | 2 | 1 | 1 | 4 |
| | | 眼 調 節 障 害 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| | | 排 尿 困 難 | | 1 | 1 | 2 |
| | | 胃 痛 | 2 | | | 2 |
| | | めまい・ふらつき | 1 | | 1 | 2 |
| | | 浮 腫 | 1 | | 1 | 2 |
| | | 腹 部 重 圧 感 | 1 | | | 1 |
| | | 腹 部 痛 | 1 | | | 1 |
| | | 眩 暈 | | | 1 | 1 |
| | | 頭 重 感 | 1 | | | 1 |
| | | 嘔 吐 | | | 1 | 1 |
| | | 下 痢 | | | 1 | 1 |
| 嘔 声 | | | | 1 | 1 | |
| 気 分 不 快 感 | | | 1 | | 1 | |
| 動 悸 | | 1 | | | 1 | |
| <p>本剤との因果関係が「あり」と評価された臨床検査値異常は、ALT 上昇 1 件が 1 症例で認められた。</p> <p>有効性と安全性の結果より、本剤の至適投与量は 1 日 20mg と判断された。</p> | | | | | | |

〔出典〕 高安久雄 他：臨床医薬, 6(4), 761-776(1990)

注) 本剤に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1, 2, 14, 15)

① 神経因性膀胱、不安定膀胱(プラセボとの比較)¹⁾

目的：本剤の有効性、安全性のプラセボとの比較検討

| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|---|-----|----|------|----|----|------|------|-----------|--------|----|--------|--------|----|----|------|----|----|--------|----|------|----------|------|----|---|---|---|----|---|------|-------|----|----|---|----|---|---|---|------|-----------|------|----|---|---|---|----|---|------|-----|----|----|---|----|----|----|---|------|-----------|------|----|---|----|----|----|---|------|
| 対象 | 頻尿又は尿失禁を主訴とする神経因性膀胱(無抑制又は反射性)及び不安定膀胱(無抑制収縮を有する)の患者(有効性評価例数：124例、安全性評価例数：131例) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 頻尿は昼間8回あるいは夜間2回以上ある患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | 合併症として明かな下部尿路閉塞性疾患(残尿量が10mL以上の前立腺肥大症等)を有する患者、明かな尿路感染症と診断された患者、重篤な合併症又は緑内障を有する患者等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | 本剤20mg又はプラセボを1日1回夕食後に2週間経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価項目 | 有効性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | 初発尿意量、最大膀胱容量、コンプライアンス、無抑制収縮、随意収縮、残尿量、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主要評価項目</p> <p>有効性</p> <p>有効性において本剤群はプラセボ群に比べ有意に優れていた。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">疾患名</th> <th rowspan="2">薬剤</th> <th rowspan="2">評価例数</th> <th rowspan="2">著効</th> <th rowspan="2">有効</th> <th rowspan="2">やや有効</th> <th rowspan="2">不変</th> <th rowspan="2">悪化</th> <th rowspan="2">有効率(%)</th> <th>検定</th> </tr> <tr> <th>U-test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">神経因性膀胱</td> <td>本剤</td> <td>36</td> <td>3</td> <td>14</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>47.2</td> <td rowspan="2">本剤>プラセボ*</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>34</td> <td>0</td> <td>8</td> <td>8</td> <td>17</td> <td>1</td> <td>23.5</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">不安定膀胱</td> <td>本剤</td> <td>28</td> <td>3</td> <td>13</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>57.1</td> <td rowspan="2">本剤>プラセボ**</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>26</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>9</td> <td>12</td> <td>0</td> <td>19.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">全症例</td> <td>本剤</td> <td>64</td> <td>6</td> <td>27</td> <td>17</td> <td>14</td> <td>0</td> <td>51.6</td> <td rowspan="2">本剤>プラセボ**</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>60</td> <td>1</td> <td>12</td> <td>17</td> <td>29</td> <td>1</td> <td>21.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>** : P<0.01 * : 0.01≤P<0.05 有効率：「有効」以上</p> | 疾患名 | 薬剤 | 評価例数 | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 有効率(%) | 検定 | U-test | 神経因性膀胱 | 本剤 | 36 | 3 | 14 | 9 | 10 | 0 | 47.2 | 本剤>プラセボ* | プラセボ | 34 | 0 | 8 | 8 | 17 | 1 | 23.5 | 不安定膀胱 | 本剤 | 28 | 3 | 13 | 8 | 4 | 0 | 57.1 | 本剤>プラセボ** | プラセボ | 26 | 1 | 4 | 9 | 12 | 0 | 19.2 | 全症例 | 本剤 | 64 | 6 | 27 | 17 | 14 | 0 | 51.6 | 本剤>プラセボ** | プラセボ | 60 | 1 | 12 | 17 | 29 | 1 | 21.7 |
| | 疾患名 | | | | | | | | | | 薬剤 | 評価例数 | | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 有効率(%) | 検定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| U-test | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経因性膀胱 | 本剤 | 36 | 3 | 14 | 9 | 10 | 0 | 47.2 | 本剤>プラセボ* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | プラセボ | 34 | 0 | 8 | 8 | 17 | 1 | 23.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 不安定膀胱 | 本剤 | 28 | 3 | 13 | 8 | 4 | 0 | 57.1 | 本剤>プラセボ** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | プラセボ | 26 | 1 | 4 | 9 | 12 | 0 | 19.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全症例 | 本剤 | 64 | 6 | 27 | 17 | 14 | 0 | 51.6 | 本剤>プラセボ** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | プラセボ | 60 | 1 | 12 | 17 | 29 | 1 | 21.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副次評価項目 | <p>他覚所見</p> <p>本剤群はプラセボ群に比べ、初発尿意量、最大膀胱容量、無抑制収縮及び蓄尿機能(コンプライアンス)に有意な改善が認められた。しかし、残尿量及び随意収縮に有意な変動は認めなかった。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>初発尿意量</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>最大膀胱容量</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>コンプライアンス[‡]</p> </div> </div> <p>[‡]コンプライアンス=膀胱注入量の変化(mL)/膀胱内圧の変化(cmH₂O)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験 1, 2, 14, 15) (つづき)

① 神経因性膀胱、不安定膀胱(プラセボとの比較)¹⁾(つづき)

結果

●: 本剤群 ○: プラセボ群 検定: t-検定 ** : P<0.01 * : 0.01≤P<0.05 ●: Mean±S.E.

自覚症状の改善度
本剤群はプラセボ群に比べ、昼間頻尿、夜間頻尿、尿失禁に有意な改善を認めた。

| 項目 | 薬剤 | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 計 | 改善率(%) | 検定 |
|--------------------|------|------|----|------|----|----|----|--------|--------------|
| | | | | | | | | | U-test |
| 昼間頻尿 | 本剤 | 2 | 11 | 21 | 13 | 0 | 47 | 27.7 | 本剤> プラセボ* |
| | プラセボ | 2 | 5 | 11 | 22 | 1 | 41 | 17.1 | |
| 夜間頻尿 | 本剤 | 1 | 16 | 17 | 18 | 1 | 53 | 32.1 | 本剤> プラセボ* |
| | プラセボ | 0 | 7 | 17 | 23 | 2 | 49 | 14.3 | |
| 尿意切迫感 [#] | 本剤 | | 11 | 18 | 30 | 0 | 60 | 20.0 | NS |
| | プラセボ | 3 | 3 | 12 | 35 | 0 | 53 | 11.3 | |
| 尿失禁 | 本剤 | 9 | 15 | 7 | 6 | 3 | 40 | 60.0 | 本剤> プラセボ* |
| | プラセボ | 3 | 7 | 7 | 15 | 2 | 34 | 29.4 | |

* : 0.01≤P<0.05 NS : 0.05≤P # : 尿意切迫感は効能又は効果外である。
改善率: 「改善」以上

副作用
副作用は本剤群で 4 例(6.2%)、プラセボ群で 6 例(9.1%)であり、臨床検査成績についてもとくに臨床上問題となる変動を認めなかった。

| 項目 | 本剤 | プラセボ | χ ² -test | |
|---------|---------|---------|----------------------|----|
| 副作用評価例数 | 65 | 66 | — | |
| 副作用発現例数 | 4(6.2%) | 6(9.1%) | NS | |
| 副作用発現件数 | 4 | 9 | — | |
| 投与中止例数 | 1 | 0 | NS | |
| 副作用の内訳 | 口渇・口渇感 | 2 | 3 | NS |
| | ねむけ | 1 | 0 | |
| | 足のしびれ | 1 | 0 | |
| | 腹部膨満感 | 0 | 2 | |
| | 胃痛 | 0 | 1 | |
| | 食欲不振 | 0 | 1 | |
| | 頭痛 | 0 | 1 | |
| 排尿困難 | 0 | 1 | | |

NS : 0.05≤P

本剤との因果関係が「あり」と評価された臨床検査値異常は、ALT 上昇 1 件及び白血球減少(症) 1 件が 2 症例で認められた。

[出典] 高安久雄 他: 医学のあゆみ, **153**(8), 459-471(1990)

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験 1, 2, 14, 15) (つづき)

② 神経性頻尿、刺激膀胱(他剤との比較)²⁾

③ 過活動膀胱(プラセボとの比較)^{14, 15)}

目的：本剤の有効性、安全性のプラセボとの比較検討

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 対象 | 切迫性尿失禁又は尿意切迫感を主訴とする過活動膀胱(OAB)患者 567 例(本剤群 292 例、プラセボ群 275 例)が本登録 |
| 主な登録基準 | 観察期終了時前 7 日間に於いて 24 時間あたりの排尿回数が平均 8.0 回以上、切迫性尿失禁又は尿意切迫感が平均 1.0 回以上で、観察期間開始前 12 週間以上にわたり OAB 症状を有する患者等 |
| 主な除外基準 | 過活動膀胱の罹病期間内に切迫性尿失禁の経験がない患者、明かな腹圧性尿失禁患者、多尿の患者(観察期間中の 24 時間あたりの平均総排尿量 3000mL を超える)、観察期間中に実施した残尿測定により 100mL 以上の残尿が確認された患者、臨床的に問題となる下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)の患者、観察期間開始前 4 週間以内に前立腺肥大症の治療のために α_1 遮断薬が投与された患者、尿路感染症、尿路結石、間質性膀胱炎を合併する患者、又は再発性尿路感染症の既往がある患者、抗コリン薬の投与が禁忌な疾患(緑内障、麻痺性イレウス、胃又は腸アトニー、重症筋無力症、幽門・十二指腸又は腸管の閉塞、重篤な心疾患等)を合併する患者等 |
| 試験方法 | 観察期は、単盲検法によりプラセボ錠を 1 日 1 錠 2 週間、朝食後に経口投与。治療期は、適格患者に無作為割付けを行い本剤 20mg 錠又はプラセボ錠を 1 日 1 錠 12 週間、朝食後に経口投与。 評価時期：投与終了時(12 週又は中止時) |
| 主要評価項目 | 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量 |
| 副次評価項目 | <p>①24 時間あたりの平均排尿回数(尿失禁のみの場合を含む)の変化量</p> <p>②24 時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量</p> <p>③24 時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量</p> <p>④1 回あたりの平均排尿量の変化量</p> <p>⑤平均夜間排尿回数の変化量</p> <p>⑥過活動膀胱症状質問票(OABSS)合計スコアの変化量</p> <p>⑦キング健康調査票の領域ごとのスコアの変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全般的な健康状態 ・ 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 ・ 重症度評価 |

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験
1, 2, 14, 15) (つづき)

③ 過活動膀胱(プラセボとの比較)^{14, 15)} (つづき)

| 結果 | <p>主要評価項目</p> <p>24時間あたりの平均排尿回数の変化量</p> <p>本剤群とプラセボ群の投与終了時(12週間又は中止時)の平均排尿回数の変化量を比較した結果、両群間に有意差を認め(p=0.001、t-test)、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与群</th> <th style="text-align: center;">平均排尿回数の変化量 平均値±S.D.</th> <th style="text-align: center;">群間差 95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">本剤</td> <td style="text-align: center;">-1.86±1.86 (n=284)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">-0.79~-0.20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-1.36±1.67 (n=270)</td> </tr> </tbody> </table> | 投与群 | 平均排尿回数の変化量 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 | 本剤 | -1.86±1.86 (n=284) | -0.79~-0.20 | プラセボ | -1.36±1.67 (n=270) |
|---|---|---|------------------------|-------------|--------------------|--------------------|-------------|--------------------|--------------------|
| | 投与群 | 平均排尿回数の変化量 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 | | | | | | |
| | 本剤 | -1.86±1.86 (n=284) | -0.79~-0.20 | | | | | | |
| | プラセボ | -1.36±1.67 (n=270) | | | | | | | |
| <p>副次評価項目</p> <p>①24時間あたりの平均排尿回数(尿失禁のみを含む)の変化量</p> <p>両群の投与終了時(12週又は中止時)の平均排尿回数(尿失禁のみを含む)の変化量を比較した結果、尿失禁のみの場合を含めた場合でも主要評価と同様に、本剤群はプラセボ群に比べ有意に減少した(p=0.001、t-test)。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与群</th> <th style="text-align: center;">平均排尿回数(尿失禁のみ の場合を含む)の変化量 平均値±S.D.</th> <th style="text-align: center;">群間差 95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">本剤</td> <td style="text-align: center;">-1.91±1.89 (n=284)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">-0.82~-0.23</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-1.38±1.68 (n=270)</td> </tr> </tbody> </table> | 投与群 | 平均排尿回数(尿失禁のみ の場合を含む)の変化量 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 | 本剤 | -1.91±1.89 (n=284) | -0.82~-0.23 | プラセボ | -1.38±1.68 (n=270) | |
| 投与群 | 平均排尿回数(尿失禁のみ の場合を含む)の変化量 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 | | | | | | | |
| 本剤 | -1.91±1.89 (n=284) | -0.82~-0.23 | | | | | | | |
| プラセボ | -1.38±1.68 (n=270) | | | | | | | | |
| <p>②24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量</p> <p>両群の投与終了時(12週又は中止時)の平均尿意切迫感回数の変化量を比較した結果、本剤群はプラセボ群に比べ有意に減少した(p<0.001、t-test)。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与群</th> <th style="text-align: center;">平均尿意切迫感回数 の変化量 平均値±S.D.</th> <th style="text-align: center;">群間差 95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">本剤</td> <td style="text-align: center;">-2.84±2.52 (n=284)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">-1.28~-0.42</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-1.99±2.59 (n=270)</td> </tr> </tbody> </table> | 投与群 | 平均尿意切迫感回数 の変化量 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 | 本剤 | -2.84±2.52 (n=284) | -1.28~-0.42 | プラセボ | -1.99±2.59 (n=270) | |
| 投与群 | 平均尿意切迫感回数 の変化量 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 | | | | | | | |
| 本剤 | -2.84±2.52 (n=284) | -1.28~-0.42 | | | | | | | |
| プラセボ | -1.99±2.59 (n=270) | | | | | | | | |
| <p>③24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量</p> <p>両群の投与終了時(12週又は中止時)の平均切迫性尿失禁回数の変化量を比較した結果、本剤群はプラセボ群に比べ有意に減少した(p<0.001、t-test)。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与群</th> <th style="text-align: center;">平均尿意切迫性 尿失禁回数の変化量 平均値±S.D.</th> <th style="text-align: center;">群間差 95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">本剤</td> <td style="text-align: center;">-1.18±1.64 (n=231)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">-0.76~-0.25</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-0.68±1.04 (n=229)</td> </tr> </tbody> </table> | 投与群 | 平均尿意切迫性 尿失禁回数の変化量 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 | 本剤 | -1.18±1.64 (n=231) | -0.76~-0.25 | プラセボ | -0.68±1.04 (n=229) | |
| 投与群 | 平均尿意切迫性 尿失禁回数の変化量 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 | | | | | | | |
| 本剤 | -1.18±1.64 (n=231) | -0.76~-0.25 | | | | | | | |
| プラセボ | -0.68±1.04 (n=229) | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1, 2, 14, 15) (つづき)

③ 過活動膀胱(プラセボとの比較)^{14, 15)} (つづき)

結果

④ 1回あたりの平均排尿量の変化量

両群の投与終了時(12週又は中止時)の平均排尿量の変化量を比較した結果、本剤群はプラセボ群に比べ有意に増加した($p < 0.001$, t-test)。

| 投与群 | 平均排尿量の変化量 [mL/回] 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 |
|------|---------------------------------|-------------|
| 本剤 | 25.48±35.62 (n=284) | 11.30~23.31 |
| プラセボ | 8.18±36.33 (n=270) | |

⑤ 平均夜間排尿回数の変化量

両群の投与終了時(12週又は中止時)の平均夜間排尿回数の変化量を比較した結果、本剤群はプラセボ群に比べ減少したが、有意差は認めなかった。

| 投与群 | 平均夜間排尿回数 の変化量 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 |
|------|------------------------------|-------------|
| 本剤 | -0.29±0.61 (n=269) | -0.15~0.07 |
| プラセボ | -0.25±0.69 (n=260) | |

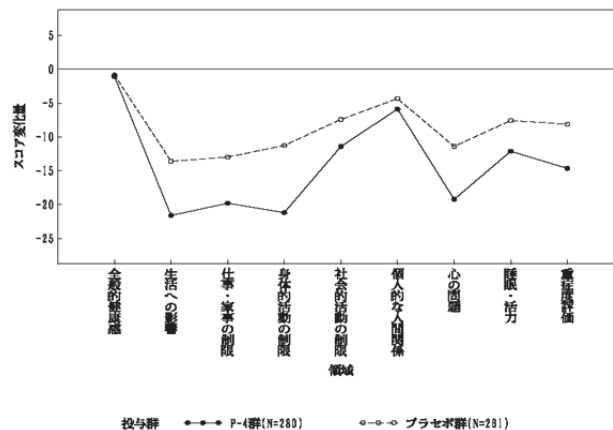
⑥ 過活動膀胱症状質問票(OABSS)合計スコアの変化量

両群の投与終了時(12週又は中止時)の過活動膀胱症状質問票(OABSS)合計スコアの変化量を比較した結果、本剤群はプラセボ群に比べ有意に低下した($p < 0.001$, t-test)。

| 投与群 | OABSS(合計スコア) の変化量 平均値±S.D. | 群間差 95%信頼区間 |
|------|----------------------------------|-------------|
| 本剤 | -3.7±2.7 (n=282) | -1.7~-0.8 |
| プラセボ | -2.4±2.8 (n=267) | |

⑦ キング健康調査票の領域ごとのスコアの変化量

両群の投与終了時(12週又は中止時)のキング健康調査票の領域ごとの変化量を比較した結果、「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」、「心の問題」、「睡眠・活力」及び「重症度評価」で、本剤群はプラセボ群に比べ有意にスコアが低下した($p = 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.026$, $p < 0.001$, $p = 0.015$, $p < 0.001$, t-test)。「全般的健康感」及び「個人的な人間関係」では、本剤群はプラセボ群に比べスコアが低下したが、有意差を認めなかった。



(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1, 2, 14, 15) (つづき)

③ 過活動膀胱(プラセボとの比較)^{14, 15)} (つづき)

| 結果 | <p>①副作用</p> <p>治験責任医師又は治験分担医師が因果関係「あり」と評価した副作用の発現率は、本剤群でプラセボ群に比べ有意に高かった ($p < 0.001$、Fisher の直接確率法)。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>発現率% (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>27.5 (80/291)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>9.9 (27/274)</td> </tr> </tbody> </table> <p>抗コリン薬によくみられる副作用として本剤群、プラセボ群でそれぞれ、口渇 57 件 (19.6%)、10 件 (3.6%)、便秘 18 件 (6.2%)、6 件 (2.2%) であり、排尿困難、尿流量減少、残尿 (感)、霧視及び眼乾燥が本剤群でそれぞれ 1 件 (0.3%) 発現した。</p> <p>このうち中等度の副作用は、本剤群での便秘 2 件 (0.7%)、口渇 1 件 (0.3%) 及び排尿困難 1 件 (0.3%) であり、プラセボ群では認められなかった。高度の副作用は、両群ともに認められなかった。</p> <p>心臓関連の副作用として、心房細動 2 件 (軽度 1 件、中等度 1 件)、心電図 QT 延長 2 件 (軽度 2 件)、血圧上昇 1 件 (中等度 1 件) 及び高血圧 1 件 (中等度 1 件) が認められた。それぞれの発現割合は、本剤群で心房細動が 0.7%、心電図 QT 延長が 0.7%、血圧上昇が 0.3% 及び高血圧が 0.3% であった。これらの副作用はプラセボ群では認められなかった。</p> <p>重篤な肝機能障害が本剤群で 1 件認められた。</p> | 投与群 | 発現率% (発現例数/評価対象症例数) | 本剤 | 27.5 (80/291) | プラセボ | 9.9 (27/274) |
|---|---|---------------------|---------------------|----|---------------|------|--------------|
| | 投与群 | 発現率% (発現例数/評価対象症例数) | | | | | |
| 本剤 | 27.5 (80/291) | | | | | | |
| プラセボ | 9.9 (27/274) | | | | | | |
| <p>②臨床検査値</p> <p>臨床検査値について、異常変動の発現割合は両群間に有意差は認められなかった。</p> <p>③12 誘導心電図の QTc (Bazett)</p> <p>観察期及び投与終了時 (12 週又は中止時) の 12 誘導心電図の QTc (Bazett) の変化量の平均値は、本剤群 (287 例) 2.8msec、プラセボ群 (266 例) 1.2msec であった。60msec を超える QTc (Bazett) の延長は、本剤群で 1 例 (0.3%) に認められたが、プラセボ群では認められなかった。QTc (Bazett) が 30msec 超 60msec 以下の延長を示した症例は、本剤群 25 例 (8.7%)、プラセボ群 22 例 (8.3%) であり、両群とも同様の結果であった。</p> <p>また、観察期 450msec 以下から投与終了時 450msec 超 480msec 以下となった症例は本剤群 7 例、プラセボ群 14 例、450msec 超 480msec 以下から 480msec 超 500msec 以下となった症例は本剤投与群では認められず、プラセボ群に 1 例認められ、いずれもプラセボ群が多かった。なお、投与終了時 (12 週又は中止時) に 500msec 超となった症例は両群ともに認められなかった。</p> | | | | | | | |

[出典] 後藤百万：社内資料，研究報告書 No. 338 (2009)
M. Gotoh, et al. : Int. J. Urol., 18(5), 365-373 (2011)

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

6~13, 16, 17)

① 長期投与試験を含めた8試験の統合解析^{6~13)}

目的：本剤の長期投与を含めた一般臨床試験における有効性、安全性の検討

| 試験デザイン | 非盲検、8試験の統合解析 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--|-----------|------|----|------|---------|---------|----|---------|--------|----|----|----|----|---|----|------|-------|---|----|---|---|---|----|------|-------|----|----|----|----|---|----|------|------|---|----|----|---|---|----|------|-----|---|---|---|---|---|---|------|----|----|-----|----|----|---|-----|------|----|----|------|----|----|----|---------|----|----|----|---|---|----|------|----|------|----|------|----|----|---|---------|------|----|----|----|----|---|-----|------|------|----|----|----|----|---|-----|------|-------|----|----|----|----|---|-----|------|-----|----|----|----|----|---|-----|------|
| 対象 | 頻尿又は尿失禁を主訴とする神経因性膀胱、不安定膀胱、神経性頻尿、刺激膀胱(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎等)の患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | 頻尿又は尿失禁を主訴とする患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | 明かな下部尿路閉塞性疾患と診断された患者、明かな尿路感染症と診断された患者、重篤な合併症又は緑内障と診断された患者等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | 本剤 20mg を 1 日 1 回 2 週間以上食後経口投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | 有効性、安全性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>有効性</p> <p>①全例(2週間以上投与) 神経因性膀胱 58.7%、不安定膀胱 81.3%、神経性頻尿 64.6%、刺激膀胱 46.2%であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>判定 疾患名</th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>有効率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経因性膀胱</td> <td>22</td> <td>22</td> <td>19</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>75</td> <td>58.7</td> </tr> <tr> <td>不安定膀胱</td> <td>7</td> <td>19</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>32</td> <td>81.3</td> </tr> <tr> <td>神経性頻尿</td> <td>13</td> <td>49</td> <td>16</td> <td>17</td> <td>1</td> <td>96</td> <td>64.6</td> </tr> <tr> <td>刺激膀胱</td> <td>6</td> <td>12</td> <td>11</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>39</td> <td>46.2</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>50.0</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>48</td> <td>104</td> <td>51</td> <td>39</td> <td>4</td> <td>246</td> <td>61.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効率：「有効」以上</p> <p>②長期投与例(12週間以上投与) 有効率は 75.4%であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>合計</th> <th>有効率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>19</td> <td>27</td> <td>13</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>61</td> <td>75.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効率：「有効」以上</p> <p>③症状別改善度(2週間以上投与) 昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感及び尿失禁の改善率は各々、49.5%、36.1%、38.3%及び62.4%であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>有効率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>昼間頻尿</td> <td>34</td> <td>75</td> <td>45</td> <td>60</td> <td>6</td> <td>220</td> <td>49.5</td> </tr> <tr> <td>夜間頻尿</td> <td>23</td> <td>55</td> <td>58</td> <td>76</td> <td>4</td> <td>216</td> <td>36.1</td> </tr> <tr> <td>尿意切迫感</td> <td>25</td> <td>50</td> <td>44</td> <td>76</td> <td>1</td> <td>196</td> <td>38.3</td> </tr> <tr> <td>尿失禁</td> <td>32</td> <td>31</td> <td>19</td> <td>16</td> <td>3</td> <td>101</td> <td>62.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>改善率：「やや改善」以上</p> | 判定 疾患名 | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 合計 | 有効率 (%) | 神経因性膀胱 | 22 | 22 | 19 | 10 | 2 | 75 | 58.7 | 不安定膀胱 | 7 | 19 | 4 | 2 | 0 | 32 | 81.3 | 神経性頻尿 | 13 | 49 | 16 | 17 | 1 | 96 | 64.6 | 刺激膀胱 | 6 | 12 | 11 | 9 | 1 | 39 | 46.2 | その他 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 4 | 50.0 | 合計 | 48 | 104 | 51 | 39 | 4 | 246 | 61.8 | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 合計 | 有効率 (%) | 19 | 27 | 13 | 2 | 0 | 61 | 75.4 | 項目 | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 計 | 有効率 (%) | 昼間頻尿 | 34 | 75 | 45 | 60 | 6 | 220 | 49.5 | 夜間頻尿 | 23 | 55 | 58 | 76 | 4 | 216 | 36.1 | 尿意切迫感 | 25 | 50 | 44 | 76 | 1 | 196 | 38.3 | 尿失禁 | 32 | 31 | 19 | 16 | 3 | 101 | 62.4 |
| 判定 疾患名 | 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 合計 | 有効率 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経因性膀胱 | 22 | 22 | 19 | 10 | 2 | 75 | 58.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 不安定膀胱 | 7 | 19 | 4 | 2 | 0 | 32 | 81.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経性頻尿 | 13 | 49 | 16 | 17 | 1 | 96 | 64.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 刺激膀胱 | 6 | 12 | 11 | 9 | 1 | 39 | 46.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 4 | 50.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 合計 | 48 | 104 | 51 | 39 | 4 | 246 | 61.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 著効 | 有効 | やや有効 | 不変 | 悪化 | 合計 | 有効率 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | 27 | 13 | 2 | 0 | 61 | 75.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 項目 | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 計 | 有効率 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 昼間頻尿 | 34 | 75 | 45 | 60 | 6 | 220 | 49.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 夜間頻尿 | 23 | 55 | 58 | 76 | 4 | 216 | 36.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿意切迫感 | 25 | 50 | 44 | 76 | 1 | 196 | 38.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿失禁 | 32 | 31 | 19 | 16 | 3 | 101 | 62.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2) 安全性試験

6~13, 16, 17) (つづき)

① 長期投与試験を含めた 8 試験の統合解析^{6~13)} (つづき)

| 安全性 | <p>①全例(2週間以上投与)</p> <p>副作用発現率は 18.1%であり、主な副作用項目は口渇・口渇感、排尿困難であった。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">項 目</th> <th>例 数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">副作用評価例数</td> <td>254</td> </tr> <tr> <td colspan="2">副作用発現例数</td> <td>46(18.1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">副作用発現件数</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td colspan="2">投与中止例数</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td rowspan="13" style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">副作用の内訳</td> <td>口渇・口渇感</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>排尿困難</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>尿閉</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>瘙痒・瘙痒感</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>尿失禁</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>めまい</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>もうろうとする</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>幻覚・せん妄</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>不眠傾向</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>蕁麻疹</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>眼調節障害</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>浮腫</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>脱力感</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> | | 項 目 | | 例 数 | 副作用評価例数 | | 254 | 副作用発現例数 | | 46(18.1%) | 副作用発現件数 | | 52 | 投与中止例数 | | 22 | 副作用の内訳 | 口渇・口渇感 | 15 | 排尿困難 | 14 | 便秘 | 5 | 尿閉 | 5 | 腹痛 | 2 | 瘙痒・瘙痒感 | 2 | 尿失禁 | 1 | めまい | 1 | もうろうとする | 1 | 幻覚・せん妄 | 1 | 不眠傾向 | 1 | 蕁麻疹 | 1 | 眼調節障害 | 1 | 浮腫 | 1 | 脱力感 | 1 |
|--|--|-----------|-----|-----|---------|---------|----|---------|---------|---------|-----------|---------|---|--------|--------|---|--------|--------|--------|------|------|-------|----|---|----|---|----|---|--------|---|-----|---|-----|---|---------|---|--------|---|------|---|-----|---|-------|---|----|---|-----|---|
| | 項 目 | | 例 数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用評価例数 | | 254 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用発現例数 | | 46(18.1%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用発現件数 | | 52 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与中止例数 | | 22 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用の内訳 | 口渇・口渇感 | 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 排尿困難 | 14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 便秘 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 尿閉 | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 腹痛 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 瘙痒・瘙痒感 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 尿失禁 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | めまい | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | もうろうとする | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 幻覚・せん妄 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 不眠傾向 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 蕁麻疹 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 眼調節障害 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 浮腫 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脱力感 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>②長期投与例(12週間以上投与)</p> <p>副作用は 6 例(9.8%)に発現し、その内訳は口渇 3 例、排尿困難 2 例、瘙痒感 1 例であったが、すべて投与継続可能であった。長期投与により副作用発現頻度が増加する所見はなかった。また、一般臨床検査において、本剤と因果関係「有り」の臨床検査値異常は認められなかった。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">項 目</th> <th>例 数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">副作用評価例数</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td colspan="2">副作用発現例数</td> <td>6(9.8%)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">副作用発現件数</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td colspan="2">投与中止例数</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">副作用の内訳</td> <td>口 渇</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>排尿困難</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>瘙 痒 感</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> | | 項 目 | | 例 数 | 副作用評価例数 | | 61 | 副作用発現例数 | | 6(9.8%) | 副作用発現件数 | | 6 | 投与中止例数 | | 0 | 副作用の内訳 | 口 渇 | 3 | 排尿困難 | 2 | 瘙 痒 感 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 項 目 | | 例 数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用評価例数 | | 61 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用発現例数 | | 6(9.8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用発現件数 | | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与中止例数 | | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用の内訳 | 口 渇 | 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 排尿困難 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 瘙 痒 感 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

[出典] 岩坪暎二 他：西日本泌尿器科, **52**(2), 233-240(1990)
 阿曾佳郎 他：泌尿器外科, **3**(5), 671-675(1990)
 大森弘之 他：西日本泌尿器科, **52**(2), 241-247(1990)
 高木隆治 他：泌尿器外科, **3**(3), 321-327(1990)
 渡邊 泱 他：新薬と臨牀, **39**(4), 699-706(1990)
 小島弘敬 他：新薬と臨牀, **39**(6), 1153-1159(1990)
 横山 修 他：泌尿器科紀要, **36**(4), 517-523(1990)
 大友英一 他：薬理と治療, **18**(4), 1731-1740(1990)

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

6~13, 16, 17) (つづき) ② 高用量試験^{16, 17)}

目的：本剤の高用量(40mg/日)での有効性、安全性の確認

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 |
| 対象 | 切迫性尿失禁又は尿意切迫感を主訴とする治療中の患者で、プロピペリン塩酸塩 1日1回 20mg を 10週間以上服薬中であり、切迫性尿失禁又は尿意切迫感を主訴とする過活動膀胱(OAB)患者でかつ増量を希望する患者 45例が本登録 |
| 主な登録基準 | 観察期終了時前7日間において24時間あたりの平均排尿回数が平均8.0回以上で、1週間あたりの切迫性尿失禁又は尿意切迫感が週4.0回以上を有する患者等 |
| 主な除外基準 | 過活動膀胱の罹病期間内に切迫性尿失禁の経験がない患者、明かな腹圧性尿失禁患者、多尿の患者(観察期間中の24時間あたりの平均総排尿量3000mLを超える)、治療期開始時に実施した残尿測定により、100mL以上の残尿が確認された患者、臨床的に問題となる下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)の患者、前立腺肥大症の治療のために α_1 遮断薬を服用している患者、尿路感染症、尿路結石、間質性膀胱炎を合併する患者、又は再発性尿路感染症の既往がある患者、抗コリン薬の投与が禁忌な疾患(緑内障、麻痺性イレウス、胃又は腸アトニー、重症筋無力症、幽門・十二指腸又は腸管の閉塞、重篤な心疾患等)を合併する患者等 |
| 試験方法 | 観察期は、本剤 20mg 錠を 1日1回朝食後に2週間経口投与(20mg/日)。治療期は本剤 20mg 錠を 1日2回朝食後及び夕食後に12週間経口投与(40mg/日)。 評価時期：投与終了時(12週又は中止時) |
| 主要評価項目 | 24時間あたりの平均排尿回数の変化量 |
| 副次評価項目 | ①1週間あたりの尿意切迫感回数の変化量 ②1週間あたりの切迫性尿失禁回数の変化量 ③1週間あたりの切迫性尿失禁の消失率 ④1回あたりの平均排尿量の変化量 ⑤平均夜間排尿回数の変化量 ⑥夜間頻尿の消失率 ⑦過活動膀胱症状質問票(OABSS)合計スコアの変化量 ⑧キング健康調査票の領域ごとのスコアの変化量 ・全般的な健康状態 ・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 ・重症度評価 |

2) 安全性試験

6~13, 16, 17) (つづき) ② 高用量試験 16,17) (つづき)

| | |
|----|--|
| 結果 | <p>主要評価項目</p> <p>24時間あたりの平均排尿回数の変化量</p> <p>投与終了時(12週又は中止時)の平均排尿回数の変化量の平均値(両側95%信頼区間)は、-1.68(-2.27~-1.09)回であった。1標本のt検定(有意水準:片側5%)を用いて比較した結果、治療期前後で有意に減少し(p<0.001)、40mg/日への増量効果が確認された。</p> |
| | <p>副次評価項目</p> <p>①1週間あたりの尿意切迫感回数の変化量</p> <p>投与終了時(12週又は中止時)の尿意切迫感回数の変化量の平均値(両側95%信頼区間)は、-11.85(-17.77~-5.94)回であった。1標本のt検定(有意水準:片側5%)を用いて比較した結果、40mg/日への増量前後で有意に減少した(p<0.001)。</p> <p>②1週間あたりの切迫性尿失禁回数の変化量</p> <p>投与終了時(12週又は中止時)の切迫性尿失禁回数の変化量の平均値(両側95%信頼区間)は、-5.90(-9.74~-2.07)回であった。1標本のt検定(有意水準:片側5%)を用いて比較した結果、40mg/日への増量前後で有意に減少した(p=0.002)。</p> <p>③1週間あたりの切迫性尿失禁の消失率</p> <p>投与終了時(12週又は中止時)の切迫性尿失禁の消失率は、50%(15/30例)であった。</p> <p>④1回あたりの平均排尿量の変化量</p> <p>投与終了時(12週又は中止時)の平均排尿量の変化量の平均値(両側95%信頼区間)は、21.66(11.21~32.11)mL/回であった。1標本のt検定(有意水準:片側5%)を用いて比較した結果、40mg/日への増量前後で有意に増加した(p<0.001)。</p> <p>⑤平均夜間排尿回数の変化量</p> <p>投与終了時(12週又は中止時)の平均夜間排尿回数の変化量の平均値(両側95%信頼区間)は、-0.52(-0.76~-0.28)回であった。1標本のt検定(有意水準:片側5%)を用いて比較した結果、40mg/日への増量前後で有意に減少した(p<0.001)。</p> <p>⑥夜間頻尿の消失率</p> <p>投与終了時(12週又は中止時)の夜間頻尿の消失率は、5.1%(2/39例)であった。</p> <p>⑦過活動膀胱症状質問票(OABSS)合計スコアの変化量</p> <p>投与終了時(12週又は中止時)のOABSS合計スコアの変化量の平均値(両側95%信頼区間)は、-3.0(-3.9~-2.1)であった。1標本のt検定(有意水準:片側5%)を用いて比較した結果、40mg/日への増量前後で有意に低下した(p<0.001)。</p> |

V. 治療に関する項目

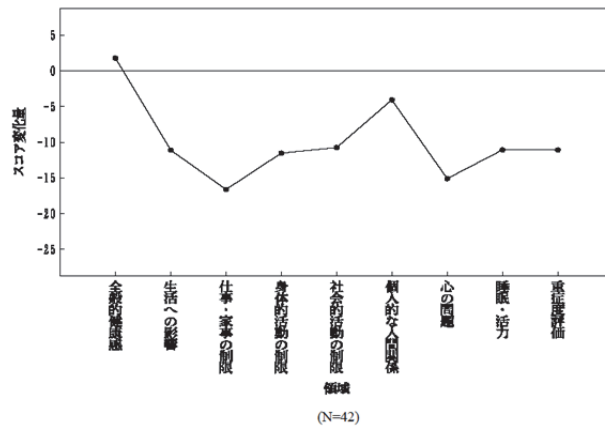
2) 安全性試験

6~13, 16, 17) (つづき) ② 高用量試験 16,17) (つづき)

結果

⑧キング健康調査票の領域ごとのスコアの変化量

投与終了時又は中止時のキング健康調査票の領域ごとのスコア変化量を1標本のt検定(有意水準:片側5%)を用いてキング健康調査票の領域ごとに比較した結果、「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「重症度評価」では40mg/日への増量前後で有意にスコアが低下した($p=0.008$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.001$ 、 $p=0.044$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$)。



①副作用

45例のうち19例に副作用が発現し、副作用の発現率は42.2%であった。抗コリン薬によくみられる副作用は口渇11件(24.4%)、便秘7件(15.6%)であり、霧視、残尿量増加、排尿困難及び残尿(感)がそれぞれ1件(2.2%)であった。

②臨床検査値

40mg/日への増量後、いずれの項目も大きな変動はみられなかった。また、残尿量は、いずれの時点においても増加量が10mL以内であり、投与期間が長くなっても増加が認められなかった。

③12誘導心電図のQTc(Bazett)

観察期に比べて延長していたが、いずれの観察時点においても延長量は10msec以内であり、投与期間が長くなっても延長量の増加が認められず、500msecを超えて変動した患者及び12誘導心電図検査に関連する副作用はなかった。

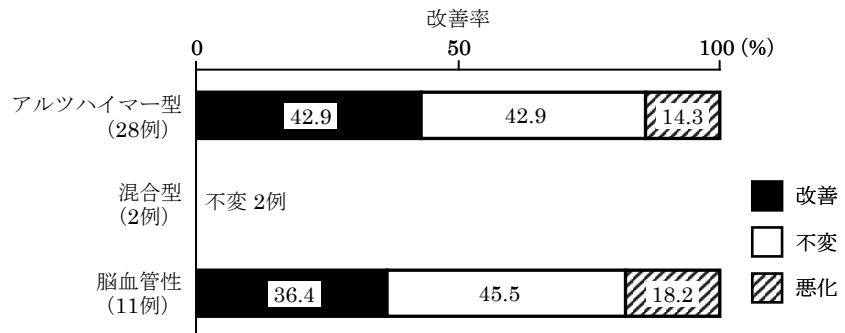
〔出典〕後藤百万：社内資料，研究報告書 No.339 (2009)
横山 修 他：泌尿器外科，24(6)，1023-1030 (2011)

(5) 患者・病態別試験²²⁾

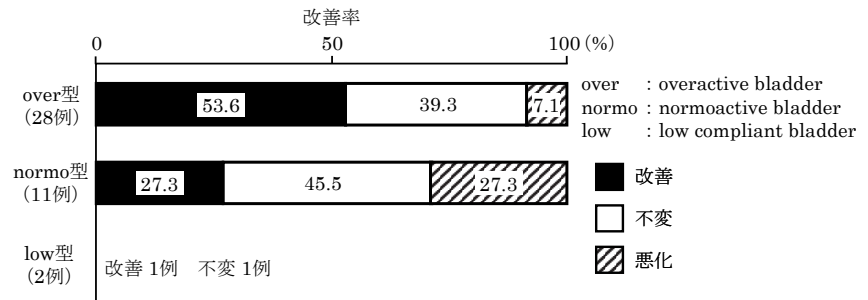
○ 認知症のある尿失禁患者に対する効果²²⁾

尿失禁を主訴とする認知症老人(痴呆性老人)患者 46 例(平均年齢 80.8 歳)を対象に、本剤 20mg を 1 日 1 回、2 週間投与した。

尿失禁回数の変化について、2 時間毎に確認した失禁回数の 2 回以上の増減により判定した改善率は、アルツハイマー型で 42.9%、脳血管性で 36.4%であった。



膀胱内圧パターン別膀胱容量の変化について、25mL 以上の増減により判定した膀胱容量の改善率は、over 型で 53.6%、normo 型で 27.3%であった。



膀胱機能：シストメトリーにて膀胱内圧曲線パターンから3タイプに分類し、膀胱機能を客観的に評価した。

パップフォー承認時及び市販後調査にてせん妄、幻覚等の精神障害の副作用が認められているので、慎重に投与することが必要と考えられる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.8. 高齢者

安全性を考慮して 10mg/日より投与を開始するなど慎重に投与すること。肝機能、腎機能が低下していることが多い。

V. 治療に関する項目

(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^{23~28)}

① 使用成績調査²³⁾

全国延べ 862 施設で使用成績調査を実施した。その結果、安全性評価症例は 10367 例で、副作用は 966 例、1096 件に認められ、副作用発現率は 9.32% (966 例/10367 例)であった。重篤な副作用として、緑内障、BUN 上昇、肝機能障害及びジストニア(筋緊張異常)各 1 例(計 4 例)が認められた。安全性評価症例から適応外疾患、複数疾患及び判定不能を除き、有効性評価症例は 9127 例であった。最終全般改善度では改善以上が 64.3% (5870 例/9127 例)であった。疾患別では神経因性膀胱 61.5% (1766 例/2870 例)、神経性頻尿 66.6% (1337 例/2007 例)、不安定膀胱 67.3% (1310 例/1947 例)、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)63.3% (1457 例/2303 例)であった。本調査と承認時(V-5.(7)「その他」の項参照)に大きな違いは認められず、市販後においても承認時の有効性が確認された。

② 特定使用成績調査(特別調査)^{24~28)}

a. 小児に対する調査²⁴⁾

神経因性膀胱あるいは不安定膀胱で遺尿を伴う小児(6~15 歳)を対象に実施した。夜尿を主訴とする場合は本剤 10mg を 1 日 1 回夕食後に、昼間遺尿を主訴とする場合は本剤 10mg を 1 日 1 回朝食後に、いずれも 4 週間経口投与した。その結果、副作用は軽度な口渇が 1 例、1 件に認められ、副作用発現率は 0.93% (1 例/108 例)であった。最終全般改善度では改善以上が 15.2% (16 例/105 例)、やや改善以上が 48.6% (51 例/105 例)であった。

b. 長期使用に関する調査²⁵⁾

神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)によって頻尿もしくは尿失禁を有する患者で、長期投与の適応と考えられる症例を対象とした。全国 6 グループ延べ 79 施設で 48 週以上の投与期間を目標として実施した。その結果、投与期間は最長 752 日(107.4 週)、平均 197 日(28.1 週)であった。安全性評価症例 450 例中、24 週以上投与された症例は 202 例、48 週投与された症例は 133 例であり、主な中止理由は来院せず 154 例、症状改善 68 例、副作用 40 例等であった。副作用は 88 例、100 件に認められ、副作用発現率は 19.6% (88 例/450 例)であった。主な副作用は消化器系(口渇、便秘、腹痛、嘔気、下痢等)11.6%、泌尿器系(排尿困難、残尿感、尿閉等)5.6%であり、長期投与により特に問題となる副作用は認めなかった。重篤な副作用として尿閉(1 例)が認められた。最終全般改善度では改善以上が 58.3% (228 例/391 例)であった。

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^{23~28)}
(つづき)

c. タムスロシン塩酸塩単独投与群(H群)とタムスロシン塩酸塩+プロピペリン塩酸塩併用投与群(BH群)との比較調査^{26,27)}

前立腺肥大症に伴う膀胱刺激状態を有する症例で、かつ神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)によって頻尿もしくは尿失禁を有する症例を対象とし、タムスロシン塩酸塩 0.2mg 単独投与(H群)とタムスロシン塩酸塩 0.2mg 及び本剤 20mg 併用投与(BH群)とを比較検討した。いずれも1日1回4週間食後経口投与した。その結果、副作用発現率はH群 6.5%(3例/46例)、BH群 25.0%(18例/72例)であった。BH群の副作用発現率 25.0%は両薬剤の承認時までの副作用発現率(タムスロシン塩酸塩: 2.7%、本剤: 20.92%)の合計とほぼ一致した^{26,27)}。

最終全般改善度では改善以上の改善率がH群 39.5%(17例/43例)、BH群 38.3%(23例/60例)であり、両群で有意差はみられなかった。自覚症状、特に就寝中排尿回数改善度においてはBH群がH群に比し高い改善率を示し、さらに投与前残尿量で層別解析すると40mL未満の症例で高い傾向を示した²⁷⁾。

d. 前立腺切除後でも除去されない頻尿・尿失禁を有している患者に対する調査²⁸⁾

前立腺切除術施行3週間以上経過後も頻尿もしくは切迫性尿失禁が継続している神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)の症例を対象に実施した。本剤 20mg を1日1回夕食後に4週間経口投与した。その結果、安全性評価症例は90例で、副作用は21例、25件に認められ、副作用発現率は23.3%(21例/90例)であった。最終全般改善度では改善以上が52.3%(45例/86例)であった。昼間・夜間排尿回数、尿失禁回数・程度、尿意切迫感のいずれにおいても、投与前に比し減少又は改善を示した。

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

V. 治療に関する項目

(7) その他^{1~13)}

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁

神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、刺激膀胱(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)患者を対象に本剤を1日10mg~40mg^{注)}経口投与した複数の臨床試験を合算した結果、効果判定可能症例は607例で、有効率(有効以上)は54.0%(328/607例)であった。

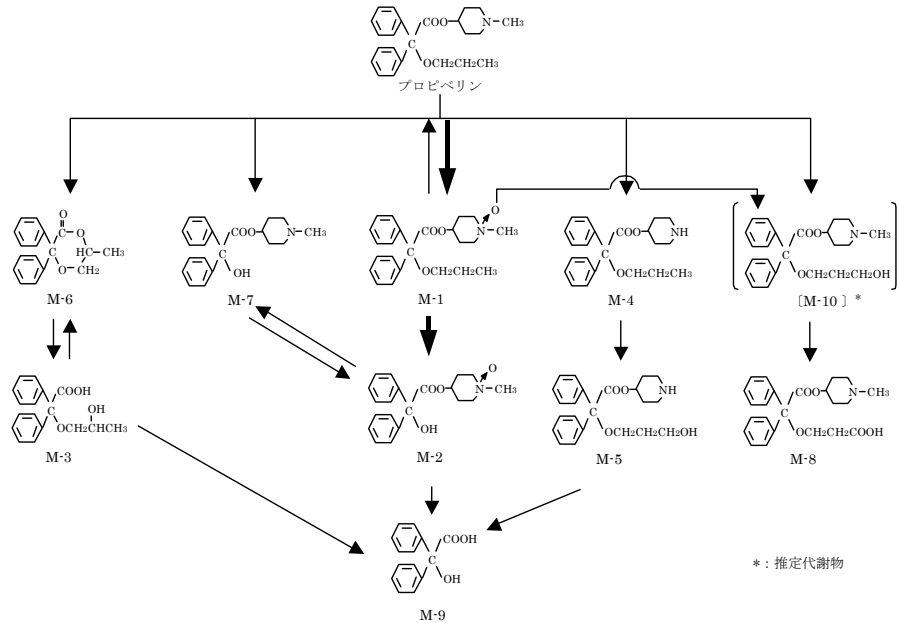
疾患別有効率は次のとおりであった^{1~13)}。

| 疾患 | 有効率(有効以上) |
|--------------------|-----------------|
| 神経因性膀胱 | 53.6% (149/278) |
| 神経性頻尿 | 52.7% (108/205) |
| 不安定膀胱 | 70.0% (42/ 60) |
| 刺激膀胱(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎) | 45.3% (29/ 64) |
| 合計 | 54.0% (328/607) |

注)本剤の承認用法及び用量：通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として20mgを1日1回食後経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mgを1日2回まで増量できる。

VI. 薬効薬理に関する項目

プロピペリン塩酸塩(以下プロピペリンと略)は、主として肝臓で代謝されヒト血漿中には代謝物 M-1 が最も多く、次いで未変化体、他に M-2 等が確認されている。尿中には M-1、M-2、M-6 等が確認されている。これらの代謝経路は主として下記のように考えられている(基礎)。



これらの代謝物の薬理活性(基礎試験成績)は次の通りである^{29~31)}。

| 化合物 | 主な薬理作用 |
|----------------------|--------------------------------|
| プロピペリン | 抗コリン作用(イヌ、ラット、モルモット)、カルシウム拮抗作用 |
| M-1[プロピペリン(N→O)] | カルシウム拮抗作用(モルモット) |
| M-2[DPr-プロピペリン(N→O)] | 抗コリン作用(モルモット) |
| M-7[DPr-プロピペリン]* | 抗コリン作用(モルモット) |
| M-3[ω-1-OH-Pr-BA] | 活性が認められていない |
| M-9[BA] | 活性が認められていない |

*M-7はヒト血漿中に認められていない。

活性の有無が不明な代謝物：

M-4 [DM-プロピペリン]

M-5 [ω-OH-DM-プロピペリン]

M-6 [ω-1-OH-Pr-BA(L)] (M-3の互変異性体)

M-8 [ω-COOH-プロピペリン]

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フラボキサート塩酸塩、オキシブチニン塩酸塩、コハク酸ソリフェナシン、酒石酸トルテロジン、イミダフェナシン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 薬理作用

- (1) 作用部位・
作用機序^{30~39)}

○ 作用部位³²⁾

膀胱平滑筋(骨盤神経遠心路末梢側)

排尿機能に關与する膀胱—排尿筋反射のうち、骨盤神経切断末梢端刺激における膀胱収縮のみが抑制されたことから、作用部位は膀胱平滑筋(骨盤神経遠心路末梢側)であることが示唆された³²⁾。

○ 作用機序

摘出膀胱においてアセチルコリン及び塩化カリウム収縮を抑制し、ムスカリン受容体への結合親和性を有し、アトロピンで抑制されない経壁電気刺激収縮の抑制作用を示す。また、骨盤神経の切断末梢端刺激による膀胱収縮が抑制されることより、本剤の作用は膀胱平滑筋側にあることが示唆される。一方、主代謝物M-1はカルシウム拮抗作用を、M-2は抗コリン作用を有する。本剤は抗コリン作用及びカルシウム拮抗作用を有し、排尿運動抑制作用を示すと推定される。

1) 骨盤神経切断末梢端刺激における膀胱収縮抑制作用(静脈内投与)³²⁾

[方法]

雑種成犬を用い麻酔下で両側の骨盤神経を剥離し、両側の下腹神経を切断した。膀胱収縮は一侧の骨盤神経を電気刺激することで誘発した。膀胱の内圧変化は、尿道より挿入固定したカニューレを介して記録した。

[結果]

プロピペリンは 2mg/kg より用量依存的に収縮反応を抑制し、5及び 10mg/kg においては投与後 70 分に至るまでこの抑制作用は持続した。

| 被 験 薬 | 用 量 (mg/kg, i.v.) | 膀胱 収 縮 率 (%)# | | | | n |
|---------|----------------------|-------------------------|------------|------------|------------|---|
| | | 被 験 薬 投 与 後 の 時 間 (分) | | | | |
| | | 10 | 30 | 50 | 70 | |
| コントロール | | 102.4±1.9 | 101.2±2.2 | 103.6±2.6 | 101.6±4.3 | 6 |
| プロピペリン | 2 | 94.6±1.6* | 91.1±1.1** | 92.3±1.7** | — | 5 |
| | 5 | 87.3±1.4** | 80.3±3.2** | 78.8±4.6** | 77.9±5.9** | 5 |
| | 10 | 71.5±4.5** | 65.5±3.7** | 67.0±4.1** | 67.8±4.1** | 7 |
| フラボキサート | 10 | 87.0±3.9** | 91.4±4.0 | 95.7±3.7 | — | 5 |
| | 20 | 73.1±5.4** | 79.3±3.3** | 87.1±1.6** | 90.5±2.0 | 5 |
| ベラパミル | 1 | 85.1±3.2** | 79.3±7.2* | 80.5±9.3 | 83.7±8.5 | 5 |
| プロバンテリン | 2 | 72.6±4.8** | 79.6±6.2** | 81.5±6.9* | 82.8±6.0* | 5 |

: 投与前の収縮高を 100%として算定 — : 未検討 (mean±S.E.)

* : P<0.05、** : P<0.01(Studentのt検定, 対コントロール(注射用蒸留水投与群))

(1) 作用部位・
作用機序^{30~39)}
(つづき)

2) 摘出膀胱平滑筋の収縮抑制作用 (*in vitro*)^{30, 31, 33, 34)}

①各種動物の摘出膀胱平滑筋^{30, 31)}

[方法]

各種動物の摘出膀胱平滑筋を用い、Tyrode 液中で 1g の負荷にて懸垂し、アセチルコリン、塩化カリウム (100mM) 及び白金双曲電極を介する経壁電気刺激による収縮抑制作用を測定した。

[結果]

a. アセチルコリン収縮の抑制作用 (抗コリン作用)^{30, 31)}

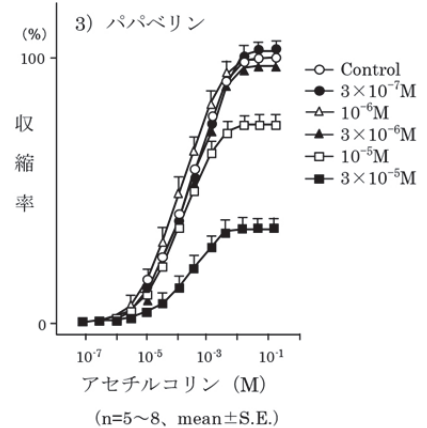
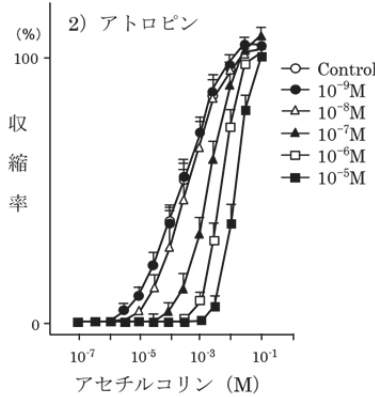
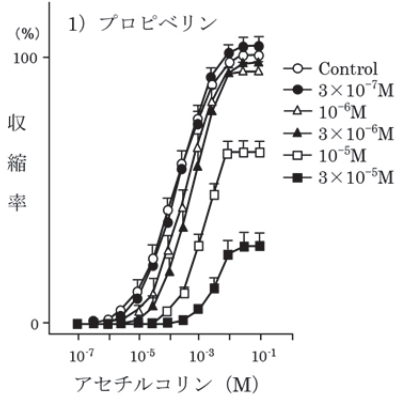
プロピペリンは、ラットにおいて $10^{-6}M$ より、またイヌにおいて $3 \times 10^{-7}M$ より、いずれも用量依存的にアセチルコリン用量反応曲線の右方への平行移動と最大収縮の抑制を示した。

モルモットにおいてプロピペリンは、 $10^{-6}M$ よりアセチルコリン用量反応曲線の右方への平行移動、 $10^{-5}M$ より最大収縮の抑制を示した。

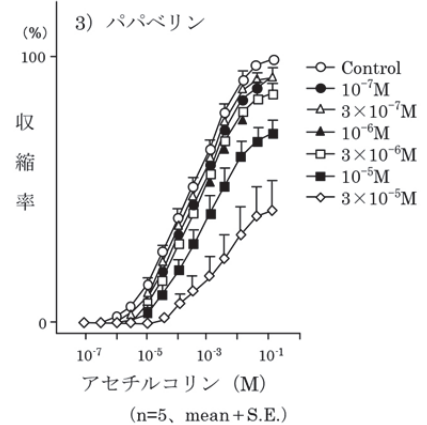
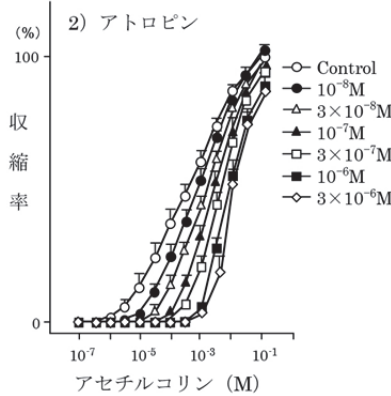
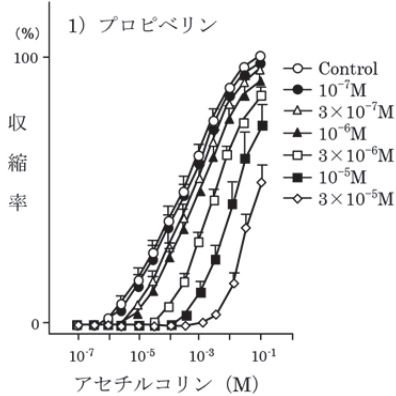
一方、主代謝物である M-1 においては $10^{-5}M$ より最大収縮の抑制のみが認められ、非競合的拮抗作用が示唆された。

また、M-2 及び M-7 においてはそれぞれ $10^{-6}M$ 及び $10^{-7}M$ からアセチルコリン用量反応曲線の右方への平行移動のみが認められ、競合的拮抗作用が示唆された。

Wistarラット



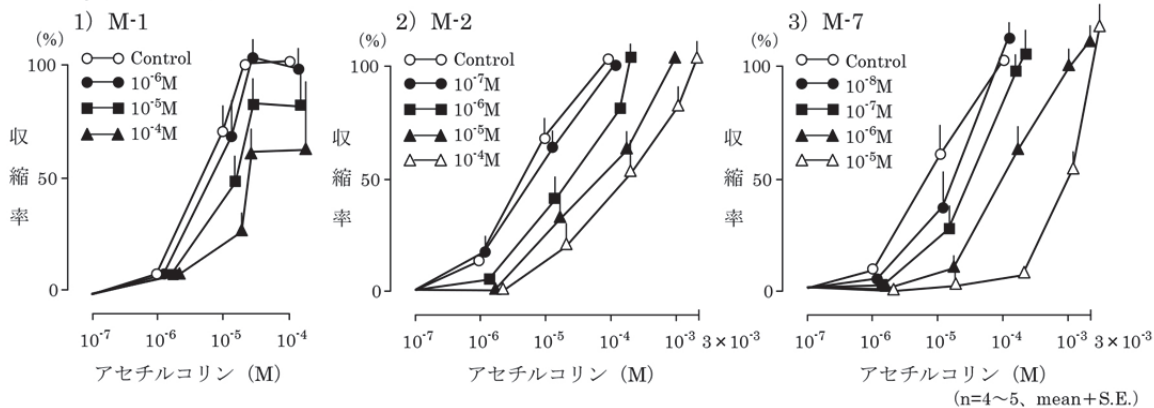
ビーグル犬



VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・
作用機序^{30~39)}
(つづき)

Hartley系モルモット



- b. 塩化カリウム (KCl) 収縮の抑制作用 (カルシウム拮抗作用)^{30,31)}
プロピペリンはラット及びイヌにおいて 10^{-6}M より KCl (100mM) 収縮抑制を示し、その最大収縮に対する 50%抑制濃度 (IC_{50}) はそれぞれ $4.0 \times 10^{-6}\text{M}$ 及び $3.9 \times 10^{-6}\text{M}$ であった。モルモットでは 10^{-6} から 10^{-4}M の範囲で用量依存的な抑制を示し、その IC_{50} は $1.8 \times 10^{-5}\text{M}$ であった。代謝物である M-1 は 10^{-4}M において抑制作用を示したが、M-2 の 10^{-4}M での抑制作用はほとんど認められなかった。また、M-7 は 10^{-5}M より抑制作用を示し、その IC_{50} は $1.3 \times 10^{-4}\text{M}$ であった。

| 被験薬 | IC_{50} (M) | | |
|--------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Wistar ラット | ビーグル犬 | Hartley 系モルモット |
| プロピペリン | 4.0×10^{-6} | 3.9×10^{-6} | 1.8×10^{-5} |
| M-1 | — | — | $> 10^{-4}$ |
| M-2 | — | — | $> 10^{-4}$ |
| M-7 | — | — | 1.3×10^{-4} |
| パパペリン | 4.1×10^{-6} | 1.0×10^{-5} | — |
| アトロピン | 2.7×10^{-3} | 3.8×10^{-3} | — |
| テロジリン | — | — | 1.1×10^{-5} |

(n=5, mean±S.E.)

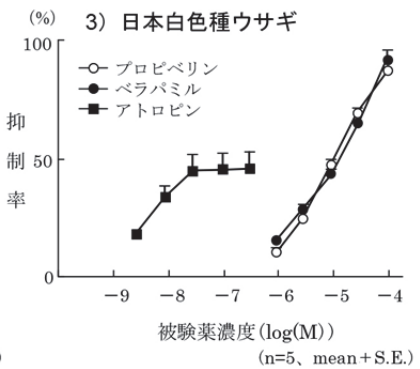
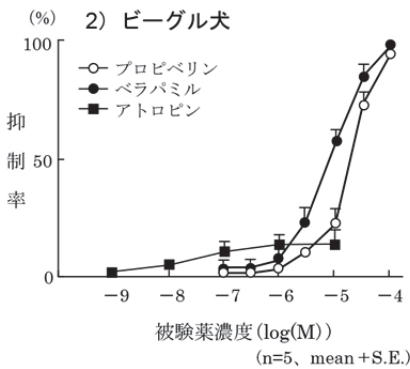
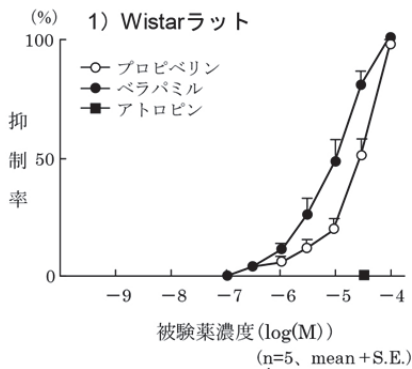
VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・
作用機序^{30~39)}
(つづき)

c. 経壁電気刺激収縮の抑制作用(抗コリン及びカルシウム拮抗作用)^{30,33)}

プロピペリンはラット及びイヌにおいて、いずれも $3 \times 10^{-6}M$ より、またウサギにおいて $10^{-6}M$ より用量依存的な収縮抑制を示した。また、プロピペリンの収縮抑制作用はベラパミルと同様のパターンを示した。

一方、アトロピンはラットにおいてほとんど収縮抑制を示さず、イヌでは 14.9%の抑制が認められたに過ぎなかったが、ウサギにおいて最大 46%の部分的な抑制が認められた。



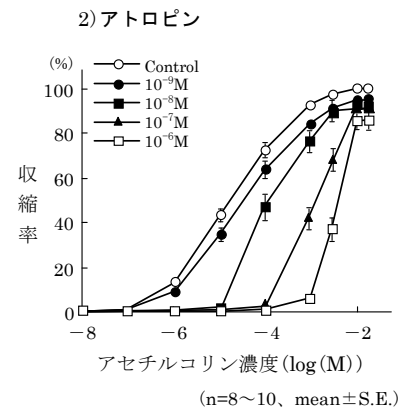
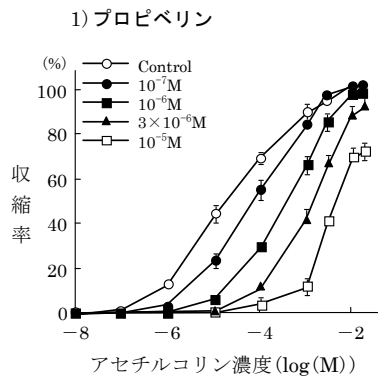
② ヒト摘出膀胱平滑筋³⁴⁾

[方法]

ヒト摘出膀胱平滑筋を用い、Krebs-Henseleit 液中で 1.5g の負荷にて懸垂し、アセチルコリン、塩化カリウム (80mM) 及び白金双曲電極を介する経壁電気刺激による収縮抑制作用を測定した。

a. アセチルコリン収縮の抑制作用(抗コリン作用)³⁴⁾

プロピペリンは $10^{-7}M \sim 10^{-5}M$ において、アセチルコリン用量反応曲線の右方への平行移動を示し、 $10^{-5}M$ においては最大収縮の抑制を示した。一方、アトロピンは $10^{-9}M \sim 10^{-6}M$ において、アセチルコリン用量反応曲線の右方への平行移動を示したが、最大収縮の抑制を示さなかった。プロピペリン及びアトロピンの pA_2 は、それぞれ 6.48 及び 8.35 であった。

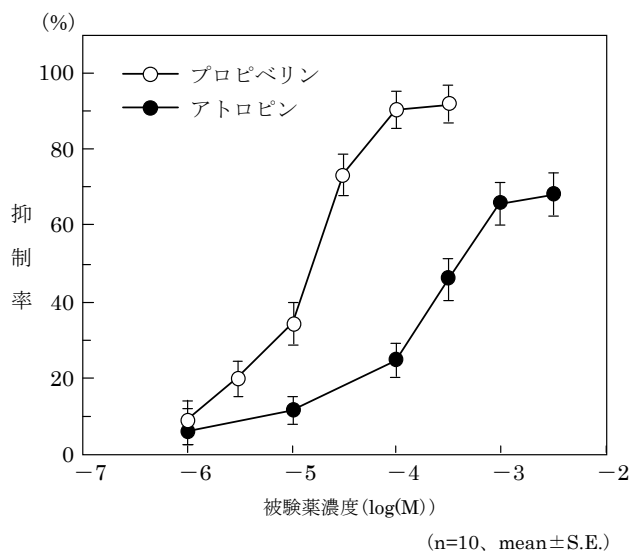


VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・
作用機序^{30~39)}
(つづき)

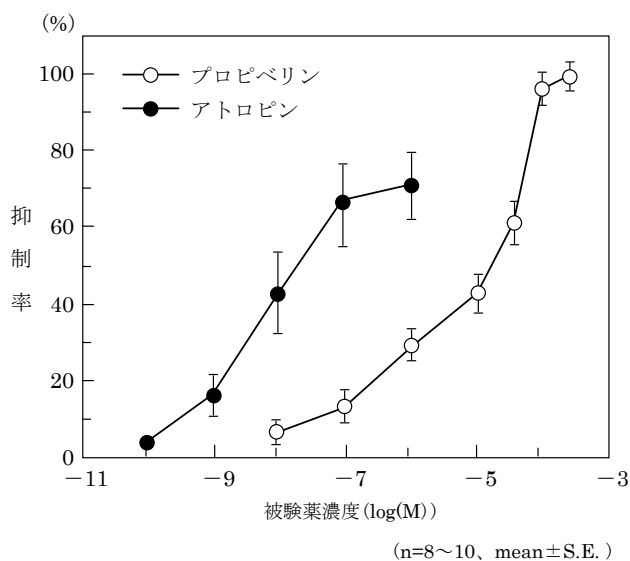
- b. 塩化カリウム (80mMKCl) 収縮の抑制作用 (カルシウム拮抗作用)³⁴⁾

プロピペリンは 10^{-6}M ~ $3 \times 10^{-4}\text{M}$ において、KCl (80mM) 収縮抑制を示し、一方、アトロピンは 10^{-6}M ~ $3 \times 10^{-3}\text{M}$ において用量依存的な抑制を示した。プロピペリン及びアトロピンの 50% 抑制濃度 (IC_{50}) は、それぞれ $1.5 \times 10^{-5}\text{M}$ 及び $2.5 \times 10^{-4}\text{M}$ であった。



- c. 経壁電気刺激収縮の抑制作用 (抗コリン及びカルシウム拮抗作用)³²⁾

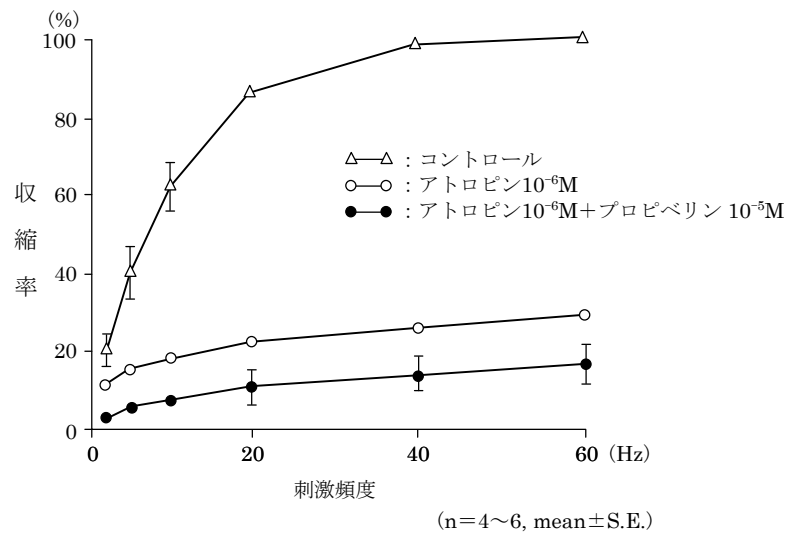
プロピペリンは 10^{-8}M より 10^{-4}M において用量依存的な抑制を示し、最大 97.5% の抑制が認められた。一方、アトロピンは 10^{-10}M ~ 10^{-6}M において用量依存的な抑制を示したが、最大 72.3% の部分的な抑制が認められたに過ぎなかった。



(1) 作用部位・
作用機序^{30~39)}
(つづき)

d. アトロピン抵抗性収縮に対する作用(ヒト摘出膀胱平滑筋, *in vitro*, 抗コリン及びカルシウム拮抗作用)³⁵⁾

ヒト摘出膀胱の平滑筋条片を Krebs-Henseleit 液中に懸垂し、各被験薬を前処置した。その後、経壁電気刺激収縮を 2~60Hz まで加え、用量反応曲線を作成した。その結果、アトロピン存在下での経壁電気刺激による膀胱平滑筋収縮に対し、プロピペリンは $10^{-5}M$ で抑制作用を示し、アトロピン抵抗性の収縮を抑制することが示唆された。



VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・
作用機序^{30~39)}
(つづき)

3) ムスカリン受容体への結合親和性(抗コリン作用)^{36~38)}

① *in vitro* での試験^{36,37)}

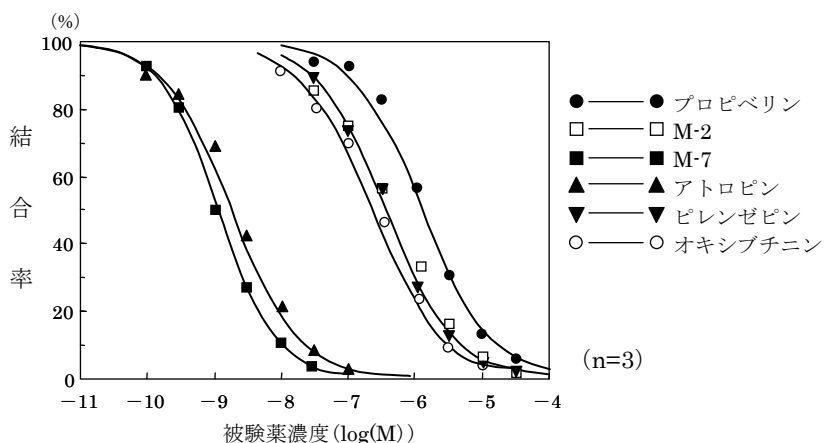
[方法]

Hartley 系モルモット膀胱の粗膜画分を用い、トレーサーとして ^3H -quinuclidinyl benzilate(以下 ^3H -QNB と略)及び各被験薬を添加し、粗膜画分ムスカリン受容体への ^3H -QNB の特異的な結合に対する各被験薬の影響を検討した。

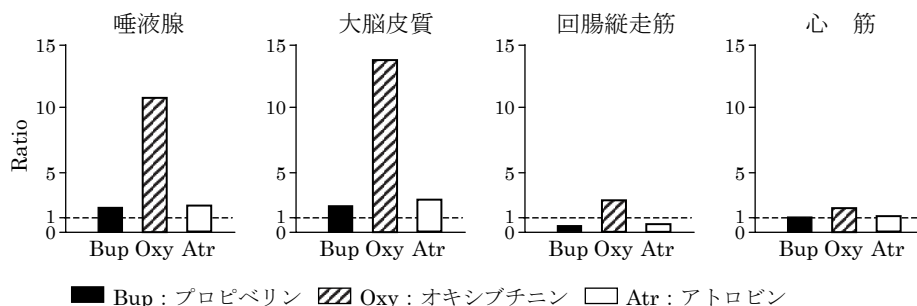
なお、別に大過剰のアトロピン(10^{-5}M)を添加して ^3H -QNB 結含量(非特異的結合)を測定し、補正した。

[結果]

膀胱粗膜画分における ^3H -QNB 結合に及ぼす各被験薬の用量-反応曲線を図に示した。プロピペリン、M-2、M-7 及びオキシブチニンはいずれも ^3H -QNB の結合を用量依存的に阻害し、ムスカリン受容体へ特異的に結合することが認められた。



各組織ムスカリン受容体に対する結合親和性を膀胱を基準とした時の比率で示した。オキシブチニンの唾液腺及び大脳皮質ムスカリン受容体への結合親和性はそれぞれ膀胱の 10.9 倍及び 13.9 倍高かった。一方、プロピペリンは各組織ムスカリン受容体にはほぼ同程度の結合親和性を示した。



(1) 作用部位・
作用機序^{30~39)}
(つづき)

② *ex vivo* での試験³⁸⁾

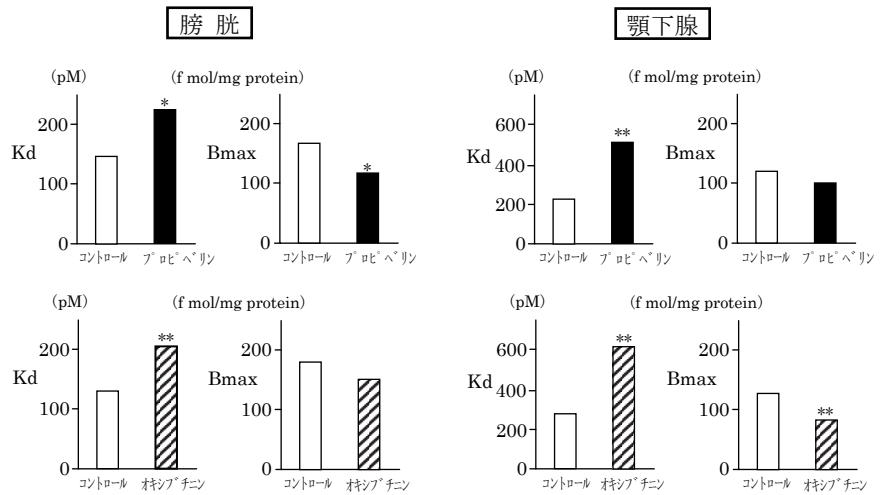
[方法]

ラットにプロピペリン 24.8~297 μ mol/kg 又はオキシブチニン 50.8、127 μ mol/kg、蒸留水（コントロール群）を経口投与した後に各種組織を取り出し、(-)-[³H]QNB 特異的結合により解離定数(Kd 値)と最大結合部位数(Bmax 値)を検討した。

[結果]

プロピペリン投与後は膀胱及び顎下腺における Kd 値が有意に増加したが、Bmax 値は膀胱のみで有意に低下し、プロピペリンは膀胱のムスカリン受容体での解離が遅く、顎下腺では解離が速いことが示唆された。

一方、オキシブチニンの Bmax 値は顎下腺で有意に低下し、顎下腺のムスカリン受容体からの解離が遅いことが示唆された。



* : P<0.05, ** : P<0.01 (ANOVA and Dunnett's test, 対コントロール)

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・
作用機序^{30~39)}
(つづき)

4) 膀胱組織へのカルシウム取り込みに及ぼす影響（カルシウム拮抗作用）³¹⁾

[方法]

Hartley 系モルモットの摘出膀胱組織片約 30mg を被験薬を含む緩衝液にて 15 分間インキュベートしたのち、⁴⁵CaCl₂ を含む等張性高カリウム緩衝液にて 1 分間インキュベートした。その後洗浄し、組織中に取り込まれた ⁴⁵CaCl₂ の放射活性を測定した。

[結果]

プロピペリンは 10⁻⁶M 以上でカルシウム取り込みを有意に抑制し、3 × 10⁻⁵M でほぼ 100% 抑制した。一方、代謝物である M-1 は 3 × 10⁻⁵M で有意な抑制を示した。

テロジリン (10⁻⁵ ~ 10⁻⁴M) 及びベラパミル (10⁻⁶ ~ 10⁻⁵M) においても、同様に有意な抑制が観察された。

| 被 験 薬 | 濃 度 (M) | n | Ca の取り込み (nmol/g wet weight) |
|------------|----------------------|----|---------------------------------|
| 脱分極標本(対照群) | | 16 | 55.9 ± 2.6 |
| 非脱分極標本 | | 16 | 31.8 ± 6.0 |
| プロピペリン | 10 ⁻⁶ | 6 | 45.2 ± 2.9* |
| | 3 × 10 ⁻⁶ | 6 | 42.4 ± 1.8** |
| | 10 ⁻⁵ | 6 | 38.9 ± 1.4** |
| | 3 × 10 ⁻⁵ | 6 | 31.6 ± 1.8*** |
| M-1 | 3 × 10 ⁻⁵ | 6 | 45.9 ± 3.1* |
| テロジリン | 10 ⁻⁵ | 6 | 43.7 ± 4.5* |
| | 3 × 10 ⁻⁵ | 6 | 39.5 ± 2.6** |
| | 10 ⁻⁴ | 6 | 33.8 ± 2.0*** |
| ベラパミル | 10 ⁻⁶ | 6 | 38.7 ± 2.2** |
| | 10 ⁻⁵ | 6 | 25.8 ± 2.5*** |

* : P < 0.05、** : P < 0.01、*** : P < 0.001
(Student の t 検定、対対照群) (mean ± S.E.)

(1) 作用部位・
作用機序^{30~39)}
(つづき)

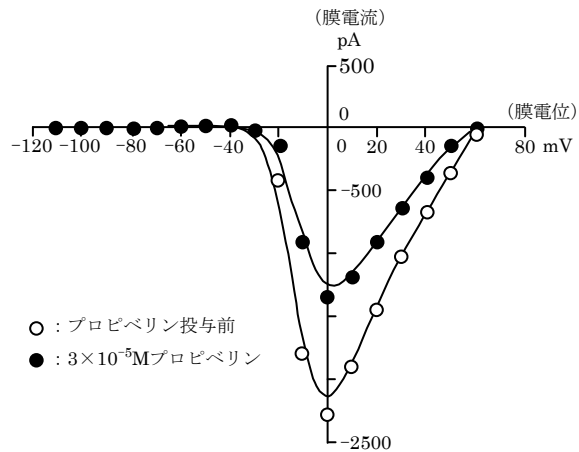
5) 単離膀胱平滑筋細胞のカルシウム電流に対する作用(カルシウム拮抗作用)³⁹⁾

[方法]

Hartley系モルモットの摘出膀胱組織細片より平滑筋細胞を単離し、 -80mV に膜電位を保持し、脱分極パルス(パルス幅 400msec)を 15 秒間隔で与え、発生する細胞膜電流(内向きのカルシウム電流)をホールセル・クランプ法により記録した。

[結果]

膜電位-膜電流の関係に対するプロピペリン処理後の作用の一例を図に示した。プロピペリンは 0mV の膜電位で記録される最大内向き電流を $3 \times 10^{-5}\text{M}$ で抑制した。細胞($n=8\sim 9$)を用いて算出した 50% 抑制濃度は $2.1 \times 10^{-5}\text{M}$ であった。



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績^{40~45)}

排尿運動抑制作用について、イヌ及びラットのシストメトリー、律動的膀胱収縮、骨盤神経刺激による膀胱収縮に対する作用を検討した。

1) シストメトリーによる膀胱容量の増加作用

①麻酔下動物でのシストメトリー^{40,41)}

[方法]

イヌ及びラットを用い麻酔下で膀胱尖より膀胱内にカニューレを挿入固定し、生理食塩水を注入して膀胱内圧の変化を記録した。生理食塩水の注入開始より排尿収縮までの注入量を最大膀胱容量、排尿収縮時の最高の内圧を最高内圧、及び排尿収縮直前の内圧を排尿閾値圧とした。

[結果]

a. 雑種成犬(静脈内投与)⁴⁰⁾

被験薬投与 5 分後における最大膀胱容量、最高内圧及び閾値圧の変化を測定した。

プロピペリンでは 2mg/kg 投与で著変はみられず、4mg/kg では最大膀胱容量の有意な増加が認められた。

一方、フラボキサートでは 2 及び 4mg/kg のいずれの用量においてもこれらのパラメータの有意な変化は観察されなかった。ベラパミル 1mg/kg では最大膀胱容量の有意な増加が認められた。

b. Wistar ラット(静脈内投与)⁴¹⁾

被験薬投与 5 分後における最大膀胱容量、最高内圧、及び閾値圧の変化を測定した。

プロピペリン(2、4mg/kg)では最大膀胱容量の有意な増加が認められ、また 4mg/kg では排尿閾値圧の有意な増加が観察された。しかし、いずれの用量においても最高内圧の低下は認められなかった。

フラボキサート(4、8mg/kg)では、最大膀胱容量及び閾値圧の有意な増加が認められた。

一方、代謝物である M-1(4mg/kg)は、最大膀胱容量を有意に増加させた。

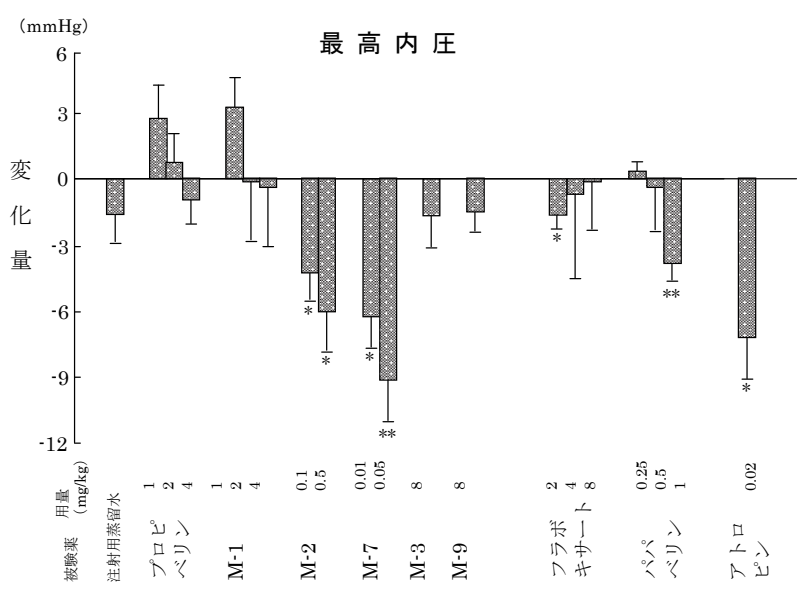
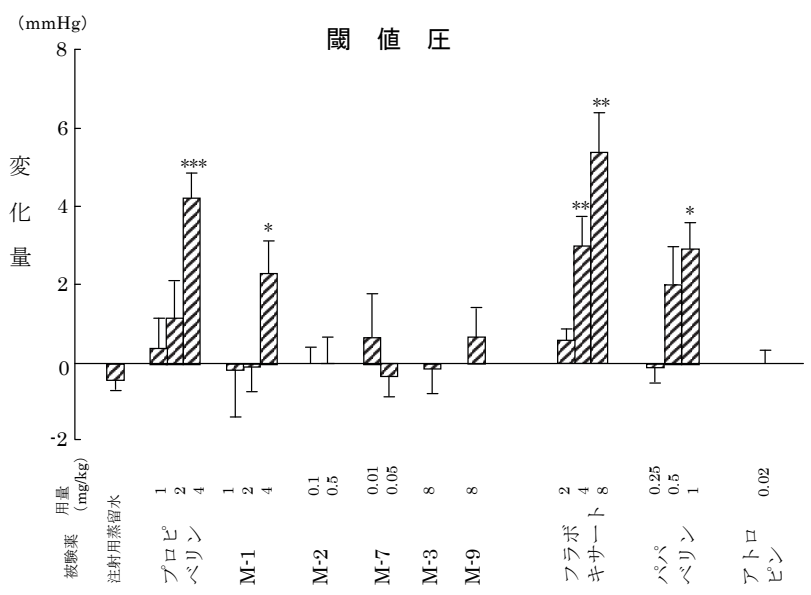
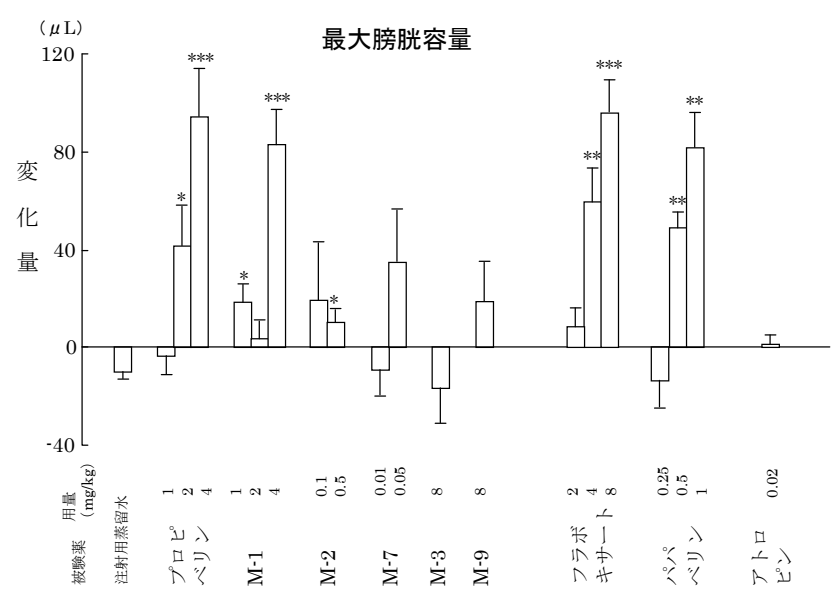
また、パパペリン(0.5、1.0mg/kg)でも最大膀胱容量の有意な増加が認められた。

M-2(0.1、0.5mg/kg)及び M-7(0.01、0.05mg/kg)は最高内圧を有意に低下させ、アトロピンでも同様の最高内圧の有意な低下が認められた。

M-3(8mg/kg)及び M-9(8mg/kg)は、いずれも作用を示さなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験
成績^{40~45)}(つづき)



* : P<0.05, ** : P<0.01 (Studentのpaired t 検定) (n=5~12, mean±S.E.)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{40~45)} (つづき)

②除脳イヌでのシストメトリー(静脈内投与)^{42, 43)}

a. プロピペリンの作用⁴²⁾

[方法]

雑種成犬を麻酔後、上丘吻側部で除脳した。シストメトリーは、麻酔剤の影響が消失した後より実施した。残尿量は、カニューレの注入路より膀胱内に残存した生理食塩水を吸引し測定した。有効膀胱容量は注入量(最大膀胱容量)より残尿量を減じた値とした。

[結果]

プロピペリン投与後 5、35 及び 65 分に実施したシストメトリーにおいて、5、10mg/kg で最大膀胱容量の有意な増加が認められ、10mg/kg ではさらに有効膀胱容量の有意な増加が観察された。しかしいずれの用量においても投与後 65 分に至るまで残尿量の有意な増加は認められなかった。

| パラメータ | 用量 (mg/kg, i.v.) | 変化量 (mL) | | |
|--------|---------------------|------------|------------|------------|
| | | 5 分後 | 35 分後 | 65 分後 |
| 最大膀胱容量 | 2 | -1.7 ± 2.0 | -2.7 ± 2.9 | — |
| | 5 | 6.6 ± 2.7* | 7.8 ± 3.9 | 6.1 ± 3.7 |
| | 10 | 9.8 ± 3.3* | 9.5 ± 3.4* | 11.3 ± 5.1 |
| 有効膀胱容量 | 2 | -1.6 ± 1.9 | -2.7 ± 2.3 | — |
| | 5 | 5.6 ± 2.7 | 6.0 ± 4.2 | 2.8 ± 4.0 |
| | 10 | 9.1 ± 3.3* | 6.0 ± 3.2 | 6.6 ± 3.8 |
| 残尿量 | 2 | -0.1 ± 0.2 | 0.1 ± 0.8 | — |
| | 5 | 1.0 ± 0.5 | 1.7 ± 0.8 | 3.3 ± 2.1 |
| | 10 | 0.6 ± 0.6 | 3.3 ± 1.6 | 4.7 ± 2.1 |

* : P<0.05 (Student の paired t 検定) (n=5~9, mean±S.E.) — : 未検討

b. 類薬との比較(静脈内投与)^{42, 43)}

[方法]

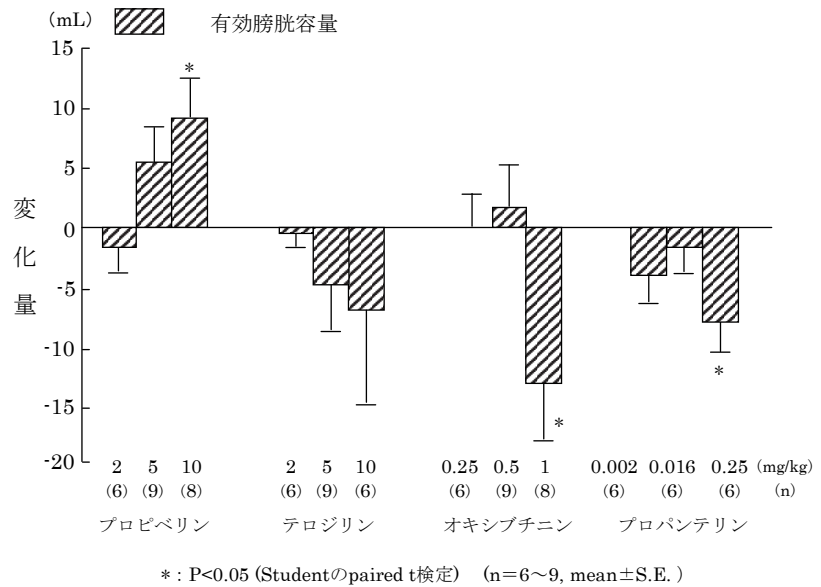
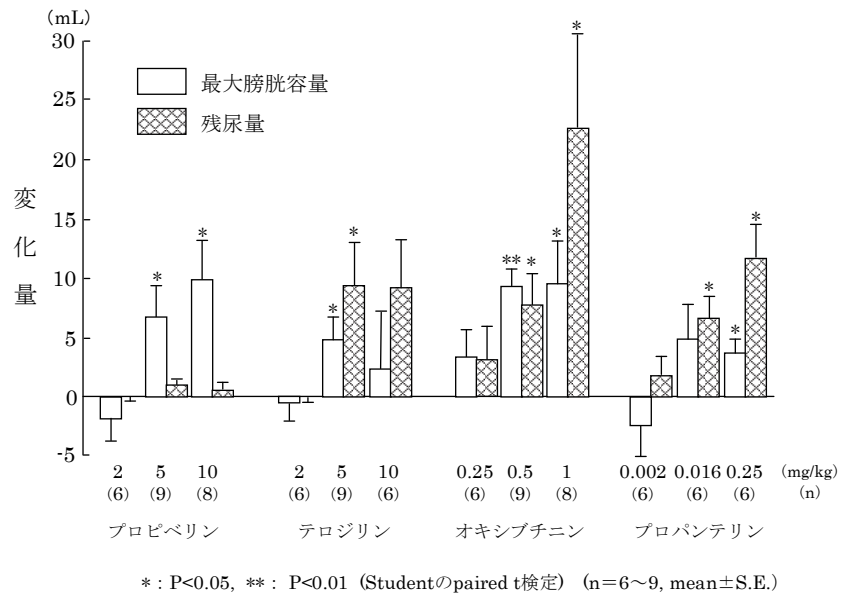
プロピペリンの作用を類薬比較するため、雑種成犬を用い、a. (除脳イヌ)と同様の方法で、最大膀胱容量、有効膀胱容量及び残尿量を類薬と比較検討した。

[結果]

プロピペリンの作用をオキシブチニン及びテロジリンと比較検討した。被験薬投与後 5 分後に実施したシストメトリーにおいてプロピペリン(5、10mg/kg)、オキシブチニン(0.5、1mg/kg)、テロジリン(5mg/kg)及びプロパンテリン(0.25mg/kg)はいずれも最大膀胱容量の有意な増加を示した。一方、残尿量に対しては、プロピペリン(2、5、10mg/kg)では有意な増加は観察されなかったが、オキシブチニン(0.5、1mg/kg)、テロジリン(5mg/kg)及びプロパンテリン(0.016、0.25mg/kg)においては有意な残尿量の増加が観察された。

有効膀胱容量の有意な増加は、プロピペリン(10mg/kg)投与でのみ認められた。

(2) 薬効を裏付ける試験
成績^{40~45)}(つづき)



2) 律動的膀胱収縮の抑制作用(静脈内投与)^{40, 41)}

[方法]

律動的膀胱収縮とは膀胱内圧をある値(約 15cmH₂O)以上に保持することによって誘発される周期的な排尿運動である。

イヌ及びラットを用い麻酔下で膀胱内にバルーンを留置し、一定の水圧を加えることにより生ずる膀胱の運動を記録した。

[結果]

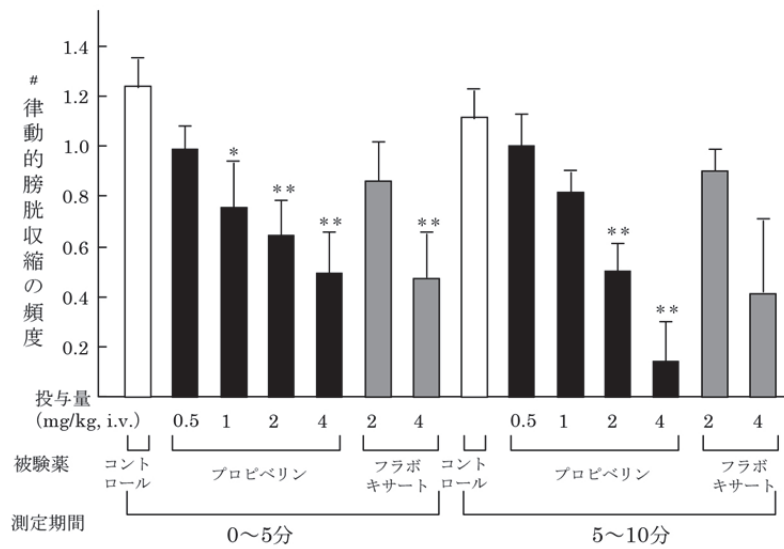
① ビーグル犬⁴⁰⁾

プロピペリンは 1mg/kg より用量依存的に有意な排尿運動の頻度減少を示し、2及び4mg/kg では投与開始後5~10分でも有意な減少を示した。

一方、フラボキサートは4mg/kg投与により投与開始後0~5分間でのみ有意な減少を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{40~45)} (つづき)



: 投与前値を1として算出

* : P<0.05, ** : P<0.01 (n=5~6, mean+S.E.)

② Wistar ラット⁴¹⁾

プロピペリン(1、2、4mg/kg)では排尿運動の頻度の有意な減少及び軽度の収縮力の低下を示した。

フラボキサート(2、4、8mg/kg)では排尿運動の頻度の有意な減少が認められた。

| 被験薬 | 用量 (mg/kg i.v.) | 頻度(回数/5分) | | n | 収縮力(mmHg) | | n |
|---------|-----------------|-----------|------------|---|-----------|------------|---|
| | | 投与前 | 投与後5分 | | 投与前 | 投与後5分 | |
| 注射用蒸留水 | | 5.6±0.9 | 5.5±0.6 | 8 | 50.2±2.8 | 46.1±2.3 | 8 |
| プロピペリン | 1 | 4.7±0.5 | 3.6±0.6* | 7 | 49.3±4.9 | 41.1±4.6* | 7 |
| | 2 | 5.1±0.5 | 2.9±1.0* | 9 | 49.7±5.6 | 34.3±2.6** | 6 |
| | 4 | 5.5±0.7 | 1.1±0.4*** | 7 | 54.2±9.5 | 37.8±7.5 | 4 |
| フラボキサート | 2 | 5.7±0.5 | 2.2±1.0* | 6 | 43.3±5.4 | 43.1±5.3 | 4 |
| | 4 | 5.0±0.8 | 2.0±0.7** | 7 | 50.1±4.6 | 43.3±5.0 | 5 |
| | 8 | 4.0±0.3 | 0.6±0.3*** | 7 | 51.9±3.1 | 46.3±5.6 | 3 |

* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001 (Student の paired t 検定) (mean±S.E.)

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{40~45)} (つづき)

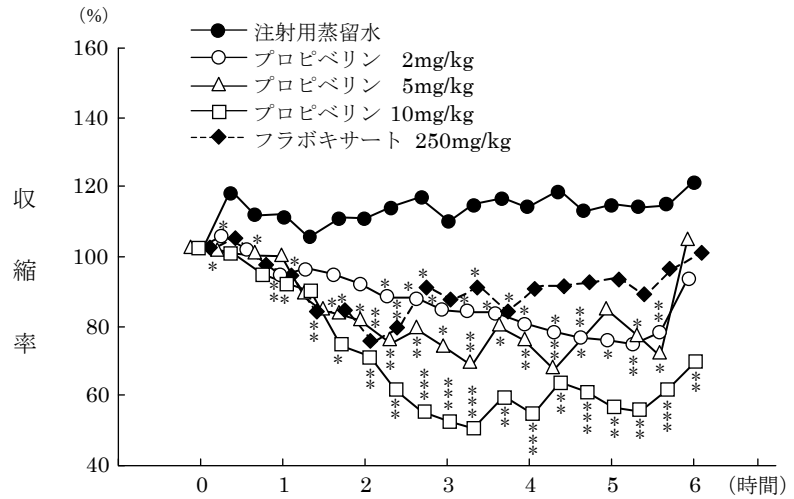
3) 麻酔イヌでの骨盤神経刺激による膀胱収縮の抑制作用(経口投与)⁴⁴⁾

[方法]

ビーグル犬を用い麻酔下で一側の骨盤神経を剥離し、両側の下腹神経を切断した。膀胱収縮は一側の骨盤神経を電気刺激することで誘発した。膀胱の内圧変化は、尿道より挿入固定したカニューレを介して記録した。被験薬は胃内に留置したカテーテルより投与した。

[結果]

プロピペリンは骨盤神経刺激による膀胱収縮に対し、用量依存性的かつ有意な抑制を示した。また、その効果は 2mg/kg で投与開始 2 時間 15 分後から約 3.3 時間持続し、5 及び 10mg/kg でもほぼ同様の傾向が認められた。



* : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001 (n=5~6)
(Studentのt検定、対対照群)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{40~45)}(つづき)

4) 認識障害モデルにおける検討⁴⁵⁾

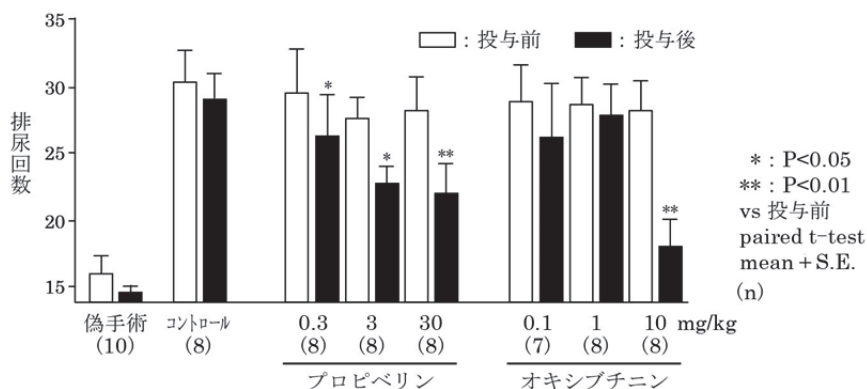
[方法]

排尿回数に及ぼす影響は、覚醒非拘束ラットの基底核大細胞(nBM)損傷後、7日目に被験薬を経口投与し検討した。

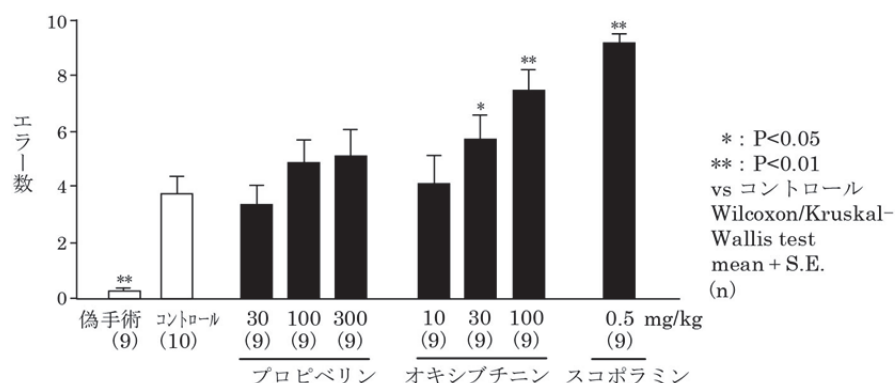
認識障害に及ぼす影響は8方向放射状迷路で起こしたエラー回数により評価した。手術後2週目から、20日間にnBM損傷ラットに迷路課題を10セッション行わせ、10セッション目の習得検査1時間前に被験薬又は蒸留水(対照群)を経口投与した。スコポラミンは習得検査30分前に皮下投与した。

[結果]

認識障害無麻酔ラットでの排尿回数に及ぼす影響において、プロピペリン群では、いずれの用量においてもnBM損傷による排尿回数の増加は有意に抑制された。オキシブチニンでは10mg/kgの投与量でのみ有意な抑制がみられた。



認識障害無麻酔ラットでの認識障害に及ぼす影響において、nBM損傷によるエラー数は各薬剤ともに増加したが、プロピペリン群ではいずれの投与量においても有意差はなかった。

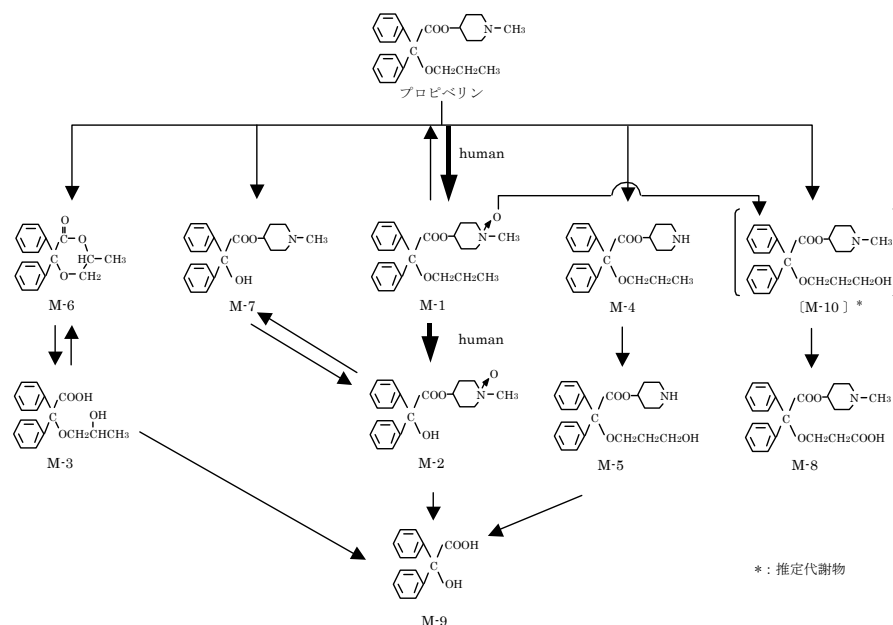


(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

まず最初に、参考としてプロピペリン塩酸塩(以下プロピペリンと略)の代謝物について解説する。



これらの代謝物の薬理活性(基礎試験成績)は次の通りである^{29~31)}。

(VI.「薬効薬理に関する項目」の項参照)

| 化合物 | 主な薬理作用 |
|----------------------|--------------------------------|
| プロピペリン | 抗コリン作用(イヌ、ラット、モルモット)、カルシウム拮抗作用 |
| M-1[プロピペリン(N→O)] | カルシウム拮抗作用(モルモット) |
| M-2[DPr-プロピペリン(N→O)] | 抗コリン作用(モルモット) |
| M-7[DPr-プロピペリン]* | 抗コリン作用(モルモット) |
| M-3[ω-1-OH-Pr-BA] | 活性が認められていない |
| M-9[BA] | 活性が認められていない |

*M-7はヒト血漿中に認められていない。

活性の有無が不明な代謝物：

M-4 [DM-プロピペリン]

M-5 [ω-OH-DM-プロピペリン]

M-6 [ω-1-OH-Pr-BA(L)] (M-3の互変異性体)

M-8 [ω-COOH-プロピペリン]

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

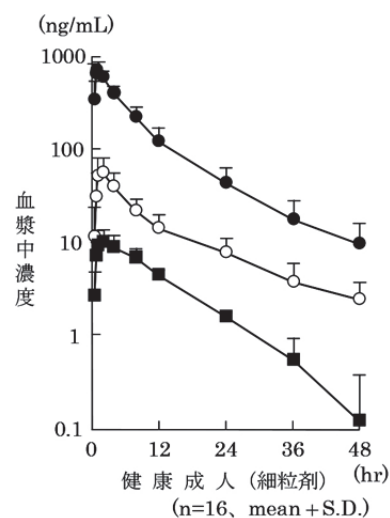
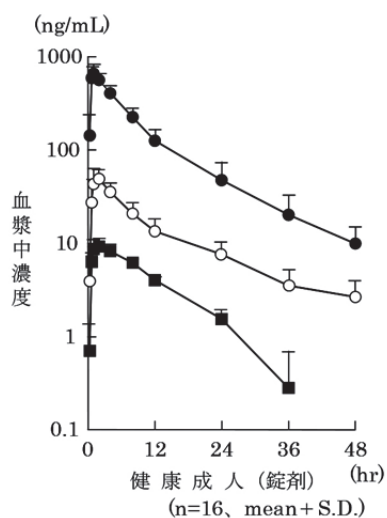
(1) 治療上有効な
血中濃度

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度^{18,46,47)}

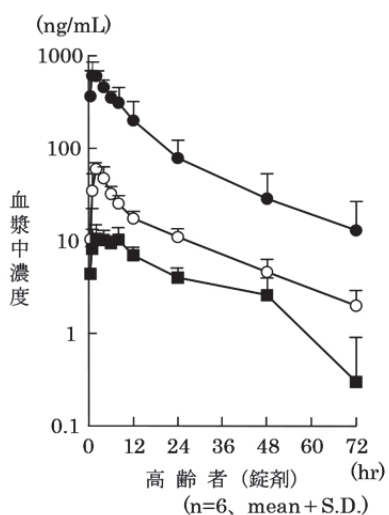
該当資料なし

1) 単回投与^{46,47)}

プロピペリン 20mg を健康成人(20~33 歳)^{*1} 及び高齢者(55~63 歳)^{*2} にそれぞれ単回経口投与した後の、プロピペリン及びその代謝物の血漿中濃度推移を図に示した。血漿中には主代謝物 M-1 が最も多く、次に未変化体がみられ、他に M-2 がわずかに認められた。



○—○ プロピペリン
●—● M-1
■—■ M-2



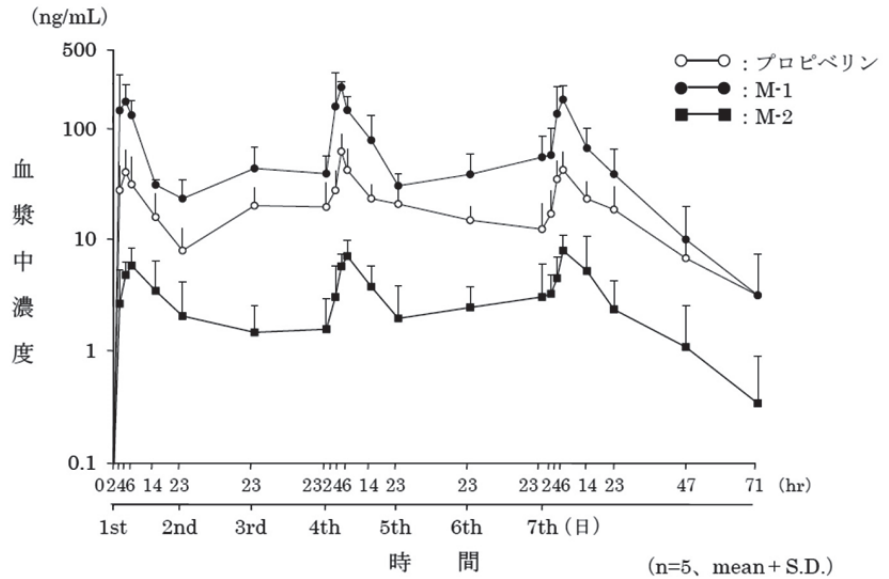
*1: 液体クロマトグラフィー-マススペクトロメトリーにより測定

*2: ガスクロマトグラフィー-マススペクトロメトリーにより測定

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{18,46,47)}
(つづき)

2) 反復投与¹⁸⁾

プロピペリン 20mg を 1 日 1 回 7 日間健康成人に反復経口投与した時の各投与前の未変化体濃度*は投与 4 回目(各被験者毎の値の平均値)で定常状態(C_{min}^{SS} : 16.6ng/mL)に達し、初回投与後の Cmin に対し約 2.1 倍の濃度を示した。また、最終投与後における未変化体の半減期は約 25 時間であった。主代謝物である M-1 についても未変化体とよく似た推移を示した。



* : ガスクロマトグラフィー-マススペクトロメトリーにより測定

3) 生物学的同等性⁴⁷⁾

プロピペリンの細粒剤とその既承認の錠剤の生物学的同等性試験(被験者数 : 1 群 8 名、総数 16 名)を実施した結果、判定パラメータである AUC_{0-48} 及び C_{max} の平均値の比の 90%信頼区間は共に生物学的同等性の許容域(0.80~1.25)に入り、参考パラメータ(T_{max} 、 AUC_{inf} 、 K_{el} 、 MRT)においても製剤間に有意差は認められなかった。これらの結果より、両製剤は生物学的に同等であると判定した。[1]単回投与の健康成人(錠剤)及び(細粒剤)の図参照]

AUC_{0-48} 及び C_{max} に関する分散分析結果

| 生物学的同等性判定のパラメータ | 生物学的同等性の範囲 | 平均値の比 (P-4 細粒/P-4 10mg 錠) | 90%信頼区間 |
|-----------------|----------------------------|---------------------------|---------------|
| AUC_{0-48} | 平均値の比の 90% 信頼区間が 0.80~1.25 | 1.0191 | 0.8998~1.1542 |
| C_{max} | | 1.0162 | 0.9014~1.1455 |

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的

パラメータ ^{16, 46, 47)}

- (1) 解析方法
- (2) 吸収速度定数
- (3) 消失速度定数
- (4) クリアランス
- (5) 分布容積

○ 単回投与 ^{46, 47)}

プロピペリン 20mg を健康成人(20~33 歳)及び高齢者(55~63 歳)にそれぞれ単回経口投与した後の、プロピペリン及びその代謝物の薬物速度論的パラメータを下表に示す(モデルに依存しない方法)。

| パラメータ | 活性物質 | 健康成人(20~33 歳) | | 高齢者(55~63 歳) |
|-------------------------------------|--------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | | 錠剤 (n=16) | 細粒剤 (n=16) | 錠剤 (n=6) |
| C _{max} (ng/mL) | プロピペリン | 52.42 ± 17.32 | 56.08 ± 27.55 | 59.8 ± 10.4 |
| | M-1 | 682.41 ± 151.02 | 685.04 ± 144.64 | 702.0 ± 105.5 |
| | M-2 | 9.50 ± 2.23 | 10.02 ± 3.43 | 12.7 ± 4.4 |
| T _{1/2} (hr) | プロピペリン | 14.78 ± 3.12 ^{*1} | 13.87 ± 2.04 ^{*1} | 19.4 ± 2.9 |
| | M-1 | 9.60 ± 1.12 | 9.39 ± 1.12 | 17.9 ± 4.8 |
| | M-2 | 10.07 ± 1.95 ^{*2} | 10.41 ± 2.12 ^{*3} | 28.7 ± 14.2 ^{*2} |
| AUC _{0~48hr} (ng·hr/mL) | プロピペリン | 559.97 ± 167.17 | 589.43 ± 244.33 | 745 ± 127 |
| | M-1 | 5540.65 ± 1349.29 | 5390.68 ± 1444.51 | 7437 ± 2297 |
| | M-2 | 117.88 ± 23.33 | 131.61 ± 28.03 | 252 ± 58 |
| CL/f (mL/min) | プロピペリン | 580 ± 180 ^{*1} | 582 ± 211 ^{*1} | 391 ± 74 |

*1 : n=15、*2 : n=5、*3 : n=9

(mean±S.D.)

○ 反復投与

パラメータとして算出されていない。

(VII-1.(2)臨床試験で確認された血中濃度 2)「反復投与」の項参照 ¹⁸⁾)

- (6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

- (1) 解析方法
- (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

該当資料なし

4. 吸収^{19, 48)}

経口投与後、腸管より速やかに吸収されると考えられる。

ヒトでの単回経口投与試験(5、10、15、20mg/day)において血漿中濃度にはばらつきが見られず安定した値が得られている。また、 $AUC_{0\sim 48}$ と体表面積あるいは体重当たりの投与量においてそれぞれ正の相関が認められている¹⁹⁾。

| AUC _{0~48} | 投与量との相関係数 | |
|---------------------|-----------|---------|
| | 体重当たり | 体表面積当たり |
| プロピペリン | 0.840 | 0.880 |
| M-1 | 0.753 | 0.787 |
| M-2 | 0.700 | 0.717 |

(n=24)

<参考>腸肝循環(ラット)⁴⁸⁾

ラットを用いた腸肝循環を検討した結果、¹⁴C-プロピペリン(100mg/kg)投与後 48 時間までに排泄された胆汁中放射能の約 39%(投与量の 28.19%)が再吸収され、そのうち約 12%(投与量の 3.47%)が尿中へ、約 87%(投与量の 24.50%)が再び胆汁中へ排泄された。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性⁴⁹⁾

該当資料なし

<参考>胎盤通過性(ラット)⁴⁹⁾

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-プロピペリン 100mg/kg を単回経口投与した後の組織内放射能の分布を測定した。

母体の主要組織における放射能の分布は肺及び肝が特に高く、それらの推移は投与後 1 時間で高濃度に達し、その後 8 時間まで持続する傾向が見られ、24 時間ではかなり低下した。羊膜には高い放射能の移行が見られたが、72 時間でほぼ消失した。羊水についてはすべての時間において放射能の移行は低かった。

一方、胎児全身では母体血漿中濃度に比して低く、また胎児肝への局在性も認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液-胎盤関門通過性⁴⁹⁾(つづき)

| 組 織 | 濃 度 (μg eq. of プロピペリン/g or mL) | | | | |
|----------------|--------------------------------|----------------|---------------|--------------|--------------|
| | 1 hr (T/P) | 8 hr (T/P) | 24 hr (T/P) | 48 hr (T/P) | 72 hr (T/P) |
| 血 漿 | 3.88 (1.00) | 6.32 (1.00) | 2.36 (1.00) | 0.55 (1.00) | 0.70 (1.00) |
| 全血液 | 3.65 (0.94) | 4.92 (0.78) | 1.83 (0.78) | 1.00 (1.82) | 0.44 (0.63) |
| 肺 臓 | 122.25 (31.51) | 199.31 (31.54) | 36.37 (15.41) | 3.87 (7.04) | 1.07 (1.53) |
| 肝 臓 | 134.25 (34.60) | 208.94 (33.06) | 19.36 (8.20) | 6.36 (11.56) | 3.52 (5.03) |
| 腎 臓 | 43.65 (11.25) | 87.44 (13.84) | 9.92 (4.20) | 2.22 (4.04) | 0.95 (1.36) |
| 卵 巢 | 18.42 (4.75) | 57.22 (9.05) | 5.18 (2.19) | 0.59 (1.07) | 0.15 (0.21) |
| 子 宮 | 7.02 (1.81) | 31.26 (4.95) | 7.60 (3.22) | 1.33 (2.42) | 0.51 (0.73) |
| 胎 盤 | 8.86 (2.28) | 43.41 (6.87) | 9.23 (3.91) | 2.07 (3.76) | 0.47 (0.67) |
| 羊 膜 | 17.57 (4.53) | 113.49 (17.95) | 48.95 (20.74) | 9.86 (17.93) | 1.50 (2.14) |
| 羊 水 | 0.15 (0.04) | 1.31 (0.21) | 0.78 (0.33) | 0.52 (0.95) | 0.27 (0.39) |
| 胎 児 | 2.41 (0.62) | 11.44 (1.81) | 1.32 (0.56) | 0.34 (0.62) | 0.26 (0.37) |
| 胎児肝 | 5.78 (1.49) | 21.29 (3.37) | 2.53 (1.07) | 0.52 (0.95) | 0.08 (0.11) |
| 胎児への移行量 (投与量%) | 0.011 | 0.057 | 0.009 | 0.003 | 0.004 |

(T/P : 血漿中濃度に対する組織内濃度比) (n=5、平均値)

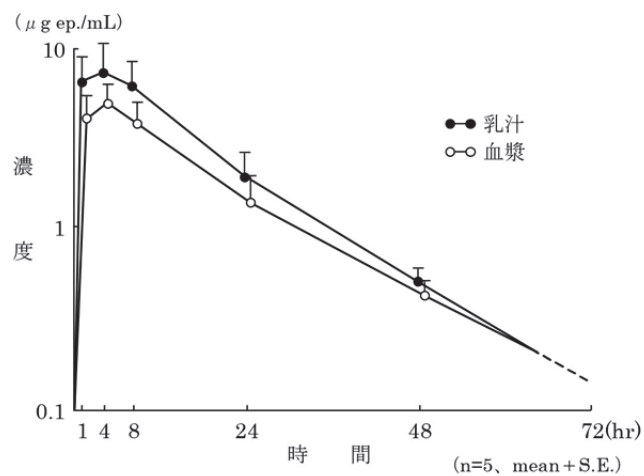
(3) 乳汁への移行性⁴⁹⁾

該当資料なし

<参考>乳汁移行性(ラット)⁴⁹⁾

分娩後12日目の親ラットに¹⁴C-プロピペリン100mg/kgを単回経口投与した後、乳児と共に飼育し経時的に乳汁及び母体血漿を採取し、その放射能の推移を測定した。

その結果、投与後の乳汁中濃度は、投与後4時間に最高値を示したが、その値は血漿中濃度の約1.5倍であり、以後血漿中濃度の推移と同様に消失した。



(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への
移行性^{48, 50)}

該当資料なし

<参考>組織内濃度(ラット)^{48, 50)}

¹⁴C-プロピペリン 100mg/kg を雄ラットに単回経口投与した後の組織内濃度は、主な代謝排泄臓器と考えられる肝及び腎並びに肺、ハーダー氏腺、次いで膀胱が高く、脳は低値を示した。

また、主要組織代謝物について検討した結果、標的組織と考えられる膀胱においても薬理活性を有するプロピペリン、M-1、M-2 及び M-7 が血漿中濃度より高濃度に存在し、その他に M-4 等の代謝物も高濃度に認められた。

| 組 織 | 濃 度 (µg eq.of プロピペリン/g or mL) | | | | | | | | | | |
|---------|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|-------|--------|--|-------|
| | 1 hr | | (T/P) | | 8 hr | | (T/P) | | 24 hr | | (T/P) |
| 血 漿 | 5.27± | 1.66(| 1.00) | 5.84± | 0.73(| 1.00) | 1.67± | 0.33(| 1.00) | | |
| 全血液 | 4.19± | 1.41(| 0.80) | 4.46± | 0.57(| 0.76) | 1.30± | 0.15(| 0.78) | | |
| 脳下垂体 | 21.81± | 18.51(| 4.14) | 30.66± | 14.90(| 5.25) | 3.66± | 3.40(| 2.19) | | |
| 脳 | 1.11± | 0.50(| 0.21) | 1.54± | 0.26(| 0.26) | 0.04± | 0.04(| 0.02) | | |
| ハーダー氏腺 | 10.39± | 5.84(| 1.97) | 63.72± | 13.18(| 10.91) | 19.96± | 3.53(| 11.95) | | |
| 眼 球 | 1.60± | 0.81(| 0.30) | 3.00± | 0.44(| 0.51) | 0.43± | 0.11(| 0.26) | | |
| 顎下腺 | 11.00± | 6.32(| 2.09) | 21.73± | 2.92(| 3.72) | 0.71± | 0.14(| 0.43) | | |
| 舌下腺 | 9.90± | 5.29(| 1.88) | 20.94± | 3.23(| 3.59) | 0.88± | 0.29(| 0.53) | | |
| 耳下腺 | 7.48± | 3.18(| 1.42) | 20.05± | 3.69(| 3.43) | 0.94± | 0.35(| 0.56) | | |
| 甲状腺 | 11.07± | 7.14(| 2.10) | 17.07± | 5.39(| 2.92) | 0.97± | 1.37(| 0.58) | | |
| 胸 腺 | 5.05± | 2.76(| 0.96) | 14.92± | 2.25(| 2.55) | 0.65± | 0.12(| 0.39) | | |
| 肺 臓 | 41.51± | 25.69(| 7.88) | 90.69± | 12.95(| 15.53) | 3.84± | 0.77(| 2.30) | | |
| 心 臓 | 8.68± | 4.17(| 1.65) | 12.90± | 2.00(| 2.21) | 0.69± | 0.13(| 0.41) | | |
| 肝 臓 | 120.15± | 46.99(| 22.80) | 87.22± | 13.19(| 14.93) | 13.93± | 1.35(| 8.34) | | |
| 脾 臓 | 12.54± | 6.99(| 2.38) | 28.18± | 5.43(| 4.83) | 0.92± | 0.21(| 0.55) | | |
| 膵 臓 | 15.88± | 8.67(| 3.01) | 32.61± | 6.79(| 5.58) | 1.07± | 0.31(| 0.64) | | |
| 腎 臓 | 27.35± | 12.73(| 5.19) | 51.31± | 21.13(| 8.79) | 4.24± | 0.76(| 2.54) | | |
| 副 腎 | 16.35± | 7.48(| 3.10) | 30.13± | 5.83(| 5.16) | 1.33± | 0.53(| 0.80) | | |
| 膀 胱 | 52.80± | 58.23(| 10.02) | 49.85± | 23.27(| 8.54) | 2.83± | 1.89(| 1.69) | | |
| 脂 肪 | 3.46± | 1.36(| 0.66) | 9.64± | 1.75(| 1.65) | 1.80± | 0.44(| 1.08) | | |
| 筋 | 4.13± | 1.89(| 0.78) | 9.26± | 2.35(| 1.59) | 0.45± | 0.08(| 0.27) | | |
| 皮 膚 | 4.42± | 2.41(| 0.84) | 10.01± | 2.40(| 1.71) | 1.41± | 0.34(| 0.84) | | |
| 骨 髄 | 9.48± | 4.10(| 1.80) | 19.36± | 2.18(| 3.32) | 0.74± | 0.29(| 0.44) | | |
| 腸間膜リンパ節 | 13.59± | 8.09(| 2.58) | 24.26± | 2.89(| 4.15) | 1.80± | 0.41(| 1.08) | | |
| 胃 | 579.28± | 236.01(| 109.92) | 368.77± | 136.93(| 63.15) | 2.25± | 0.74(| 1.35) | | |
| 小 腸 | 134.49± | 41.68(| 25.52) | 171.47± | 24.86(| 29.36) | 12.29± | 3.21(| 7.36) | | |
| 盲 腸 | 8.28± | 3.05(| 1.57) | 12.90± | 1.41(| 2.21) | 25.54± | 5.29(| 15.29) | | |
| 結 腸 | 10.49± | 5.11(| 1.99) | 17.05± | 1.67(| 2.92) | 17.69± | 8.26(| 10.59) | | |
| 前立腺 | 21.15± | 18.95(| 4.01) | 18.47± | 1.86(| 3.16) | 1.38± | 0.45(| 0.83) | | |
| 睾 丸 | 1.63± | 0.83(| 0.31) | 6.76± | 1.06(| 1.16) | 2.76± | 0.56(| 1.65) | | |
| 副睾丸 | 3.37± | 1.45(| 0.64) | 12.79± | 1.82(| 2.19) | 2.23± | 0.46(| 1.34) | | |
| 精 囊 | 5.28± | 3.18(| 1.00) | 19.15± | 3.64(| 3.28) | 1.71± | 0.75(| 1.02) | | |
| 神 経 | 2.61± | 0.67(| 0.50) | 5.09± | 0.83(| 0.87) | 1.60± | 1.28(| 0.96) | | |

投与量：100mg/kg、(T/P：血漿中濃度に対する組織内濃度比) (n=5、mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性^{48, 50)}
(つづき)

| 代謝物 | 濃度 (μg eq. of プロピペリン/mL or g) | | | | |
|-------------|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | 血漿 | 肝 | 腎 | 肺 | 膀胱 |
| プロピペリン | 0.20 | 6.19 | 1.36 | 6.66 | 3.15 |
| M-1 | 0.11 | 1.33 | 0.43 | 0.45 | 0.34 |
| M-2 | 0.29 | 0.57 | 0.25 | 0.18 | 1.98 |
| M-3 | 0.63 | 3.05 | 1.35 | 0.36 | 0.46 |
| M-4 | 0.10 | 6.59 | 1.68 | 11.04 | 2.34 |
| M-5 | 0.11 | 3.00 | 1.07 | 2.50 | 1.39 |
| M-6 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| M-7 | 0.04 | 6.17 | 2.36 | 3.69 | 1.01 |
| M-8 | 0.38 | 5.29 | 1.35 | 0.40 | 1.42 |
| M-9 | N.D. | 2.08 | 0.52 | 0.38 | 0.28 |
| 他 | 1.73 | 19.53 | 5.48 | 10.16 | 4.11 |
| Ext. Total* | 3.59 (72) | 53.80 (56) | 15.85 (33) | 35.82 (37) | 16.48 (89) |
| Total** | 4.97 | 96.83 | 48.09 | 96.83 | 18.53 |

5匹分を混合したサンプルについて測定

* : 溶媒抽出後の全放射線濃度

** : 溶媒抽出前の全放射線濃度

() : 抽出率(%)

N.D. : 検出限界以下

(6) 血漿蛋白結合率⁵¹⁾

血清たん白結合率 (*in vitro*)⁵¹⁾

プロピペリン、M-1 及び M-2 の各種動物の血清及びヒト血清アルブミン (HSA) に対するたん白結合率を平衡透析法にて測定したところ、種差はほとんど認められず、その結合率はプロピペリン、M-1、M-2 の順であった。

プロピペリンの血清たん白結合画分は、平衡ゲルろ過法による分析結果及び HSA と α_1 -酸性糖たん白 (α_1 -AGP) に対する K 値 (それぞれ 0.5×10^6 、 $4.6 \times 10^6 M^{-1}$) より、アルブミンと α_1 -AGP であると推察された。

| 薬物 | 濃度 (μg/mL) | たん白結合率 (%) | | | | |
|--------|------------|----------------|------------------|-------------------|----------------|----------------|
| | | アルブミン | 血 清 | | | |
| | | HSA (38.2)* | Human (84.9)* | Monkey (98.2)* | Dog (86.0)* | Rat (63.5)* |
| プロピペリン | 10 | 75.88 | 91.20 | 88.99 | 91.03 | 88.77 |
| M-1 | 10 | 61.63 | 82.81 | 76.08 | 75.34 | 63.30 |
| M-2 | 10 | 18.90 | 34.08 | 25.70 | 29.30 | 31.65 |

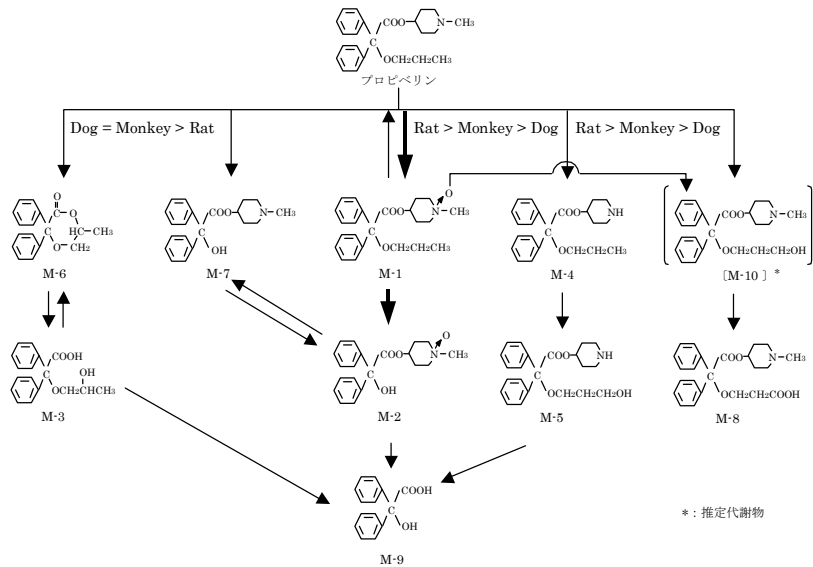
(n=3、平均値)、* : たん白濃度 (mg/mL)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{50~52)}

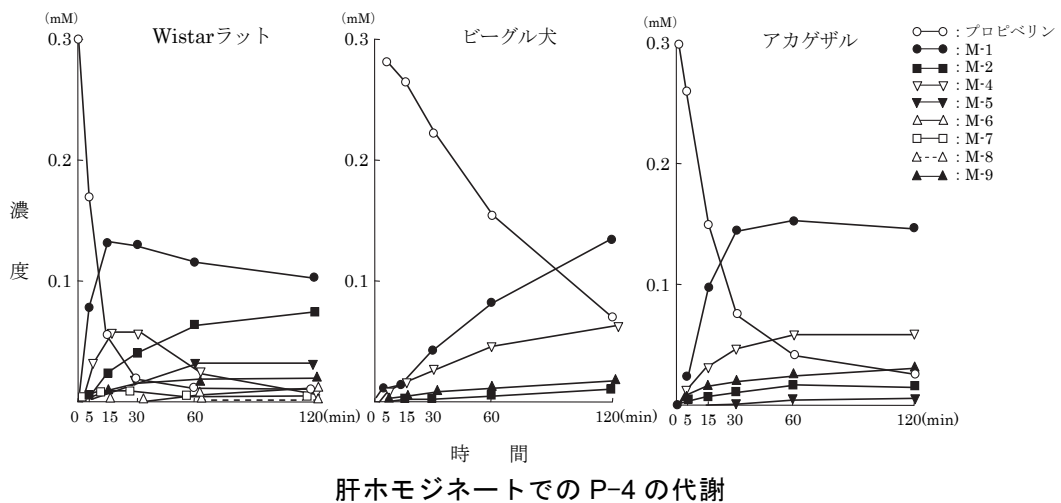
1) <参考>代謝経路(動物)^{50~52)}

プロピペリンを各種動物に経口投与した後の 0~24 時間尿及び胆汁を採取し、単離同定した各代謝物の構造とその推定代謝経路を図に示した。主代謝経路はプロピペリンから M-1 を経て M-2 に至る経路であると考えられた。



2) <参考>代謝部位 (*in vitro*)⁵¹⁾

ラット、イヌ及びサルの血漿及び肝、腎、小腸ホモジネート液にプロピペリンを 0.3mM 添加し、インキュベーション後の代謝物を測定した。その結果、プロピペリンはどの動物種においても主に肝で代謝を受け、M-1 もしくは M-4 の生成が主であった。また肝におけるプロピペリンの代謝速度には種差が認められ、速い順にラット、サル、イヌであった。その他の臓器の代謝活性は肝に比して弱く、血漿では代謝を受けなかった。



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の

分子種、寄与率^{53~55)}

プロピペリンから主代謝物 M-1 への代謝には主として CYP3A4 が関与する⁵³⁾ (*in vitro*)。

CYP3A4 阻害薬であるシメチジンのプロピペリンに対する阻害定数 (K_i 値) は $700 \mu\text{M}$ と高い値(臨床常用量におけるシメチジン血漿中最高濃度の約 80 倍)であったことから、併用時の影響は大きくないと推定された⁵⁴⁾ (*in vitro*)。また、プロピペリンは治療時の最高血漿中濃度(約 $0.3 \mu\text{M}$)では CYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害せず、100 倍高濃度の $30 \mu\text{M}$ でのみ弱い阻害作用が認められた⁵⁵⁾ (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合⁵⁶⁾

初回通過率は、外国で実施されたヒトの体内動態試験結果から約 50%と考えられた⁵⁶⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

血漿中に確認された主代謝物の薬理活性は次のとおりである。

M-1：麻酔下ラット・シストメトリーにおいて、最大膀胱容量の有意な増加を、また律動的膀胱収縮試験においては、わずかな収縮力の低下と収縮頻度の有意な減少を示した。

M-2：麻酔下ラット・シストメトリー及び律動的膀胱収縮試験において、それぞれ最高内圧及び収縮力の有意な低下を示した。

M-3：特筆すべき活性は認められなかった。

7. 排泄^{18, 19, 46, 48)}

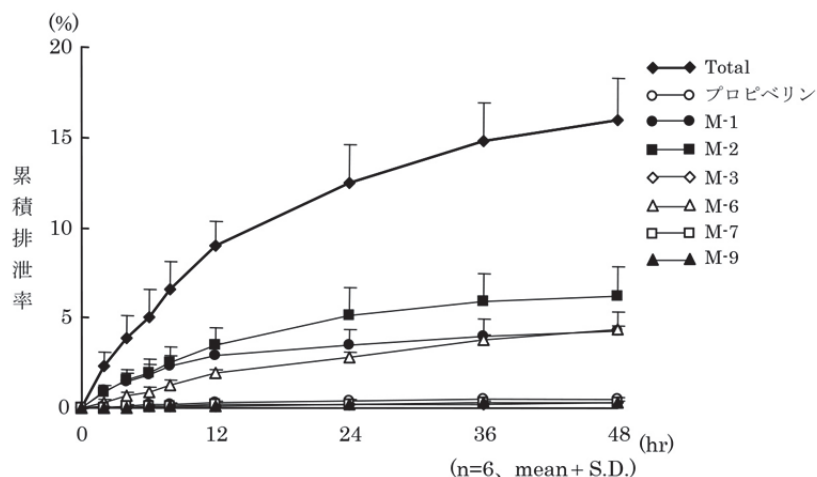
1) 排泄部位

尿中、糞中

2) 単回投与後の尿中排泄^{19, 46)}

① 健康成人(27~47歳)¹⁹⁾

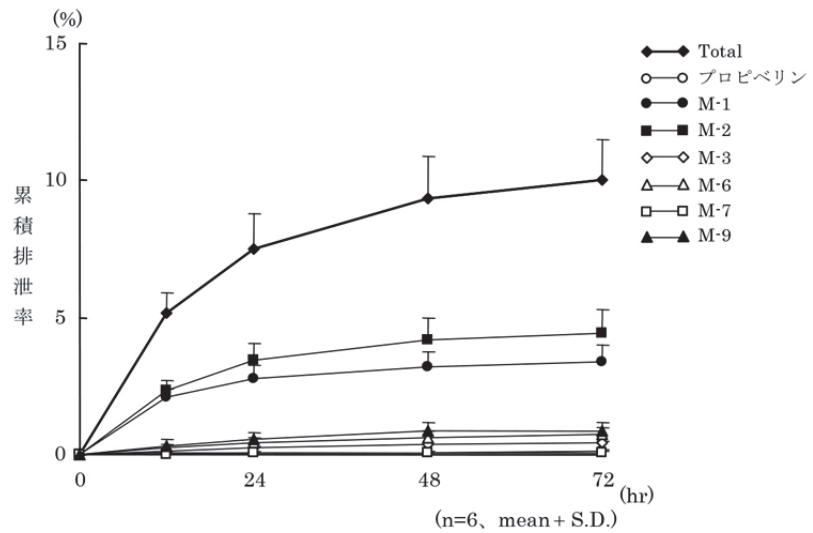
プロピペリン 20mg 単回経口投与後 48 時間までのプロピペリン及び代謝物の尿中排泄率を下図に示した。尿中の主代謝物は M-1、M-2、M-6 であり、その他に未変化体、M-3、M-7、M-9 が確認され、それらの総排泄量は約 16%であった。



7. 排泄^{18, 19, 46, 48)}
(つづき)

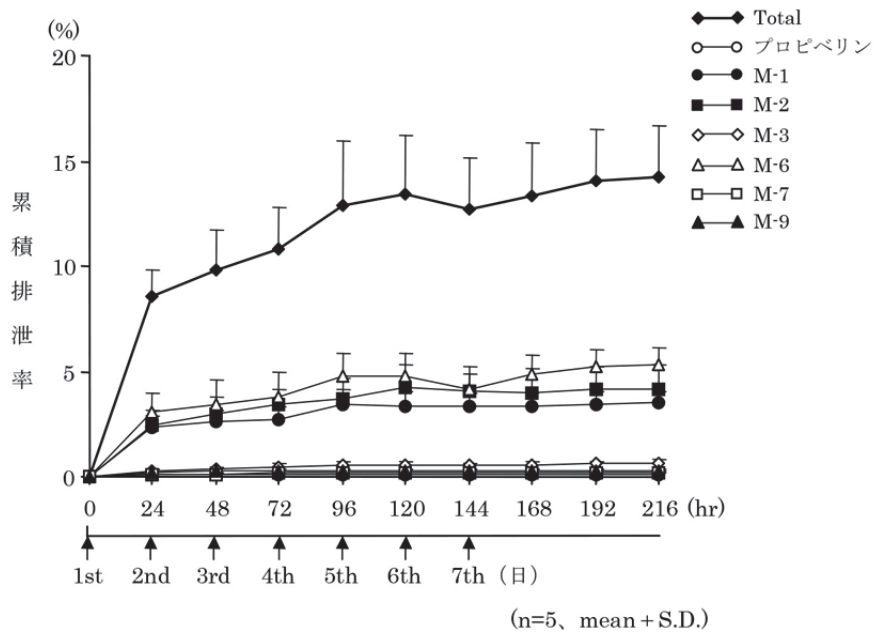
② 高齢者(55~63歳)⁴⁶⁾

プロピペリン 20mg 単回経口投与後 72 時間までのプロピペリン及び代謝物の累積尿中排泄率を下図に示した。尿中への代謝物の排泄は投与後 48 時間までにほぼ終了した。



3) 反復投与後の尿中排泄¹⁸⁾

プロピペリン 20mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与した時の尿中への排泄は単回投与と同様に M-2、M-1、M-6 が主であり、未変化体やこれらの代謝物の排泄率とそれらの割合は、投与中の変化がほとんど認められなかった。



VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄^{18, 19, 46, 48)}

(つづき)

<参考>尿糞中排泄(ラット)⁴⁸⁾

¹⁴C-プロピペリン(100mg/kg)をラットに単回経口投与した後の排泄率を測定した。放射能のほとんどは48時間までに排泄された。

一方、0~72時間の尿中及び糞中排泄率は雄ではそれぞれ投与量の約40%、55%、雌では約33%、70%であった。

<参考>胆汁中排泄(ラット)⁴⁸⁾

総胆管カニューレを施したラットに¹⁴C-プロピペリン(100mg/kg)を単回経口投与した結果、0~72時間の胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄率はそれぞれ約67%、19%及び7%であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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）

2.1 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者〔胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕〔11.1.3 参照〕

2.2 胃アトニー又は腸アトニーのある患者〔抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。〕

2.3 尿閉を有する患者〔抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕〔11.1.2 参照〕

2.4 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。〕〔11.1.1 参照〕

2.5 重症筋無力症の患者〔抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。〕

2.6 重篤な心疾患の患者〔期外収縮等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。〕〔11.1.9 参照〕

<解説>

2.1 同種同効薬であるフラボキサート塩酸塩を参考に、本剤の抗コリン作用により症状が悪化する可能性を考慮し記載した。

2.2 胃、又は腸アトニーの悪化例は報告されていないが、消化管の閉塞(2.1)とアトニー(胃腸平滑筋の衰弱)では病態が異なることを考慮し、消化器疾患について、さらに幅広く注意を喚起することとした。

2.3 過活動膀胱の効能又は効果を有する同種同効薬を参考に、本剤の抗コリン作用により症状が悪化する可能性を考慮し記載した。

2.4 導入元(ドイツ、アポゲファ社)の SPC(製品特性概要)及び過活動膀胱の効能又は効果を有する同種同効薬を参考に、本剤の抗コリン作用により症状が悪化する可能性を考慮し記載した。

2.5 本剤の重症筋無力症の患者に対する影響は明らかではない。しかし、抗コリン作用により筋緊張の低下をきたし、重症筋無力症を増悪させることが推察される。

2.6 本剤は抗コリン作用を有することから心負荷を増加させることが考えられ、またカルシウム拮抗作用を有することから通常では影響しないと考えられる投与量でも重篤な心疾患のある患者に投与した場合には心臓に対して何らかの影響を与える可能性も否定できないと考えられる。重症の鬱血性心不全のある患者、冠動脈に高度の狭窄のある患者に使用した症例で症状の増悪が報告されたことから記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

| | |
|--|---|
| 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 | 「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 8. 重要な基本的注意 眼調節障害、眠気、めまいがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう十分に注意すること。 |
| | <解説> 本剤の副作用として眼調節障害(羞明、霧視等)、眠気、めまいがあらわれることがあるため記載した。 |
| 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 ^{23~25, 49, 57~59)} | 9. 特定の背景を有する患者に対する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 排尿困難のある患者 前立腺肥大症等では排尿困難が更に悪化又は残尿が増加するおそれがある。[11.1.2 参照] 9.1.2 緑内障の患者(閉塞隅角緑内障の患者を除く) 閉塞隅角緑内障以外でも抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。[11.1.1 参照] 9.1.3 不整脈又はその既往歴のある患者 期外収縮等が報告されており、症状が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.9 参照] 9.1.4 パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者 症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。 9.1.5 潰瘍性大腸炎のある患者 中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。 9.1.6 甲状腺機能亢進症の患者 抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。 |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 合併症・既往歴等のある患者^{23~25, 49, 57~59)}
(つづき)

<解説>

9.1.1 本剤の使用成績調査²³⁾において、性別で副作用発現率に差は認められていないが、男性では泌尿器系副作用(排尿困難・残尿・尿閉等)が多く発現している。特に前立腺肥大症の合併あるいは既往のある症例では副作用発現率が高くなることが確認されている。

《副作用発現率 9.32% (966 例/10,367 例)》

| 男 性 | | | 女 性 | | |
|---------|--------|---------------------|---------|--------|---------------------|
| | 副作用発現率 | | | 副作用発現率 | |
| 全体の副作用 | 9.39% | (454 例/ 4,834 例) | 全体の副作用 | 9.25% | (512 例/ 5,533 例) |
| 泌尿器系副作用 | 3.93% | (190 例/ 4,834 例) | 泌尿器系副作用 | 1.28% | (71 例/ 5,533 例) |
| 排尿困難 | 2.69% | (130 例/ 4,834 例) | 排尿困難 | 0.69% | (38 例/ 5,533 例) |
| 残 尿 | 0.77% | (37 例/ 4,834 例) | 残 尿 | 0.33% | (18 例/ 5,533 例) |
| 尿 閉 | 0.46% | (22 例/ 4,834 例) | 尿 閉 | 0.14% | (8 例/ 5,533 例) |
| 消化管系副作用 | 4.68% | (226 例/ 4,834 例) | 消化管系副作用 | 7.27% | (402 例/ 5,533 例) |
| 口 渴 | 3.45% | (167 例/ 4,834 例) | 口 渴 | 5.68% | (314 例/ 5,533 例) |
| 便 秘 | 0.66% | (32 例/ 4,834 例) | 便 秘 | 1.03% | (57 例/ 5,533 例) |
| 腹 痛 | 0.29% | (14 例/ 4,834 例) | 腹 痛 | 0.47% | (26 例/ 5,533 例) |

内訳は発現頻度の上位 3 項目を記載している。

《男性 4,834 例の中で前立腺肥大症の合併あるいは既往のある症例》
前立腺肥大症の合併あるいは既往の有無による副作用発現率の差

| | | 副作用発現率 | | χ ² 検定 |
|--------|---|--------|-----------------|-------------------|
| 前立腺肥大症 | 有 | 12.01% | (95 例/791 例) | P<0.01 |
| | 無 | 8.88% | (359 例/4,043 例) | |

前立腺肥大症の合併あるいは既往の有無による排尿困難・残尿・尿閉の副作用発現率の差

| | | 排尿困難 | 残尿 | 尿閉 | 副作用発現率 | χ ² 検定 |
|--------|---|------|------|------|--------------------------------------|-------------------|
| 前立腺肥大症 | 有 | 35 例 | 11 例 | 6 例 | 6.32% (50 例 ^{a)} /791 例) | P<0.001 |
| | 無 | 95 例 | 26 例 | 16 例 | 3.36% (136 例 ^{b)} /4,043 例) | |

注) 排尿困難・残尿併発例：a) 2 例、b) 1 例

9.1.2 市販後において、閉塞隅角が明らかでない患者での緑内障の悪化が報告されているため、注意喚起を行うため記載した。

9.1.3 市販後において、既往歴、合併症の不整脈(期外収縮等)が悪化した症例が報告され、期外収縮等の症状を増悪又は再発させるおそれがあることから記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 合併症・既往歴等のある患者^{23~25, 49, 57~59)}
(つづき)

9.1.4 市販後においてパーキンソン症状(すくみ足、小刻み歩行等の歩行障害、振戦等)あるいはパーキンソン症候群の増悪等が報告^{57, 58)}され、パーキンソン症状(歩行障害、振戦等)を記載した。類似症状を含めた症例の患者背景は高齢者、脳疾患合併、多剤併用の患者が多く、特に脳血管障害性パーキンソン症候群、脳梗塞・脳出血(後遺症)、精神分裂病等の脳疾患を有する患者での報告が多くあった。脳血管障害(脳梗塞、脳出血あるいはその後遺症)を主とする脳疾患を合併している患者では、パーキンソニズムの要因となりうる病態をあわせ持つことが多く、高齢者、多剤併用などの条件が重なった場合は、特に注意が必要と思われる。さらに、本剤の中樞神経系への作用として幻覚、せん妄が知られており、多剤併用となった場合ではさらに意識障害等の精神神経症状があらわれる可能性が高くなることが予想される。

なお、パーキンソン症状の発現又は悪化の作用機序は不明である。〔ドパミン D₂ 受容体結合親和性は低い(*in vitro*)⁵⁹⁾。〕

9.1.5 本剤で悪化例の事例はないが、抗コリン作用を有する多くの薬剤に記載されていることを考慮し、記載した。

9.1.6 本剤で悪化例の事例はないが、薬理作用的に抗コリン作用が循環器系、精神神経系症状を増悪させる可能性が推察され、抗コリン作用を有する多くの薬剤に記載されていることを考慮し、記載した。

(2) 腎機能障害患者²³⁾

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者

腎排泄が減少し、副作用が発現しやすいおそれがある。[16.5 参照]

<解説>

本剤の使用成績調査²³⁾において、投与前腎機能障害ありとされた 360 症例中副作用は 45 例に認められ、腎機能正常の患者と比較して有意に高い結果が出ている。

| | 患者背景 | 副作用例数／ 調査症例数 | 副作用発現症 例率(%) | χ^2 検定 |
|--------|------|-----------------|-----------------|-------------|
| 投与前腎機能 | 正常 | 485/5782 | 8.4 | P=0.009 |
| | 障害あり | 45/360 | 12.5 | |

特に、泌尿器系や肝臓・胆管系の副作用は、腎機能正常例に比し障害例で副作用発現率が高い傾向が認められた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者²³⁾

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者

主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすいおそれがある。
[16.4 参照]

<解説>

本剤の使用成績調査²³⁾において、投与前肝機能障害ありとされた 442 症例中、副作用は 52 例に認められ、肝機能正常の患者と比較して有意に高い結果が出ている。

| | 患者背景 | 副作用例数／ 調査症例数 | 副作用発現症 例率(%) | χ^2 検定 |
|--------|------|-----------------|-----------------|-------------|
| 投与前肝機能 | 正常 | 441/5503 | 8.0 | P=0.008 |
| | 障害あり | 52/442 | 11.8 | |

特に、肝臓・胆管系や白血球・網内系の副作用は、肝機能正常例に比し障害例で副作用発現率が高い傾向が認められた。

(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投与しないことが望ましい。

<解説>

本剤の臨床試験では妊婦への使用経験がなく安全性は確立していない。
本剤の使用成績調査において 1 例の報告(30 歳代の女性で、投与開始 75 日目に妊娠 8 週目であることが判明し、本剤の投与中止)があったが、患者の転院により追跡はできなかった。

また、動物試験については IX-2.(5)「生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦⁴⁹⁾

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)で乳汁中への移行が報告されている⁴⁹⁾。

<解説>

VII-5.(3)「乳汁への移行性」の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等^{23~25)}

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>

使用成績調査²³⁾及び特別調査^{24,25)}における小児の副作用一覧を以下に示した。小児使用例は171例(15歳以下、最低使用年齢5歳)で、そのうち副作用が認められた症例は6例、6件であり、副作用発現率は3.51%(6例/171例)であった。6件のいずれの副作用もVIII-8.「副作用」の項に記載のある軽度の副作用であり、その後の転帰は回復あるいは軽快していた。

小児における副作用一覧(使用成績調査及び特別調査)

| 副作用名 | 年齢 | 性別 | 診断名 | 1日投与量 | 程度 | 発現日数 | 転帰 |
|------|----|----|-------------------|--------|----|---------------|----|
| 口渇 | 7 | 女 | 不安定膀胱 | 10mg×1 | 軽度 | 12日目 (継続) | 回復 |
| 口渇 | 6 | 男 | 膀胱刺激状態 (慢性膀胱炎) | 10mg×2 | 軽度 | 251日目 (継続) | 軽快 |
| 口渇 | 10 | 男 | 不安定膀胱+ 遺尿症 | 10mg×1 | 軽度 | 8日目 (継続) | 軽快 |
| 便秘 | 7 | 女 | 神経性頻尿 | 10mg×1 | 軽度 | 8日目 (中止) | 軽快 |
| 便秘 | 13 | 女 | 神経因性膀胱 | 10mg×1 | 軽度 | 70日目 (中止) | 回復 |
| 下痢 | 12 | 男 | 神経因性膀胱 | 10mg×1 | 軽度 | 2日目 (継続) | 回復 |

(8) 高齢者²³⁾

9.8 高齢者

安全性を考慮して10mg/日より投与を開始するなど慎重に投与すること。肝機能、腎機能が低下していることが多い。

<解説>

使用成績調査において副作用発現率は成人(16~64歳)で8.33%(278例/3339例)、高齢者(65歳以上)で9.81%(684例/6970例)であった²³⁾。

高齢者(65歳以上)及び成人(16~64歳)における副作用

| | | 高齢者(65歳以上): 6970例中 | | | 成人(16~64歳): 3339例中 | | |
|--------|------|--------------------|-----------------|------------------|--------------------|----------------|------------------|
| 副作用発現率 | | 9.81%(684例/6970例) | | | 8.33%(278例/3339例) | | |
| 副作用程度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| 副作用数* | | 7.27% (507件) | 2.81% (196件) | 0.73% (51件)** | 6.74% (225件) | 2.10% (70件) | 0.57% (19件)** |
| 主な副作用 | 口渇 | 3.53% (246件) | 1.02% (71件) | 0.26% (18件) | 3.14% (105件) | 0.81% (27件) | 0.36% (12件) |
| | 便秘 | 0.59% (41件) | 0.23% (16件) | 0.07% (5件) | 0.63% (21件) | 0.15% (5件) | — |
| | 腹痛 | 0.32% (22件) | 0.04% (3件) | — | 0.33% (11件) | 0.09% (3件) | 0.03% (1件) |
| | 排尿困難 | 1.15% (80件) | 0.63% (44件) | 0.06% (4件) | 0.96% (32件) | 0.24% (8件) | — |
| | 尿閉 | 0.07% (5件) | 0.06% (4件) | 0.17% (12件) | 0.03% (1件) | 0.18% (6件) | 0.06% (2件) |
| | 残尿感 | 0.14% (10件) | 0.37% (26件) | 0.10% (7件) | 0.18% (6件) | 0.15% (5件) | 0.03% (1件) |

* 程度不明(臨床検査値異常等)が高齢者0.27%(19件)、成人0.15%(5件)

** 重篤(高齢者2件、成人1件)含む。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

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 |
|---|--------------------------|---------------------|
| 抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 | 口渇、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。 | 抗コリン作用が増強されるおそれがある。 |

<解説>

抗コリン作用を有する「三環系抗うつ薬」、「フェノチアジン系薬剤」との併用により、抗コリン作用が増強される可能性がある。これらは抗コリン作用の相加又は相乗作用によるものと考えられる。

また、「モノアミン酸化酵素阻害剤」は、抗コリン作用を有する多くの薬剤に共通して記載されている。一般的に「モノアミン酸化酵素阻害剤」は神経伝達物質であるカテコールアミン及びセロトニンの分解を阻害してシナプスの利用効率を高めるため、アドレナリン様作用が二次的に増加すると考えられる。

8. 副作用 1～13, 15, 23～28, 57, 58)

11. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と
初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性緑内障発作(頻度不明)

眼圧亢進、嘔気・頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。[2.4、9.1.2 参照]

11.1.2 尿閉(0.62%)

[2.3、9.1.1 参照]

11.1.3 麻痺性イレウス(頻度不明)

著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1 参照]

11.1.4 幻覚・せん妄(0.25%)

11.1.5 腎機能障害(頻度不明)

BUN、血中クレアチニンの上昇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。

11.1.6 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 血小板減少(0.12%)

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)

発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 QT 延長(0.25%)、心室性頻拍(頻度不明)

QT 延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれることがある。[2.6、9.1.3 参照]

11.1.10 肝機能障害(1.0%)、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状(つづき)

<解説>

11.1.1 抗コリン作用を持つ薬剤では、薬理的に瞳孔括約筋の収縮を遮断するため散瞳をきたし、急性緑内障発作の誘因となる可能性が考えられる。本剤投与中に緑内障が発現した症例が報告されている。

[緑内障]

| 性別 年齢 | 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 | | | | |
|--|--|--------------------|---|---------|----------|----------|----------|---------------|
| | 性別 | 使用理由 (合併症) | | | | | | |
| 女性 80代 | 頻尿 (慢性心不全) (脳動脈硬化症) (老人性痴呆) (低血圧症) (逆流性食道炎) (尿路感染症) (白内障) (変形性腰痛症) (骨粗鬆症) | 20mg (49日間) | 本剤投与開始 6 日目に便秘傾向が発現し、血清クレアチニン(Cr)値の上昇(1.7mg/dL)を認めた。 開始 18 日目：麻痺性イレウスが発現。 28 日目：イレウスが増強し、残尿量も増加傾向となった。 37 日目からジノプロスト、41 日目からセンノシド投与を開始したが、イレウスは更に増強し、嘔気、視力障害が発現、緑内障発作が認められた。濃グリセリン・果糖配合剤の点滴とグリセリン浣腸を施行し、翌日に本剤の投与を中止し、チモロールマレイン酸塩点眼を開始した。 中止 21 日目：イレウス、残尿量は改善傾向を認める。 1 ヶ月後：イレウスは消失、視力障害も改善傾向がみられた。 | | | | | |
| 併用薬：フロセミド、イデベノン、デノパミン、ロフラゼパ酸エチル、ミドドリン塩酸塩、ファモチジン、ノルフロキサシン、センノシド、ピペラシリンナトリウム | | | | | | | | |
| 検査項目 | | 単位 | 投与前 | 投与 6 日目 | 投与 19 日目 | 投与 25 日目 | 投与 36 日目 | 投与中止 1 ヶ月後 |
| BUN | | mg/dL | 25.4 | 36.9 | 36.4 | 47.9 | 23.8 | 12.6 |
| Cr | | mg/dL | 1.3 | 1.7 | 2.0 | 2.3 | 1.5 | 1.0 |
| 女性 70代 | 切迫性尿失禁 (脳動脈硬化症) (高血圧症) (狭心症) (心房細動) | 10mg (23日間) | 本剤の投与を開始したところ、23 日目に眼痛が発現した。また、昼から夜にかけて嘔吐 5~6 回を認めたため、本剤の投与を中止した。眼科にて、D-マンニトール注射液点滴、ピロカルピン塩酸塩、フルオロメトロン点眼、アセタゾラミド、プレドニゾン投与を施行し、翌日入院。 中止 5 日目：虹彩切開術を施行した。退院後、本剤の再投与を開始したが緑内障発作の再発は認められなかった。 | | | | | |
| 併用薬：ニカルジピン塩酸塩、硝酸イソソルビド、ジフェニドール塩酸塩、ジソピラミド、カプトプリル、ビンボセチン | | | | | | | | |
| 女性 80代 | 神経性頻尿 (高血圧症) (脳動脈硬化症) (便秘) | 10mg (約 3.5 ヶ月) | 本剤の投与を開始したところ、3.5 ヶ月目に眼部痛、頭痛が発現し視力低下が認められた。翌日眼科を受診し、濃グリセリン・果糖配合剤の点滴とピロカルピン塩酸塩点眼を施行した。本剤投与中止は症状発現の 3 日後であった。また、投与中止約 1 ヶ月後に右眼虹彩光凝固術を施行。2 日後来院時に視力の改善がややみられたが、その後の状態は不変である。 | | | | | |
| 併用薬：ベニジピン塩酸塩、酸化マグネシウム、パントテン酸製剤、ビンボセチン、大建中湯 | | | | | | | | |

11.1.2 尿閉は尿が自力で完全に出なくなった状態で、100mL 以上の残尿があれば、尿閉又は尿閉状態と考える。排尿障害とは努責排尿を要したり、尿線が中断したり、尿線が細くなることを指す。通常はこの排尿困難が徐々に進行して尿閉になる。しかし、排尿困難が急激に発症して直ぐに尿閉になることもある。

特に尿道抵抗の増大した前立腺肥大症に罹患している高齢者の患者に発症しやすい傾向にあるので注意が必要である。(VIII-6.(1)「合併症・既往歴等のある患者」9.1.1 の項参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と
初期症状(つづき)

11.1.3 本剤の主作用である抗コリン作用により、胃腸平滑筋の収縮及び運動が抑制され、麻痺性イレウス(腸閉塞)に至った症例が報告されている。

[麻痺性イレウス]

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 |
|---|---------------|-----------------|---|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | |
| 女性 70代 | 夜間頻尿 | 20mg (34日間) | <p>胆石・胆嚢炎のため、胆嚢摘出術を施行し、その約2週後には脳梗塞をも来した患者が、夜間頻尿を訴えたため、術後約11ヵ月後より本剤20mgの外來投与を開始した。</p> <p>開始34日目：「下剤服用しているが排便がない」との訴えで来院したため全薬剤の服薬中止を指示し、グリセリン浣腸を施行した。翌日、「排便がなく嘔吐も発現した」と再来したため、腹部X線検査施行。小腸ガス大量(Kerkring fold & Niveau 形成)が認められイレウスの診断で入院となった。以後、経口摂取禁止、補液、抗生剤、浣腸の治療を実施した。</p> <p>中止7日目：腹部X線検査を施行したが、小腸ガスはほぼ消失した。</p> <p>8日目：経口小腸造影及び注腸造影検査では狭窄病変はなく、症状も回復した。翌日には経口摂取を開始した。</p> <p>17日目：退院となった。</p> |
| 併用薬：ニフェジピン、アスピリン・ダイアルミネート、ジピリダモール、ピコスルファートナトリウム、ゾニサミド | | | |

11.1.4 本剤の使用成績調査においては、眠気、幻覚、せん妄、物忘れ、精神的不安定症状の精神障害が報告(13件)されている。発現時期については本剤投与開始1週未満が7件、2週未満が1件、4、8週未満が2件、12週未満が1件と投与初期に発現する傾向が認められる。

11.1.5 市販後において重篤な腎機能障害の副作用が報告されている。

[腎機能障害]

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 | | | | | |
|--|--|-----------------|---|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | | | | | | |
| 女性 80代 | 頻尿 (慢性心不全) (脳動脈硬化症) (老人性痴呆) (低血圧症) (逆流性食道炎) (尿路感染症) (白内障) (変形性腰椎症) (骨粗鬆症) | 20mg (6日間) | <p>頻尿に対し本剤20mg投与開始6日目に便秘傾向、BUN：36.9mg/dL、血清クレアチニン(Cr)1.7mg/dLを認める。</p> <p>開始18日目：麻痺性イレウス*1発現。</p> <p>25日目：BUN：47.9mg/dL、Cr：2.3mg/dLとなる。</p> <p>28日目：イレウス増強、残尿量も増加した。</p> <p>36日目：BUN：23.8mg/dL、Cr：1.5mg/dLと改善傾向。</p> <p>49日目：イレウスさらに増強し、嘔気、視力障害が発現し、緑内障*2を認め、パップフォー投与中止。</p> <p>中止9日目：Cr値軽快(数値不明)。その後徐々にイレウス、視力は改善した。</p> <p>1ヵ月後：イレウス消失、視力障害改善傾向、BUN：12.6mg/dL、Cr：1.0mg/dLとなる。</p> <p><small>*1)イレウスに対して：グリセオール点滴、グリセリン浣腸 *2)緑内障に対して：チモロールマレイン酸塩点眼</small></p> | | | | | |
| 併用薬：フロセミド、イデベノン、デノパミン、ロフラゼブ酸エチル、ミドドリン塩酸塩、ファモチジン、ノルフロキサシン、センノシド、ピペラシリンナトリウム | | | | | | | | |
| 検査項目 | | 単位 | 投与前 | 投与後 6日目 | 投与後 19日目 | 投与後 25日目 | 投与後 36日目 | 中止後 1ヵ月後 |
| BUN | | mg/dL | 25.4 | 36.9 | 36.4 | 47.9 | 23.8 | 12.6 |
| Cr | | mg/dL | 1.3 | 1.7 | 2.0 | 2.3 | 1.5 | 1.0 |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と 初期症状(つづき)

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 | | | | | | | |
|---|---|-----------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | | | | | | | | |
| 男性 80代 | 頻尿 (神経因性膀胱) (脳血栓症) (高血圧症) (前立腺肥大症) (慢性胃炎) (変形性脊椎症) (変形性 膝関節症) | 20mg (16日間) | 頻尿のため約3.5年間本剤20mgを服用していた。約4ヵ月間休業後、本剤20mg投与を再開。投与再開16日目に朝から乏尿となり来院した。臨床検査にてBUN: 57.7mg/dL、Cr: 5.1mg/dLと高値であり、投薬を中止した。入院とし、バルーンカテーテル留置し尿量測定。入院後、輸液、利尿剤点滴施行した。 入院6日目: BUN: 103.1mg/dL、Cr: 5.5mg/dLを示した。 9日目: コーヒー様嘔吐症状あり。発熱、白血球高値により尿路感染症を疑い、ピペラシリン投与。 15日目: 解熱し、嘔吐消失、腹部症状軽快、腎機能改善傾向となる。 24日目: BUN: 21.2mg/dL、Cr: 2.2mg/dLと軽快した。なお、透析治療は施行しなかった。 | | | | | | | |
| 併用薬: ファモチジン、エチゾラム、プラゾシン塩酸塩、クロルマジノン酢酸エステル、センノシド、ジクロフェナクナトリウム(坐剤) | | | | | | | | | | |
| 検査項目 | 単位 | 投与前 | 投与後 16日目 | 中止 2日目 | 中止 6日目 | 中止 7日目 | 中止 9日目 | 中止 10日目 | 中止 15日目 | 中止 24日目 |
| 体温 | ℃ | 検査値 なし | 36.4 | 36.7 | 37.1 | 37.3 | 36.7 | 37.2 | — | — |
| 白血球 | /mm ³ | | — | 13,800 | 19,200 | 23,200 | 25,100 | 19,200 | — | 11,800 |
| BUN | mg/dL | | 57.7 | 81.8 | 103.1 | 92.0 | 83.3 | 76.5 | — | 21.2 |
| Cr | mg/dL | | 5.1 | 4.7 | 5.5 | — | 3.7 | 4.7 | — | 2.2 |
| Ccr | | | — | — | — | 9.0 | — | — | — | — |
| 尿蛋白 | | | (+++) | — | — | — | — | — | — | — |
| 尿蛋白定量 | mg/day | | — | — | 912 | 646 | 1,088 | — | — | — |
| 尿糖 | | | (—) | — | — | — | — | — | — | — |
| 1日尿量 | | | — | 1,500 | — | — | 2,500 | — | 2,800 | — |

11.1.6 本剤において、横紋筋融解症の副作用が報告されている。

[横紋筋融解症(筋肉痛、高CPK血症、肝機能検査値異常)]

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 | | | | |
|--|--|-----------------|---|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | | | | | |
| 女性 70代 | 頻尿 (頸腕症候群) (慢性気管支炎) (両変形性膝関節症) (膀胱炎) | 20mg (約2ヵ月) | 本剤約2ヵ月間服用し、薬剤服用終了3日後、嘔吐、発熱が出現。その1ヵ月以上前にエノキサシン、ロメフロキサシン塩酸塩の服用は終了していた。 服用終了6日目: 全身の筋肉痛を生じ来院。臨床検査にてAST: 2,330、ALT: 544、LDH: 3,170。 他病院に転院(入院)。CPK: 93,300。輸液投与開始。 筋肉痛発現3日目: 筋肉痛軽減。CPK: 69,200。ミオグロビン: 1,860ng/mL。食欲不振やや改善。検査データ改善傾向となる。 7日後: CPK: 4,630。筋肉痛ほぼ消失。 9日後: 筋肉痛消失、食欲良好となり軽快した。CPK: 530。 | | | | |
| 併用薬: ロキソプロフェンナトリウム、エノキサシン、ロメフロキサシン塩酸塩、エチゾラム、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン | | | | | | | |
| 検査項目 | 単位 | 投与6ヵ月前 | 発現時 (終了6日目) | 発現2日目 (終了7日目) | 発現3日目 (終了8日目) | 発現7日目 (終了12日目) | 発現9日目 (終了14日目) |
| 白血球 | /mm ³ | 4,200 | 10,400 | 8,200 | — | 4,000 | — |
| T. bil | mg/dL | — | — | 0.5 | 0.5 | — | — |
| AST | IU/L | 20 | 2,330 | 2,750 | 2,680 | 391 | 80 |
| ALT | IU/L | 11 | 544 | 635 | 897 | 515 | 229 |
| LDH | IU/L | 358 | 3,170 | — | 6,350 | 5,730 | 4,310 |
| ALP | IU/L | — | 172 | — | — | — | — |
| BUN | mg/dL | 14.9 | 18.4 | 17.3 | 13.9 | 8.8 | 12.5 |
| Cr | mg/dL | 0.7 | 0.8 | 0.7 | 0.6 | 0.6 | 0.7 |
| CPK | IU/L | — | — | 93,300 | 69,200 | 4,630 | 530 |
| ミオグロビン | ng/mL | — | — | — | 1,860 | — | — |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と
初期症状(つづき)

11.1.7 本剤において、血小板減少、その他に鼻出血、出血傾向も報告されており、血小板数の変動について注意が必要と考えられる。

[血小板減少]

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 | | | | |
|---|--|------------------------------------|---|----------|---------|---------|----------|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | | | | | |
| 女性 80代 | 頻尿 尿失禁 (多発性脳梗塞) (変形性膝関節症) (変形性腰椎症) | 20mg (56日間) | 本剤服用開始 22 日目、塩酸インデロキサジン、塩酸モキシシリト投与開始。 ビコスルファートナトリウム投与終了。 投与 55 日目：血尿に気づく。 発現翌日：右鼻腔出血、歯肉出血、四肢体幹に斑状の皮下出血。血尿、 血便又は子宮出血。PLT:3000。血小板輸血施行。全薬剤の投 与を中止。 中止 1 日目：PLT:40,000。鼻出血、下血は止まるが血尿は持続。その後、 血小板輸血施行。 4 日目：PLT:32,000。血小板輸血施行。 7 日目：血尿(-)、尿潜血(-)。 19 日目：PLT:97,000。 24 日目：軽快。 | | | | |
| 併用薬：塩酸インデロキサジン、塩酸モキシシリト、ビコスルファートナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム | | | | | | | |
| 検査項目 | | 単位 | 投与前 | 投与 56 日目 | 中止 2 日目 | 中止 9 日目 | 中止 19 日目 |
| 白血球 | | /mm ³ | 5,600 | 3,600 | 2,700 | 4,000 | 6,300 |
| 赤血球 | | × 10 ⁴ /mm ³ | 371 | 295 | 242 | 318 | 314 |
| Hb | | g/dL | 11.9 | 9.2 | 7.7 | 10.2 | 10 |
| Ht | | % | 36.6 | 27.9 | 22.9 | 30.5 | 30.6 |
| PLT | | × 10 ⁴ /mm ³ | 14 | 0.3 | 8.5 | 8.1 | 9.7 |
| PT | | 秒 | | 12.6 | | | |

11.1.8 本剤では Stevens-Johnson 症候群、多形滲出性紅斑が報告されてい
る。

[皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)]

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 | | | |
|--|----------------|-----------------|--|--|--|--|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | | | | |
| 男性 80代 | 頻尿 (前立腺肥大症) | 10mg (2日間) | 本剤服用開始 2 日目、全身に痒みを伴う皮疹発現。 発現 3 日目：本剤の投与を中止。 中止翌日：全身発赤を伴う皮疹。38℃台の発熱を認め入院。入院後、グ リチルリチン製剤、ステロイド剤の投与を施行。 4 日目：皮疹、発熱は持続。口腔内の痛みを訴えるようになり、口腔 粘膜の発赤・びらんを認める。 5 日目：併用薬を投与中止。 6 日目：発熱軽減。皮疹も次第に軽快。 18 日目：症状は軽快。 | | | |
| 併用薬：セルニチンポーレンエキス、フラボキサート塩酸塩、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン | | | | | | |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と
初期症状(つづき)

11.1.9 心室性頻拍(Torsades de pointes : TdP)はQT延長(徐脈を伴う場合もある)に起因して頻拍に移行する場合が多いと言われている。QT延長の主な原因薬剤として抗不整脈薬、Ca拮抗剤(高血圧用剤)、精神神経用剤などがある。心室性頻拍は死に至る可能性もある不整脈である。

[QT延長、心室性頻拍]

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 |
|-----------|---------------|-----------------|---|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | |
| 男性 60代 | 不安定膀胱 | 20mg (約2ヵ月) | 本剤服用開始約2ヵ月後、朝食後から家人の呼びかけに対する反応が悪くなり循環器内科を受診。補液にて一時帰宅するが、夕方、突然転倒し再受診。ECG上、脈拍数：148/分、QT延長、心室性頻拍を認める。心エコー：心尖部を中心とした壁運動低下。ICU管理とし、リドカイン塩酸塩 i.v.(2日間)、プロプラノロール塩酸塩 i.v.(1日間)に改善せず、一時ペーシング施行(3日間)。 発現3日後：心室性頻拍は消失。 20日後：QT延長は軽快。 |

併用薬：エチゾラム、トリアゾラム

11.1.10 市販後において重篤な肝機能障害(臨床検査値異常を含む)の副作用が報告されている。本剤の使用成績調査においては、本剤投与開始4週以上8週未満の時期に一番多く発現している。

[肝機能障害]

| 患者 | | 1日投与量 (投与期間) | 経過及び処置 |
|-----------|----------------------------|-----------------|---|
| 性別 年齢 | 使用理由 (合併症) | | |
| 男性 70代 | 神経性頻尿 (前立腺疾患) (C型肝炎) | 20mg (30日間) | 投与開始21日目：口渇発現。症状軽く投与継続。 31日目：臨床検査で肝機能の悪化(AST：402、ALT：761、LDH：558)を認め、全薬剤を投与中止。 投与中止20日目：特に治療なく回復。 |

併用薬：タムスロシン塩酸塩、アリルエストレノール

| 検査項目 | 単位 | 投与2日目 | 発現時 | 中止20日目 |
|--------|-------|-------|-----|--------|
| AST | IU/L | 87 | 402 | 93 |
| ALT | IU/L | 125 | 761 | 133 |
| ALP | IU/L | 188 | 180 | 212 |
| LDH | IU/L | 379 | 558 | 386 |
| T. Bil | mg/dL | 0.9 | 0.7 | 0.8 |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| 頻度 分類 | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 頻度不明 |
|----------|-----------|-----------------------------|---|
| 消化器 | 口渇(12.8%) | 便秘、腹痛、嘔気・嘔吐、 食欲不振、下痢、口内炎 | 消化不良、舌炎 |
| 泌尿器 | | 排尿困難、残尿 | 尿意消失 |
| 精神神経系 | | めまい、頭痛、しびれ、眠 気 | 意識障害(見当識障害、一過 性健忘)、パーキンソン症状 (すくみ足、小刻み歩行等の 歩行障害、振戦等)、ジスキ ネジア |
| 循環器 | | 血圧上昇 | 動悸、徐脈、期外収縮、胸 部不快感 |
| 過敏症 | | そう痒、発疹、蕁麻疹 | |
| 眼 | | 調節障害、眼球乾燥 | |
| 肝臓 | | AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇 | |
| 腎臓 | | | BUN 上昇、クレアチニン上 昇 |
| 血液 | | 白血球減少 | |
| その他 | | 浮腫、脱力感、味覚異常 | 倦怠感、咽頭部痛、腰痛、 嘔声、痰のからみ |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 1, 2, 6~17, 23, 25)

1) 副作用発現頻度

承認時^{*1, 2, 6~13)}及び効能追加試験^{14~17)}における副作用発現状況を次に示した。

* : 国内第Ⅲ相試験

| | 承認時 ^{*1} | 効能追加試験 | | 合計 |
|--------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| | | 比較試験 | 高用量試験 | |
| 調査症例数 | 471 | 291 | 45 | 807 |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現件数(発現率: %) | | | |
| | 承認時 ^{*1} | 効能追加試験 | | 合計 |
| | | 比較試験 | 高用量試験 | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | | | | |
| そう痒(症) | 3(0.64) | | | 3(0.37) |
| 発疹 | 1(0.21) | 1(0.34) | | 2(0.25) |
| 蕁麻疹 | 1(0.21) | | | 1(0.12) |
| 中枢・末梢神経系障害 | | | | |
| めまい | 2(0.42) | | | 2(0.25) |
| 頭痛 | 2(0.42) | | | 2(0.25) |
| しびれ(感) | 1(0.21) | | | 1(0.12) |
| もうろうとする | 1(0.21) | | | 1(0.12) |
| 視覚障害 | | | | |
| 調節障害 | 1(0.21) | | | 1(0.12) |
| 霧視(感) | | 1(0.34) | 1(2.22) | 2(0.25) |
| 眼乾燥 | | 1(0.34) | | 1(0.12) |
| その他の特殊感覚障害 | | | | |
| 味覚異常 | | 1(0.34) | | 1(0.12) |
| 精神障害 | | | | |
| 眠気 | 3(0.64) | | | 3(0.37) |
| 幻覚 | 1(0.21) | | | 1(0.12) |
| せん妄 | 1(0.21) | | | 1(0.12) |
| 不眠傾向 | 1(0.21) | | | 1(0.12) |
| 消化管障害 | | | | |
| 口渇 | 35(7.43) | 57(19.59) | 11(24.44) | 103(12.8) |
| 便秘 | 6(1.27) | 18(6.19) | 7(15.56) | 31(3.84) |
| 腹痛 | 6(1.27) | | 1(2.22) | 7(0.87) |
| 嘔気 | 1(0.21) | 4(1.37) | | 5(0.62) |
| 下痢 | 2(0.42) | | | 2(0.25) |
| 食欲不振 | | 1(0.34) | | 1(0.12) |
| 嘔吐 | 1(0.21) | | | 1(0.12) |
| 腹部膨満 | | 1(0.34) | 1(2.22) | 2(0.25) |
| 口内炎 | | 1(0.34) | | 1(0.12) |
| 胃炎 | | 1(0.34) | | 1(0.12) |
| 肝臓・胆管系障害 | | | | |
| ALT 上昇 | 2(0.42) | 2(0.69) ^{*2} | 1(2.22) ^{*4} | 5(0.62) |
| AST 上昇 | 1(0.21) | 3(1.03) ^{*2} | | 4(0.50) |
| 肝機能異常 | | 1(0.34) | 1(2.22) | 2(0.25) |
| γ-GTP 上昇 | | 2(0.69) ^{*2} | 2(4.44) ^{*4} | 4(0.50) |
| 代謝・栄養障害 | | | | |
| Al-P 上昇 | | 2(0.69) ^{*2} | 3(6.67) ^{*4} | 5(0.62) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | | 1(0.34) | | 1(0.12) |
| 血中クレアチニン濃度増加 | | 1(0.34) | | 1(0.12) |
| 血管障害 | | | | |
| 血圧上昇 | | 2(0.69) | | 2(0.25) |
| 心拍数・心リズム障害 | | | | |
| 心房細動 | | 2(0.69) | | 2(0.25) |
| 心電図 QT 延長 | | 2(0.69) | | 2(0.25) |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常
 一覧 1, 2, 6~17, 23, 25)
 (つづき)

| | 承認時 ^{※1} | 効能追加試験 | | 合計 |
|------------|---------------------|-----------------------|---------|----------|
| | | 比較試験 | 高用量試験 | |
| 調査症例数 | 471 | 291 | 45 | 807 |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現件数(発現率：%) | | | |
| | 承認時 ^{※1} | 効能追加試験 | | 合計 |
| | | 比較試験 | 高用量試験 | |
| 赤血球障害 | | | | |
| 貧血 | | 1(0.34) | | 1(0.12) |
| 赤血球減少 | | 1(0.34) | | 1(0.12) |
| ヘモグロビン減少 | | 2(0.69) ^{※3} | | 2(0.25) |
| ヘマトクリット値減少 | | 2(0.69) ^{※3} | | 2(0.25) |
| 白血球・網内系障害 | | | | |
| 白血球減少(症) | 1(0.21) | 3(1.03) | 1(2.22) | 5(0.62) |
| 血小板・出血凝血障害 | | | | |
| 血小板減少 | | 1(0.34) | | 1(0.12) |
| 泌尿器系障害 | | | | |
| 排尿困難 | 20(4.25) | 2(0.69) | 1(2.22) | 23(2.85) |
| 残尿感 | | 1(0.34) | 2(4.44) | 3(0.37) |
| 尿閉 | 5(1.06) | | | 5(0.62) |
| 尿失禁 | 1(0.21) | | | 1(0.12) |
| 一般的全身障害 | | | | |
| 浮腫 | 1(0.21) | | | 1(0.12) |
| 脱力(感) | 2(0.42) | | | 2(0.25) |

※1：臨床検査値異常を副作用として取り扱った。

※2：比較試験における肝機能異常の1例については各々の臨床検査(ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇各1件)にも振りわけて副作用発現件数及び頻度を表示した。

※3：比較試験における貧血の1例については各々の臨床検査(ヘモグロビン減少及びヘマトクリット値減少各1件)にも振りわけて副作用発現件数及び頻度を表示した。

※4：高用量試験における肝機能異常の1例については各々の臨床検査(ALT上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇各1件)にも振りわけて副作用発現件数及び頻度を表示した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 1, 2, 6~17, 23, 25)
(つづき)

2) 副作用発現時期

① 使用成績調査²³⁾

総副作用件数 1096 件のうち、741 件(67.6%)が投与開始 4 週までに発現していた。

副作用発現時期(使用成績調査)(1)

| 項 目 | 副作用発現時期 | | | | | | | | | |
|----------|------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|----|
| | 1 週未満 | 2 週未満 | 4 週未満 | 8 週未満 | 12 週未満 | 16 週未満 | 24 週未満 | 48 週未満 | 48 週以上 | 不明 |
| 副作用発現件数 | 318 | 190 | 233 | 194 | 53 | 34 | 35 | 28 | 6 | 5 |
| 副作用の内訳 | 皮膚・皮膚付属器障害 | 9 | 2 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | 痒痒(症) | 3 | 1 | 4 | | | | 1 | 1 | |
| | 発疹 | 2 | 1 | 2 | 2 | | 1 | | | |
| | 蕁麻疹 | 3 | | | | 1 | | | | |
| | 肌荒れ | 1 | | | | | | | | |
| | 筋・骨格系障害 | 1 | | | | | | 1 | | |
| | 関節痛 | 1 | | | | | | 1 | | |
| | 中枢・末梢神経系障害 | 11 | 6 | 1 | 3 | | | | | |
| | めまい | 5 | 4 | | | | | | | |
| | 頭痛 | 2 | 1 | | 2 | | | | | |
| | しびれ(感) | 2 | 1 | | 1 | | | | | |
| | 構音障害 | | | 1 | | | | | | |
| | ふるえ | 1 | | | | | | | | |
| | 歩行障害 | 1 | | | | | | | | |
| | 自律神経系障害 | | 1 | 1 | | | | 1 | | |
| | 発汗 | | 1 | 1 | | | | 1 | | |
| | 視覚障害 | 2 | 1 | | 1 | 1 | | | 1 | |
| | 眼のチカチカ | | | | | 1 | | | | |
| | 羞明 | 2 | | | | | | | | |
| | 視力低下 | | 1 | | | | | | | |
| | 霧視(感) | | | | | | | | 1 | |
| | 緑内障 | | | | 1 | | | | | |
| | その他の特殊感覚障害 | 1 | 1 | | | 1 | | | | |
| | 味覚異常 | 1 | 1 | | | 1 | | | | |
| | 精神障害 | 7 | 1 | 2 | 2 | 1 | | | | |
| | 眠気 | 1 | 1 | 2 | | 1 | | | | |
| | 幻覚 | 2 | | | 1 | | | | | |
| せん妄 | 2 | | | 1 | | | | | | |
| もの忘れ | 1 | | | | | | | | | |
| 精神的不安定症状 | 1 | | | | | | | | | |
| 消化管障害 | 217 | 116 | 160 | 108 | 32 | 17 | 7 | 9 | 2 | 3 |
| 口渇 | 165 | 81 | 108 | 77 | 23 | 10 | 7 | 7 | 1 | 2 |
| 便秘 | 14 | 17 | 20 | 23 | 6 | 6 | | 1 | 1 | 1 |
| 腹痛 | 15 | 9 | 13 | 2 | 1 | | | | | |
| 嘔気 | 7 | 1 | 5 | 1 | 1 | | | | | |
| 消化不良 | 4 | 3 | 6 | | | | | | | |
| 下痢 | 5 | 1 | 3 | | | | | 1 | | |
| 嘔吐 | 2 | | 1 | | | | | | | |
| 食欲不振 | 1 | 2 | 2 | 3 | | 1 | | | | |
| 口内炎 | 1 | | | 2 | | | | | | |
| 腹部膨満 | 1 | | 2 | | 1 | | | | | |
| 胃腸障害 | 1 | 2 | | | | | | | | |
| ゲップ | 1 | | | | | | | | | |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常
 一覧 (1, 2, 6~17, 23, 25)
 (つづき)

副作用発現時期(使用成績調査)(2)

| 項 目 | | 副作用発現時期 | | | | | | | | |
|------------|------------|---------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 1週未満 | 2週未満 | 4週未満 | 8週未満 | 12週未満 | 16週未満 | 24週未満 | 48週未満 | 48週以上 |
| 副作用の内訳 | 肝臓・胆管系障害 | | 2 | 3 | 11 | 3 | 4 | 5 | 2 | |
| | ALT 上昇 | | | | 5 | 1 | | 1 | | |
| | AST 上昇 | | 1 | | 4 | 1 | 1 | 1 | | |
| | 肝機能異常 | | | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 2 | |
| | 肝障害 | | 1 | 1 | 1 | | | | | |
| | γ-GTP 上昇 | | | 1 | | | | | | |
| | 代謝・栄養障害 | | | 2 | 5 | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| | Al-P 上昇 | | | 1 | 2 | | | 1 | 1 | |
| | LDH 上昇 | | | 1 | 3 | 1 | 1 | | 1 | |
| | 高尿酸血症 | | | | | | 1 | | | |
| | 心拍数・心リズム障害 | 2 | 1 | 3 | 1 | 1 | | | | |
| | 動悸 | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | | |
| | 頻脈 | | | 1 | | | | | | |
| | 不整脈 | | | 1 | | 1 | | | | |
| | 呼吸器系障害 | 1 | | | | | | | | |
| | 咽喉頭症状 | 1 | | | | | | | | |
| | 赤血球障害 | | | | 2 | | | | 3 | |
| | 赤血球減少 | | | | 1 | | | | 1 | |
| | ヘモグロビン減少 | | | | 1 | | | | 1 | |
| | ヘマトクリット値減少 | | | | | | | | 1 | |
| | 白血球・網内系障害 | | | | 8 | 1 | | 1 | 1 | |
| | 白血球減少(症) | | | | 5 | | | | 1 | |
| | 好酸球増多(症) | | | | 1 | | | | | |
| | 白血球増多(症) | | | | 1 | | | | | |
| | 好塩基球増多(症) | | | | 1 | | | | | |
| | 白血球分画異常 | | | | | 1 | | 1 | | |
| 血小板・出血凝血障害 | 1 | | | | | | | | | |
| 鼻出血 | 1 | | | | | | | | | |
| 泌尿器系障害 | 61 | 57 | 53 | 51 | 10 | 9 | 17 | 7 | 4 | 2 |
| 排尿困難 | 46 | 37 | 34 | 25 | 5 | 6 | 9 | 3 | 2 | 1 |
| 尿閉 | 7 | 7 | 2 | 9 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 血中クレアチニン上昇 | 1 | 1 | | 1 | | | 1 | | | |
| BUN 上昇 | 1 | 2 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | | |
| 腎機能障害 | | | | 1 | | | | | | |
| 濃尿 | | | 1 | | | | | | | |
| 尿中 WBC 増加 | | | | | | | 1 | 1 | | |
| 残尿感 | 6 | 10 | 14 | 14 | 4 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 膀胱炎 | | | 1 | | | | | | | |
| 頻尿 | | | | | | | 1 | | | |
| 一般的全身障害 | 5 | 2 | 2 | | 1 | | 2 | 2 | | |
| 浮腫 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | |
| 倦怠(感) | 4 | 1 | | | | | 1 | 1 | | |
| 脱力(感) | | | | | | | 1 | 1 | | |
| 顔のほてり | | | 1 | | | | | | | |
| 疼痛 | | | | | 1 | | | | | |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 1, 2, 6~17, 23, 25)
(つづき)

② 長期使用に関する調査²⁵⁾

総副作用件数 100 件のうち、約半分(45%)が投与開始 4 週までに発現した。また、48 週以上に認められた副作用は口渇、便秘、AST 上昇、ALT 上昇及び浮腫であった。

副作用発現時期(長期使用に関する調査)

| 項 目 | 副 作 用 発 現 時 期 | | | | | | |
|----------------------------|---------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---|
| | 2 週 未 満 | 4 週 未 満 | 12 週 未 満 | 24 週 未 満 | 48 週 未 満 | 48 週 以 上 | |
| 副 作 用 発 現 件 数 | 27 | 18 | 25 | 15 | 9 | 6 | |
| 副 作 用 の 内 訳 | 皮膚・皮膚付属器障害 | 2 | | | | | |
| | 発疹 | 2 | | | | | |
| | 中枢・末梢神経系障害 | 2 | | | | 1 | |
| | めまい | 1 | | | | | |
| | 頭痛 | 1 | | | | | |
| | しびれ(感) | | | | | 1 | |
| | 消化管障害 | 17 | 14 | 12 | 7 | 2 | 3 |
| | 口 渇 | 9 | 11 | 7 | 3 | 1 | 2 |
| | 便 秘 | 2 | 1 | 4 | 2 | | 1 |
| | 腹 痛 | | 2 | | 1 | 1 | |
| | 嘔 気 | 2 | | 1 | | | |
| | 消化不良 | 1 | | | | | |
| | 下 痢 | 1 | | | 1 | | |
| | 嘔 吐 | 1 | | | | | |
| | 舌 炎 | 1 | | | | | |
| | 肝臓・胆管系障害 | | | 2 | 1 | | 2 |
| | AST 上昇 | | | 1 | 1 | | 1 |
| | ALT 上昇 | | | 1 | | | 1 |
| | 代謝・栄養障害 | | | 2 | 3 | | |
| | LDH 上昇 | | | 2 | 3 | | |
| 白血球・網内系障害 | | | | 1 | | | |
| 白血球減少(症) | | | | 1 | | | |
| 泌尿器系障害 | 6 | 3 | 8 | 3 | 6 | | |
| 排尿困難 | 4 | 2 | 3 | 1 | 4 | | |
| 残尿感 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | | |
| 尿 閉 | 1 | | 1 | 1 | 1 | | |
| BUN 上昇 | | | 1 | | | | |
| 一般的全身障害 | | 1 | 1 | | | 1 | |
| 浮 腫 | | | | | | 1 | |
| 倦怠(感) | | | 1 | | | | |
| 脱力(感) | | 1 | | | | | |

■基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度²³⁾

1) 背景別副作用発現頻度

使用成績調査²³⁾

背景別の副作用発現頻度を次に示した。有意な差が認められたのは、「年齢」、「合併症」、「併用薬剤」、「投与前肝機能」及び「投与前腎機能」であった。

合併症においては、前立腺肥大症 14.06% (36 例/256 例)、結石 21.05% (16 例/76 例)、尿道狭窄 35.29% (6 例/17 例)等の泌尿器科疾患で副作用発現率が高い傾向であった。

投与前肝機能「障害」では、11.76% (52 例/442 例)と、投与前肝機能「正常」、8.01% (441 例/5503 例)と比較して副作用発現率が高かった。投与前肝機能において、正常例(0.25%、14 例/5503 例)に比し、障害例(1.58%、7 例/442 例)で肝臓・胆管系障害の副作用発現率が高かった。

投与前腎機能「障害」では、12.50% (45 例/360 例)と、投与前腎機能「正常」、8.39% (485 例/5782 例)と比較して副作用発現率が高かった。投与前腎機能において、正常例(1.95%、113 例/5782 例)に比し障害例(5.28%、19 例/360 例)で泌尿器系障害の副作用発現率が高かった。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度²³⁾(つづき)

患者背景別副作用発現頻度(使用成績調査)

| 患者背景 | | 調査症例数 | 副作用発現症例数 | 副作用発現件数 | 副作用発現症例率(%) | χ ² 検定 |
|-----------|---------------|-------|----------|---------|-------------|-------------------|
| 性 | 男性 | 4834 | 454 | 507 | 9.39 | p=0.835 |
| | 女性 | 5533 | 512 | 589 | 9.25 | |
| 年齢 | ～15歳 | 58 | 4 | 4 | 6.90 | p=0.042 |
| | 16～64歳 | 3339 | 278 | 319 | 8.33 | |
| | 65歳以上 | 6970 | 684 | 773 | 9.81 | |
| 使用理由 | 神経因性膀胱 | 2904 | 239 | 276 | 8.23 | p=0.080 |
| | 神経性頻尿 | 2029 | 203 | 233 | 10.00 | |
| | 不安定膀胱 | 1967 | 208 | 234 | 10.57 | |
| | 慢性膀胱炎 | 1383 | 114 | 126 | 8.24 | |
| | 慢性前立腺炎 | 945 | 90 | 99 | 9.52 | |
| | その他 | 624 | 63 | 68 | 10.10 | |
| 1日最大投与量 | 5mg | 7 | 1 | 1 | 14.29 | p=0.097 |
| | 10mg | 2065 | 159 | 189 | 7.70 | |
| | 20mg | 7778 | 750 | 838 | 9.64 | |
| | 30mg | 149 | 19 | 23 | 12.75 | |
| | 40mg | 361 | 37 | 45 | 10.25 | |
| | 60mg | 6 | 0 | 0 | 0.00 | |
| | 80mg | 1 | 0 | 0 | 0.00 | |
| 総投与日数(累積) | 14日未満 | 10361 | 466 | 508 | 4.50 | |
| | 14日以上 28日未満 | 9792 | 215 | 233 | 2.20 | |
| | 28日以上 56日未満 | 8188 | 172 | 194 | 2.10 | |
| | 56日以上 84日未満 | 5368 | 47 | 53 | 0.88 | |
| | 84日以上 112日未満 | 3670 | 31 | 34 | 0.84 | |
| | 112日以上 168日未満 | 2559 | 29 | 35 | 1.13 | |
| | 168日以上 365日未満 | 1357 | 21 | 28 | 1.55 | |
| | 365日以上 | 255 | 6 | 6 | 2.35 | |
| 不明 | 6 | 5 | 5 | — | | |
| 重症度 | 軽症 | 4013 | 368 | 413 | 9.17 | p=0.135 |
| | 中等症 | 5766 | 529 | 605 | 9.17 | |
| | 重症 | 574 | 67 | 76 | 11.67 | |
| | 判定不能 | 14 | 2 | 2 | 14.29 | |
| 合併症 | 無 | 6824 | 592 | 648 | 8.68 | p=0.002 |
| | 有 | 3543 | 374 | 448 | 10.56 | |
| 併用薬 | 無 | 4237 | 358 | 394 | 8.45 | p=0.012 |
| | 有 | 6129 | 608 | 702 | 9.92 | |
| | 不明 | 1 | 0 | 0 | 0.00 | |
| アレルギー体質 | 無 | 10005 | 928 | 1047 | 9.28 | p=0.187 |
| | 有 | 167 | 21 | 30 | 12.57 | |
| | 不明 | 195 | 17 | 19 | 8.72 | |
| 投与前肝機能 | 正常 | 5503 | 441 | 492 | 8.01 | p=0.008 |
| | 障害 | 442 | 52 | 68 | 11.76 | |
| | 軽度 | 365 | 47 | 60 | 12.88 | |
| | 中等度 | 69 | 4 | 6 | 5.80 | |
| | 高度 | 8 | 1 | 2 | 12.50 | |
| | 不明 | 4422 | 473 | 536 | 10.70 | |
| 投与前腎機能 | 正常 | 5782 | 485 | 541 | 8.39 | p=0.009 |
| | 障害 | 360 | 45 | 57 | 12.50 | |
| | 軽度 | 306 | 37 | 47 | 12.09 | |
| | 中等度 | 47 | 7 | 9 | 14.89 | |
| | 高度 | 7 | 1 | 1 | 14.29 | |
| | 不明 | 4225 | 436 | 498 | 10.32 | |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度²³⁾
(つづき)

2) 1日投与量別副作用発現頻度

使用成績調査²³⁾

各副作用を発現時の1日投与量別に下表に示した。30mgでは口渇(8.78%)が高率であった。

1日投与量別副作用発現頻度(使用成績調査)(1)

| | | 10mg | 20mg | 30mg | 40mg |
|--------|----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| 例数* | | 2073 | 7773 | 148 | 359 |
| 副作用の内訳 | 痒痒(症) | | 9(0.12%) | | 1(0.28%) |
| | 発疹 | 2(0.10%) | 4(0.05%) | 1(0.68%) | 1(0.28%) |
| | 蕁麻疹 | 1(0.05%) | 2(0.03%) | | 1(0.28%) |
| | 肌荒れ | 1(0.05%) | | | |
| | 関節痛 | 1(0.05%) | 1(0.01%) | | |
| | めまい | 1(0.05%) | 8(0.10%) | | |
| | 頭痛 | 2(0.10%) | 2(0.03%) | | 1(0.28%) |
| | しびれ(感) | | 4(0.05%) | | |
| | 構音障害 | | 1(0.01%) | | |
| | ふるえ | | 1(0.01%) | | |
| | 歩行障害 | | 1(0.01%) | | |
| | 発汗 | | | 3(0.04%) | |
| | 羞明 | | | 2(0.03%) | |
| | 眼のチカチカ | 1(0.05%) | | | |
| | 視力低下 | | | 1(0.01%) | |
| | 霧視(感) | 1(0.05%) | | | |
| | 緑内障 | | | 1(0.01%) | |
| | 味覚異常 | | | 3(0.04%) | |
| | 眠気 | 2(0.10%) | 3(0.04%) | | |
| | 幻覚 | 1(0.05%) | 2(0.03%) | | |
| | せん妄 | 1(0.05%) | 2(0.03%) | | |
| | もの忘れ | | 1(0.01%) | | |
| | 精神的不安定症状 | | | | 1(0.68%) |
| | 口渇 | 77(3.71%) | 372(4.79%) | 13(8.78%) | 16(4.46%) |
| | 便秘 | 18(0.87%) | 62(0.80%) | 1(0.68%) | 5(1.39%) |
| | 腹痛 | 2(0.10%) | 37(0.48%) | 1(0.68%) | |
| 嘔気 | | 15(0.19%) | | | |
| 消化不良 | 2(0.10%) | 10(0.13%) | | 1(0.28%) | |
| 下痢 | 1(0.05%) | 9(0.12%) | | | |
| 嘔吐 | | 3(0.04%) | | | |
| 食欲不振 | 3(0.14%) | 6(0.08%) | | | |
| 口内炎 | | 3(0.04%) | | | |
| 腹部膨満 | 1(0.05%) | 3(0.04%) | | | |
| 胃腸障害 | | 3(0.04%) | | | |
| ゲップ | | 1(0.01%) | | | |

*：例数は「副作用あり」では副作用発現時投与量(複数ある場合にはそれぞれに加えた)で、「副作用なし」では1日最大投与量で分けた。

5mgでは便秘14.3%(1件/7例)、60mg(6例)と80mg(1例)では「副作用なし」。口渇3件、便秘2件、残尿感1件は発現時投与量不明のため表から除いた。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

■基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度²³⁾(つづき)

1日投与量別副作用発現頻度(使用成績調査)(2)

| | | 10mg | 20mg | 30mg | 40mg |
|-----------|------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| 例数* | | 2073 | 7773 | 148 | 359 |
| 副作用の内訳 | AST 上昇 | 1 (0.05%) | 7 (0.09%) | | |
| | ALT 上昇 | 1 (0.05%) | 6 (0.08%) | | |
| | 肝機能異常 | 4 (0.19%) | 6 (0.08%) | | 1 (0.28%) |
| | 肝障害 | | 2 (0.03%) | | 1 (0.28%) |
| | γ-GTP 上昇 | | 1 (0.01%) | | |
| | Al-P 上昇 | 2 (0.10%) | 3 (0.04%) | | |
| | LDH 上昇 | 4 (0.19%) | 3 (0.04%) | | |
| | 高尿酸血症 | | 1 (0.01%) | | |
| | 動悸 | 2 (0.10%) | 3 (0.04%) | | |
| | 頻脈 | 1 (0.05%) | | | |
| | 不整脈 | 1 (0.05%) | 1 (0.01%) | | |
| | 咽喉頭症状 | | 1 (0.01%) | | |
| | 赤血球減少 | | 1 (0.01%) | | 1 (0.28%) |
| | ヘモグロビン減少 | | 1 (0.01%) | | 1 (0.28%) |
| | ヘマトクリット値減少 | | | | 1 (0.28%) |
| | 白血球減少(症) | 3 (0.14%) | 3 (0.04%) | | |
| | 好酸球増多(症) | | 1 (0.01%) | | |
| | 白血球増多(症) | | 1 (0.01%) | | |
| | 好塩基球増多(症) | 1 (0.05%) | | | |
| | 白血球分画異常 | 1 (0.05%) | 1 (0.01%) | | |
| | 鼻出血 | | 1 (0.01%) | | |
| | 排尿困難 | 31 (1.50%) | 128 (1.65%) | 2 (1.35%) | 7 (1.95%) |
| | 尿閉 | 6 (0.29%) | 24 (0.31%) | | |
| | 血中クレアチニン上昇 | 2 (0.10%) | 1 (0.01%) | 1 (0.68%) | |
| | BUN 上昇 | 2 (0.10%) | 4 (0.05%) | 1 (0.68%) | 1 (0.28%) |
| | 腎機能障害 | | 1 (0.01%) | | |
| 膿尿 | 1 (0.05%) | | | | |
| 尿中 WBC 増加 | 1 (0.05%) | 1 (0.01%) | | | |
| 残尿感 | 12 (0.58%) | 38 (0.49%) | 1 (0.68%) | 3 (0.84%) | |
| 膀胱炎 | | 1 (0.01%) | | | |
| 頻尿 | | 1 (0.01%) | | | |
| 浮腫 | | 3 (0.04%) | | | |
| 倦怠(感) | 1 (0.05%) | 6 (0.08%) | | | |
| 脱力(感) | | 2 (0.03%) | | | |
| 疼痛 | | 1 (0.01%) | | | |
| 顔のほてり | 1 (0.05%) | | | | |

*：例数は副作用ありでは副作用発現時投与量(複数ある場合にはそれぞれに加えた)で、副作用なしでは1日最大投与量で分けた。

5mgでは便秘14.3%(1件/7例)、60mg(6例)と80mg(1例)では副作用なし。

口渇3件、便秘2件、残尿感1件は発現時投与量不明のため表から除いた。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

13. 過量投与

13.1 症状

せん妄、興奮、全身痙攣、歩行障害、言語障害、散瞳、麻痺性イレウス、尿閉、頻脈、血圧上昇、全身紅潮、肝機能障害等。

13.2 処置

胃洗浄し、次にアトロピン過量投与の場合と同様の処置を行う。例えば、ネオスチグミン(抗コリン症状に対して)、抗不安剤、補液等の対症療法を行う。

<解説>

いずれも本剤の誤飲による報告であるが、抗コリン作用に起因する症状が発現していることから、代表的な抗コリン剤であるアトロピンの記載を参考に設定した。以下に主な過量服用症例を挙げる。

| No | 性別 年齢 | 基礎疾患等 | 1 回 服用量 | 副 作 用 | 処 置 | 転 帰 |
|----|----------|----------------------------|----------------|---|--|----------|
| 1 | 男 80代 | 前立腺肥大 | 80mg | 言語障害、せん妄、歩行困難、バビンスキー反射陽性、瞳孔散大、尿閉 | カテーテル挿入、補液 | 誤飲5日目退院 |
| 2 | 女 80代 | 神経因性膀胱、脳梗塞後遺症、老人性痴呆、うつ病 | 140mg | 意識レベル低下、尿失禁、幻覚、幻視、嘔吐、発熱、LDH上昇、ALP上昇 | 補液 | 誤飲6日目回復 |
| 3 | 男 70代 | うっ血性心不全、心房細動、B型肝炎、高血圧症、胃潰瘍 | 140mg | 中毒性せん妄、幻覚、脱力、高CPK血症、LDH血症、一過性AST上昇、白血球増多 | クロルプロマジン塩酸塩、補液、フロセミド | 誤飲6日目回復 |
| 4 | 男 80代 | 前立腺肥大、膀胱腫瘍、尿路感染 | 2日間で 160mg | せん妄 | 補液、鎮静剤 | 誤飲6日目軽快 |
| 5 | 女 90代 | 脳梗塞後遺症、高血圧、慢性胃炎、神経因性膀胱 | 180mg | せん妄、全身痙攣 | 胃洗浄、ヒドロキシジン塩酸塩、ジアゼパム、ネオスチグミンメチル硫酸塩、フロセミド | 誤飲4日目回復 |
| 6 | 男 20代 | 抑うつ神経症 | 200mg (2日間) | 散瞳 | ネオスチグミンメチル硫酸塩 | 翌日軽快 |
| 7 | 男 60代 | 神経因性膀胱、脳血管性痴呆 | 210mg | 脱力、歩行障害、尿閉、興奮、発熱、CRP上昇 | カテーテル挿入、補液、ジアゼパム、クロルプロマジン塩酸塩、アミカシン硫酸塩 | 誤飲10日目回復 |
| 8 | 男 70代 | 多発脳梗塞、前立腺肥大症、高血圧症 | 700mg | 麻痺性イレウス、頻脈、血圧上昇、興奮状態、嗜眠、嘔吐、全身紅潮、AST上昇、ALT上昇 | 胃洗浄、酸素Mask、ジアゼパム、クロルプロマジン塩酸塩、補液、洗腸 | 誤飲21日目軽快 |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

〈細粒剤〉

主薬が包材に吸着する場合がありますので、再分包は避けること。

14.2 薬剤交付時の注意

〈細粒剤〉

14.2.1 苦味が残ることがあるので、水等で速やかに服用すること

〈錠剤〉

14.2.2 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>

14.1 細粒剤を再分包した場合、静電気(帯電)や吸湿による付着ではなく、主薬成分の包材への移行が考えられるので、再分包は避けること。

14.2.1 細粒剤は服用直後に苦みをほとんど感じることはないが、口内に残留すると徐々に苦味を感じてくるので、速やかに服用すること。

14.2.2 すべての PTP 包装製剤に共通の注意事項(日薬連申し合わせ事項)として記載している。

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⁶⁰⁾

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラット及びマウスに 2 年間経口投与したところ、雄ラットにおいて臨床用量の 122 倍(49mg/kg/日)投与群に腎腫瘍、雄マウスにおいて臨床用量の 447 倍(179mg/kg/日)投与群に肝腫瘍の発生率が対照群に比べ高いとの報告がある。

<解説>

IX-2.(4)「がん原性試験」の項参照

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(2) 安全性薬理試験

61~63)

VI. 「薬効薬理に関する項目」の項参照

1) 中枢神経系に及ぼす影響⁶¹⁾

マウス、ラットあるいはウサギにプロピペリン塩酸塩(以下プロピペリンと略)を 10、20、50 及び 100mg/kg 経口投与した結果、いずれの用量においても電撃・薬物痙攣、酢酸誘発疼痛反応及び正常体温への影響は認められなかった。

その他、50mg/kg 以上では自発運動量の軽度な増加、及びヘキソバルビタール睡眠時間の延長、協調運動の軽度抑制、オキシトレモリン誘発振戦の抑制、フィズスチグミン誘発低体温症の抑制、条件行動の反応率抑制及び自発脳波の徐波化が認められた。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響^{62, 63)}

① *in vivo*

プロピペリンは薬効用量を含む用量で、麻酔下イヌに静脈内投与した結果、血圧の下降、心拍数の増加後減少及び血流量の増加が認められた。一方、無麻酔イヌ経口投与ではアトロピンと同様な血圧の上昇及び心拍数の増加が認められた。さらに、無麻酔ラット静脈内投与では、プロパンテリンと同様な血圧の上昇及び一過性の心拍数の増加が認められた。

| 試験項目 | 使用動物 | 投与経路 | 投与量 (例数) | 結果 |
|----------------------------------|--------------------|------|-------------------------------|--|
| 1) 麻酔下の呼吸、 血圧、心拍数、 血流量、心電図 | イヌ (Beagle, 雄) | 静脈内 | 1, 2, 4, 8mg/kg (各投与量 6 例) | 2mg/kg から呼吸数増加、血圧下降、心拍数増加後減少、血流量増加 心電図には影響なし |
| 2) 無麻酔下の 血圧、心拍数 | イヌ (Beagle, 雄) | 経口 | 5, 10, 20mg/kg (各投与量 5 例) | 5mg/kg では影響なし 10mg/kg から血圧上昇、 心拍数増加 10mg/kg から嘔吐を示す例あり |
| | ラット (Wistar, 雄) | 静脈内 | 1, 2, 4mg/kg (各投与量 5 例) | 1mg/kg ではわずかな血圧上昇 2mg/kg では血圧上昇、 一過性の心拍数増加 4mg/kg では血圧上昇、 一過性の心拍数増加と その後の減少 |

② *in vitro*

プロピペリンはウサギ心臓標本の冠灌流液量の増加 (10^{-4} M)、モルモット心房標本の心収縮力低下及び心拍数減少 (10^{-5} M)、ウサギ耳介血管の拡張 (10^{-2} M) が認められた。

その他、ウサギ大動脈標本の KCl 収縮抑制 (10^{-5} M)、及びモルモット気管筋標本のヒスタミン収縮抑制 (10^{-5} M) もみられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 安全性薬理試験 61~63) (つづき)

3) 消化器系に及ぼす影響⁶²⁾

① *in vivo*

プロピペリンを 10、20、50 及び 100mg/kg 投与した結果、20 mg/kg 以上のラット十二指腸内投与で胃液分泌抑制が、また、50mg/kg 以上のマウスの経口投与で小腸輸送能の抑制が認められた。

② *in vitro*

モルモット回腸標本におけるヒスタミン、セロトニン及び塩化バリウム収縮の抑制 ($10^{-5}M$)、並びにウサギ十二指腸標本による自動運動の抑制 ($10^{-5}M$) が認められた。

4) 泌尿・生殖器系に及ぼす影響⁶²⁾

① *in vivo*

ラットにプロピペリンを 10、20、50 及び 100mg/kg 経口投与した結果、20mg/kg 以上で尿量増加、50mg/kg 以上で尿中電解質排泄量の増加がみられた。

② *in vitro*

モルモット輸精管標本においてノルアドレナリン収縮の抑制 ($10^{-4}M$)、ラット子宮標本において自動運動の抑制 ($10^{-5}M$) が認められた。

5) その他の作用⁶²⁾

プロピペリンを 1、2、4 及び 8mg/kg 静脈内投与した結果、ネコ上顎交感神経節の節前線維刺激による瞬膜収縮、及びラット坐骨神経刺激による腓腹筋収縮への影響は認められなかった。

一方、10、20、50 及び 100mg/kg をラットに経口投与した結果、50mg/kg 以上より血糖値の軽度低下が認められ、また 0.01、0.05、及び 0.1%液をモルモットに点眼したところ、0.05%より角膜反射の消失が認められた。

(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⁶⁴⁾1) プロピペリン塩酸塩(以下プロピペリンと略)のLD₅₀(mg/kg)

| 使用動物 | 投与経路 | 性 | LD ₅₀ | 一般状態の観察 |
|---------------|------|---|------------------|---|
| ICR マウス | p.o. | 雄 | 410 (359~458) | 各投与経路に共通して、死亡は投与後1日以内に発現し、間代性痙攣、呼吸緩徐あるいは困難、自発運動の減少、失調性歩行あるいは血尿などの中毒症状がみられた。生存例は投与部皮下硬結、痂皮(s.c.)を除いて投与6時間後までに回復。 |
| | | 雌 | 323 (274~367) | |
| | s.c. | 雄 | 223 (167~270) | |
| | | 雌 | 283 (250~313) | |
| | i.v. | 雄 | 36 [#] | |
| | | 雌 | 36 (34~38) | |
| Wistar ラット | p.o. | 雄 | 1000 (807~1173) | 各投与経路に共通して、死亡は投与後6日以内に発現し、マウスと同様の中毒症状に加え散瞳がみられるとともに、p.o.では一過性の流涎、脱力、削瘦が、s.c.、i.v.では一過性の鳴声がみられた。生存例は投与部皮下の硬結、痂皮(s.c.)を除いて投与7日後までに回復。 |
| | | 雌 | 1092 (899~1306) | |
| | s.c. | 雄 | 1632 (1529~1744) | |
| | | 雌 | 1411 (1236~1539) | |
| | i.v. | 雄 | 22 (20~23) | |
| | | 雌 | 25 (23~27) | |
| ビーグル 犬 | p.o. | 雄 | 987~1137* | 雌雄に共通して死亡は投与後21時間以内に発現し、嘔吐、散瞳、あえぎ呼吸、振戦、強直性あるいは間代性痙攣などの中毒症状がみられた。生存例では、散瞳を除いて投与20時間後までに回復。 |
| | | 雌 | 865~894* | |

(): 95%信頼限界、#: 信頼限界算出不能、*: 概算致死量

① マウスにおける単回投与毒性試験

毒性は静脈内投与で最も強く、経口及び皮下投与では顕著な差はみられなかった。死因としては呼吸障害が考えられた。

② ラットにおける単回投与毒性試験

毒性は静脈内投与で最も強く、次いで経口、皮下の順であった。死因としてはマウスと同様、呼吸障害が示唆され、経口投与の少数例では全身衰弱が考えられた。

③ イヌにおける単回投与毒性試験

経口投与による概算致死量はラット経口投与と同様の値を示した。死因としてはマウス、ラットと同様、呼吸障害が考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(1) 単回投与
毒性試験⁶⁴⁾ (つづき)

2) 代謝物の LD₅₀ (mg/kg)

| 代謝物 | 使用動物 | 投与経路 | 性 | LD ₅₀ | 一般状態の観察 |
|-------------|------------|------|---|------------------------|---|
| M-1 | ICR マウス | i.v. | 雄 | 69.7 (58.7~83.5) | 雌雄に共通して、死亡はほとんど投与後 5 分以内に発現し、間代性痙攣、呼吸困難、血尿などの中毒症状がみられた。生存例は投与翌日までに回復。 |
| | | | 雌 | 120.5 (101.0~143.4) | |
| M-2 | ICR マウス | i.v. | 雄 | >100 | 雌雄とも手技的最大の量の投与において、死亡例、中毒症状の発現はなかった。 |
| | | | 雌 | >100 | |
| M-3 ・Na | ICR マウス | i.v. | 雄 | 859 (741~995) | 雌雄に共通して、死亡はほとんど投与後 5 分以内に発現し、間代性痙攣、呼吸困難、血尿などの中毒症状がみられた。生存例は投与 6 時間後までに回復。 |
| | | | 雌 | 859 (726~1015) | |
| M-7 ・HCl | ICR マウス | p.o. | 雄 | 458 (384~567) | 雌雄に共通して、死亡は投与後 4 日以内に発現し、間代性痙攣、自発運動の減少、呼吸促進などの中毒症状がみられた。生存例は投与翌日までに回復。 |
| | | | 雌 | 647 (480~846) | |

() : 95%信頼限界

(2) 反復投与
毒性試験^{65~68)}

雌雄の Wistar ラット及びビーグル犬を用い、プロピペリンの反復投与毒性試験を実施した。

1) ラット経口投与による 13 週間反復投与毒性試験⁶⁵⁾

(2、10、50、150mg/kg/day、13 週間投与、5 週間回復試験)

10mg/kg 以上の雄及び 50mg/kg 以上の雌では腎近位尿細管の上皮内に好酸性の核内封入物がみられたが、組織学的に腎障害性を示唆する変化はみられなかった。

雄の 50mg/kg 及び雌の 150mg/kg 以上では肝の重量及び重量比の増加がみられ、肝細胞肥大、脂肪変性及び滑面小胞体の増生を認めた。また血中脂質系の減少がみられ、肝の逸脱酵素活性の上昇を認めた。

回復試験では上記諸変化の回復ないし回復傾向がみられた。

以上の結果から、無影響量は雄では 2mg/kg、雌では 10mg/kg、確実中毒量は雄では 50mg/kg、雌では 150mg/kg と推定された。

2) ラット経口投与による 52 週間反復投与毒性試験⁶⁶⁾

(0.5、5、50mg/kg/day、52 週間投与、5 週間回復試験)

50mg/kg で散瞳、流涎、体重増加抑制、尿素窒素増加、血中脂質の減少、肝重量増加等が認められ、組織学的には腎の近位尿細管上皮に細胞質内及び核内好酸性封入物が、肝に脂肪沈着、滑面小胞体の増生等が認められた。

なお回復試験では上記諸症状の回復性が確認された。

以上の結果から、無影響量は雌雄とも 5mg/kg と推定された。

(2) 反復投与
毒性試験^{65~68)}
(つづき)3) イヌ経口投与による 13 週間反復投与毒性試験⁶⁷⁾

(1、3、9、27mg/kg/day、13 週間投与、5 週間回復試験)

3mg/kg 以上の雌雄に肝細胞肥大がみられ、9mg/kg 以上の雌雄では散瞳、血中脂質の減少と肝細胞の脂肪変性がみられた。27mg/kg では上記変化が著明であり、また血中脂質の減少と肝逸脱酵素活性の上昇及び肝細胞内ミエリン様封入物並びに滑面小胞体の増生を認めた。

回復試験では上記諸変化の回復ないし回復傾向がみられた。

以上の結果から、無影響量は 1mg/kg、確実中毒量は 9mg/kg と雌雄とも推定された。

4) イヌ経口投与による 52 週間反復投与毒性試験⁶⁸⁾

(0.3、1、3、9mg/kg/day、52 週間投与、5 週間回復試験)

1mg/kg 以上で嘔吐、3mg/kg 以上で肝重量比増加、9mg/kg で血中脂質の減少、肝重量増加、 γ -GTP 活性上昇等が認められた。組織学的には肝に 1mg/kg 以上で滑面小胞体の増生、3mg/kg 以上で肝細胞の肥大と肝細胞内ミエリン様封入物等が認められた。

なお、回復試験では、上記諸変化の回復性が確認された。

以上の結果から、無影響量は雌雄とも 0.3mg/kg と推定された。

(3) 遺伝毒性試験⁶⁹⁾

下表の条件でプロピペリンの遺伝毒性試験を実施した。

〔方法〕

| | 復帰変異試験 | 染色体異常試験 | 小核試験 |
|-----|--|---|--------------------------------------|
| 試験系 | サルモネラ菌：TA100、TA98、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA | チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞 (CHL) | BDF ₁ 系雄マウス ^{c)} |
| 用量 | 5、10、25、50、100、250、500 μ g/plate | 直接法 ^{a)} ： 5、10、20、40 μ M 代謝活性化法 ^{b)} ： 62.5、125、250、500 μ M | 50、100、200mg/kg |
| 方法 | 代謝活性化法を併用し、プレインキュベーション法に従った | 代謝活性化法を併用した石館 (1983) の方法に従った | 単回経口投与 24 時間後に標本作製した |

a) : 24、48 時間処理、b) : 6 時間処理、c) : 6 例/群

〔結果〕

復帰変異試験、染色体異常試験及び小核試験のいずれにおいても陰性であり、遺伝毒性はないと考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験⁶⁰⁾

下表の条件でプロピペリンのがん原性試験を実施した。

[方法]

| | | |
|------------------|---|---|
| 使用動物 (一群の動物数) | B6C3F ₁ マウス (雌雄各 50 例) | F344 ラット (雌雄各 50 例) |
| 投与方法 | 混餌投与 | 混餌投与 |
| 薬剤混餌濃度 | 0、100、300、1000ppm | 0、100、300、1000ppm |
| 投与期間 | 104 週間 | 104 週間 |
| 観察及び 検査項目 | 一般状態、体重、飼料摂取量、 薬物摂取量、血液学的検査、 臓器重量及び重量比、病理学的 検査(剖検、組織学的検査を 含む) | 一般状態、体重、飼料摂取量、 薬物摂取量、血液学的検査、 臓器重量及び重量比、病理学的 検査(剖検、組織学的検査を 含む) |

[結果]

① マウスがん原性試験(0、100、300、1000ppm 混餌投与)

雄の全群、雌の 300ppm 以上に体重の増加抑制がみられ、雄の 1000ppm では顕著であった。腫瘍病変として、1000ppm (臨床用量の 447 倍)の雄に肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率増加が認められた。しかし雌に上記腫瘍病変の発生率増加はみられなかった。なお、前癌病変である過形成性病巣についても同様であった。

注)肝細胞腺腫及び肝細胞癌は B6C3F₁ マウスに好発することが報告されている。

② ラットがん原性試験(0、100、300、1000ppm 混餌投与)

300ppm 以上の雌雄に体重の増加抑制がみられ、1000ppm では顕著であった。腫瘍病変として、雄の 1000ppm (臨床用量の 122 倍)に腎盂乳頭腫の発生率増加が認められた。また雄の 1000ppm 及び雌の 100ppm 以上に膀胱の乳頭腫がやや多くみられたが、対照群との有意差はなかった。

以上のように雄マウスにおいて臨床用量の 447 倍(179mg/kg/日)投与群に肝腫瘍、雄ラットにおいて臨床用量の 122 倍(49mg/kg/日)投与群に腎盂乳頭腫の発生率が対照群に比べ高かった。

(5) 生殖発生 毒性試験^{70~73)}

下記の条件でプロピペリンの生殖発生毒性試験を実施した。

[方法]

| 試 験 | 妊娠前及び 妊娠初期投与試験 | 器官形成期投与試験 | | 周産期及び 授乳期投与試験 |
|---------------|--|--|--|--|
| | 使用動物 | SD ラット | SD ラット | NZW ウサギ |
| 投与量 (経口投与) | 2、10、50mg/kg | 2、10、50mg/kg | 2、4、12、 60mg/kg | 2、10、50mg/kg |
| 投与期間 | 雄：交配開始前 63 日 より交配終了まで 雌：交配開始前 14 日 より妊娠 7 日まで | 雌：妊娠 7 日よ り 17 日まで | 雌：妊娠 6 日よ り 18 日まで | 雌：妊娠 17 日よ り分娩後 21 日ま で |
| 観 察 | 雌雄：F ₀ 胎児：F ₁ | 母動物：F ₀ 胎 児：F ₁ 、F ₂ 出生児：F ₁ | 母動物：F ₀ 胎 児：F ₁ | 母動物：F ₀ 出生児：F ₁ 、F ₂ |

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生
毒性試験^{70~73)}
(つづき)

[結果]

- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット:2、10、50mg/kg/day、経口投与)⁷⁰⁾
親動物に 10mg/kg 以上で流涎、50mg/kg で散瞳、体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加等が認められたが、生殖能力への影響は認められなかった。また、胎児では 50mg/kg で着床数の減少がみられたが、母動物への影響がわずかである 10mg/kg 以下では、胚、胎児に対する影響は認められなかった。
- 2) 器官形成期投与試験(ラット:2、10、50mg/kg/day、経口投与、ウサギ:2、4、12、60mg/kg/day、経口投与)^{71, 72)}
ラットでは母動物に 10mg/kg 以上で体重増加抑制、摂餌量減少、50mg/kg で散瞳、流涎、摂水量増加等が認められ、胎児では 50mg/kg で体重減少が認められたが、胎児致死作用、催奇形作用は認められなかった。
一方、ウサギでは母動物に 60mg/kg で散瞳、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少等が認められたのみで胚致死作用、催奇形作用は認められなかった。
- 3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット:2、10、50mg/kg/day、経口投与)⁷³⁾
母動物に 50mg/kg で散瞳、流涎、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少等が認められた。出生児では 50mg/kg で体重増加抑制、生存率減少、死産児数増加等が認められた。

(6) 局所刺激性試験

プロピペリンは 0.1%以下の溶液ではウサギ眼粘膜に対する刺激性は認められず、5%溶液では非常に強い刺激性と腐食性を示した。

(7) その他の特殊毒性
60, 74)

1) 抗原性試験⁷⁴⁾

下記の条件でプロピペリンの抗原性試験を実施した。

[方法]

| | マウス抗原性試験 | モルモット抗原性試験 |
|--------|--|---|
| 動物 | BALB/c、C3H/He 系 雄マウス | Hartley 系 雄モルモット |
| 感作 | 7日ごとに3回、腹腔内投与 | 7日ごとに3回、皮内投与 |
| 投与量 | 1、10mg/kg | |
| たん白結合物 | 感作用：プロピペリン-卵白アルブミン(OVA) 惹起用：プロピペリン-ヒト血清アルブミン(HSA) | |
| 免疫増強剤 | Freund's complete adjuvant (FCA) 又は 水酸化アルミニウムゲル(Alum) | |
| 試験項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・異種(ラット)受動的皮膚アナフィラキシー(PCA)反応 | <ul style="list-style-type: none"> ・同種受動的皮膚アナフィラキシー(PCA)反応 ・能動的全身性アナフィラキシー(ASA)反応 ・能動的皮膚アナフィラキシー(ACA)反応 ・Schultz-Dale 反応 ・間接赤血球凝集(PHA)反応 |

[結果]

すべての試験でプロピペリン単独感作群及びアジュバント増強感作群とも抗体産性はみられず、抗原性はないと考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性
60, 74) (つづき)

2) 肝及び泌尿器系発癌に対するプロモーション作用⁶⁰⁾

遺伝毒性試験の成績より、プロピペリンの一次発癌作用のリスクは極めて低いことが示唆されている。そこで、がん原性試験にみられた大量投与時の、肝及び泌尿器系発癌に対するプロモーション作用を検討した。

①肝発癌中期検索試験

下表の条件でプロピペリンの肝発癌中期検索試験を実施した。

[方法]

| | | | | | | |
|------------------|--|----------------------|-----------------|-----|-------------|-----------------|
| 使用動物 (一群の動物数) | F344 ラット (雄各 20 例) | | | | | |
| イニシエーション 処置 | N-nitrosodiethylamine (DEN) 200mg/kg 1回 腹腔内投与 | | | なし | | |
| 群構成* | 対照群 | プロピペ リン群 | S.PB (陽性対照)群 | 対照群 | プロピペ リン群 | S.PB (陽性対照)群 |
| 薬剤混餌濃度 (ppm) | 0 | 100、 300、 1000 | 500 | 0 | 1000 | 500 |
| 投与方法 | 混餌投与 | | | | | |
| 投与期間 | イニシエーション処置終了2週後より6週間 | | | | | |

* : 全動物は試験3週目に2/3肝部分切除術を施行

S.PB : Sodium Phenobarbital

[結果]

体重増加抑制のみられた300ppm以上の投与群で、胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巢の発生が有意に増加し、1000ppm投与群では Sodium phenobarbital 500ppm投与群と同程度であった。この成績よりマウス肝の自然発生腫瘍に対するプロモーター作用が示唆された。

②泌尿器系発癌に対するプロモーション作用の検討試験⁶⁰⁾

下表の条件でプロピペリンの泌尿器系発癌に対するプロモーション作用の検討試験を実施した。

[方法]

| | | | | | | |
|------------------|--|----------------------|-----------------------|-----|-------------|-----------------------|
| 使用動物 (一群の動物数) | F344 ラット (雄各 20 例) | | | | | |
| イニシエーション 処置 | 0.05% N-Butyl- N-(4-hydroxy-butyl) nitrosamine (BBN) を飲料水に 溶解し4週間投与 | | | なし | | |
| 群構成 | 対照群 | プロピペ リン群 | Phenacetin (陽性対照)群 | 対照群 | プロピペ リン群 | Phenacetin (陽性対照)群 |
| 薬剤混餌濃度 (ppm) | 0 | 100、 300、 1000 | 25000 | 0 | 1000 | 25000 |
| 投与方法 | 混餌投与 | | | | | |
| 投与期間 | イニシエーション処置終了後より32週間 | | | | | |

[結果]

プロピペリンは発癌促進効果を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--|---|
| 1. 規制区分 | 製 剤：規制区分なし 有効成分：劇薬 |
| 2. 有効期間 | バップフォー錠 10、20 PTP 包装 3 年 バラ包装 3 年 バップフォー細粒 2% 3 年 |
| 3. 包装状態での貯法 | バップフォー錠 10、20 バップフォー細粒 2% 室温保存 |
| 4. 取扱い上の注意 | 設定されていない 細粒剤では、主薬が包材に吸着する場合がありますので、再分包は避けること。 |
| 5. 患者向け資材 | 患者向け医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり |
| 6. 同一成分・同効薬 | 同一成分薬：なし 同 効 薬：プラダロン錠 200mg/顆粒 20%、ポラキス錠 1/錠 2/錠 3、 ベシケア錠 2.5mg/錠 5mg/OD 錠 2.5mg/OD 錠 5mg、デト ルシトールカプセル 2mg/カプセル 4mg、ウリトス錠 0.1mg/ OD 錠 0.1mg、ステーブラ錠 0.1mg/OD 錠 0.1mg、ネオキシテ ープ 73.5mg |
| 7. 国際誕生年月日 | 1981 年 10 月 1 日(ドイツ民主共和国) |
| 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 | 承認年月日：バップフォー錠 10 : 1993 年 4 月 2 日 バップフォー錠 20 : 1993 年 4 月 2 日 バップフォー細粒 2% : 2006 年 2 月 10 日 承認番号：バップフォー錠 10 : 20500AMZ00143000 バップフォー錠 20 : 20500AMZ00142000 バップフォー細粒 2% : 21800AMZ10046000 薬価基準収載年月日： バップフォー錠 10、20 : 1993 年 5 月 28 日 バップフォー細粒 2% : 2006 年 7 月 7 日 販売開始年月日： バップフォー錠 10、20 : 1993 年 5 月 28 日 バップフォー細粒 2% : 2006 年 7 月 19 日 |

X. 管理的事項に関する項目

| 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 | <p>効能又は効果追加、用法及び用量変更の年月日：2009年12月18日</p> <p>内容：</p> <p>①「効能又は効果」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」を追加。</p> <p>②「用法及び用量」中の「1日最高投与量は40mgまでとする。」を「効果不十分の場合は、20mgを1日2回まで増量できる。」に変更。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|---------------------|-----------------------|----------------------|---------------|----------------------|-----------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|--------------|--------------|-----------|-----------|------------|--------------|--------------|-----------|-----------|
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | <p>再審査結果公表年月日：2003年3月26日</p> <p>内容：承認事項の変更なし</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11. 再審査期間 | 6年(1993年4月2日～1999年4月1日)(終了) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13. 各種コード | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品コード (YJコード)</th> <th style="width: 15%;">HOT(9桁) 番号</th> <th style="width: 30%;">レセプト電算処理 システム用コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バップフォー錠10</td> <td>2590007F1021</td> <td>2590007F1021</td> <td>105680801</td> <td>612590051</td> </tr> <tr> <td>バップフォー錠20</td> <td>2590007F2028</td> <td>2590007F2028</td> <td>105681501</td> <td>612590052</td> </tr> <tr> <td>バップフォー細粒2%</td> <td>2590007C1025</td> <td>2590007C1025</td> <td>117318501</td> <td>620004020</td> </tr> </tbody> </table> | 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 | バップフォー錠10 | 2590007F1021 | 2590007F1021 | 105680801 | 612590051 | バップフォー錠20 | 2590007F2028 | 2590007F2028 | 105681501 | 612590052 | バップフォー細粒2% | 2590007C1025 | 2590007C1025 | 117318501 | 620004020 |
| 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バップフォー錠10 | 2590007F1021 | 2590007F1021 | 105680801 | 612590051 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バップフォー錠20 | 2590007F2028 | 2590007F2028 | 105681501 | 612590052 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バップフォー細粒2% | 2590007C1025 | 2590007C1025 | 117318501 | 620004020 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14. 保険給付上の注意 | 該当しない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 高安久雄 他：医学のあゆみ, **153**(8), 459-471(1990)
- 2) 高安久雄 他：西日本泌尿器科, **52**(2), 248-258(1990)
- 3) 高安久雄 他：診療と新薬, **27**(1), 75-83(1990)
- 4) 高安久雄 他：臨床医薬, **6**(4), 745-760(1990)
- 5) 高安久雄 他：臨床医薬, **6**(4), 761-776(1990)
- 6) 岩坪暎二 他：西日本泌尿器科, **52**(2), 233-240(1990)
- 7) 阿曾佳郎 他：泌尿器外科, **3**(5), 671-675(1990)
- 8) 大森弘之 他：西日本泌尿器科, **52**(2), 241-247(1990)
- 9) 高木隆治 他：泌尿器外科, **3**(3), 321-327(1990)
- 10) 渡邊 決 他：新薬と臨牀, **39**(4), 699-706(1990)
- 11) 小島弘敬 他：新薬と臨牀, **39**(6), 1153-1159(1990)
- 12) 横山 修 他：泌尿器科紀要, **36**(4), 517-523(1990)
- 13) 大友英一 他：薬理と治療, **18**(4), 1731-1740(1990)
- 14) 後藤百万：社内資料, 研究報告書 No.338(2009)
- 15) M. Gotoh, et al. : *Int. J. Urol.*, **18**(5), 365-373(2011)
(PMID : 21332825)
- 16) 後藤百万：社内資料, 研究報告書 No.339(2009)
- 17) 横山 修 他：泌尿器外科, **24**(6), 1023-1030(2011)
- 18) 花岡一雄 他：社内資料, 研究報告書 No.60(1993)
- 19) 釘宮豊城 他：臨床薬理, **21**(3), 555-565(1990)
- 20) 花岡一雄 他：臨床薬理, **21**(3), 567-578(1990)
- 21) 花岡一雄 他：社内資料, 研究報告書 No.200(1990)
- 22) 森 敏 他：日本老年医学会雑誌, **36**(7), 489-494(1999)
- 23) 伊藤国夫 他：薬理と治療, **30**(12), 1023-1036(2002)
- 24) 帆足英一 他：小児科臨床, **51**(5), 1039-1045(1998)
- 25) 伊藤国夫 他：薬理と治療, **30**(1), 37-47(2002)
- 26) 斉藤 博 他：泌尿器外科, **12**(4), 525-536(1999)
- 27) 小磯謙吉 他：社内資料, 研究報告書 No.119(1997)
- 28) 朴 英哲 他：排尿障害プラクティス **6**(3), 217-226(1998)
- 29) 金子 茂：社内資料, 研究報告書 No.231(1989)
- 30) 金子 茂 他：日本薬理学雑誌, **113**(3), 145-156(1999)
- 31) 春野明弘 他：日本薬理学雑誌, **94**(2), 145-150(1989)
- 32) 金子 茂 他：日本薬理学雑誌, **94**(2), 151-157(1989)
- 33) 吉村祐志：社内資料, 研究報告書 No.202(1989)
- 34) Y. Wada, et al. : *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **330**(1), 76-89(1995)
(PMID : 8849312)
- 35) M.Yono, et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, **368**(2-3), 223-230(1999)
(PMID : 10193658)
- 36) 磯貝光孝 他：社内資料, 研究報告書 No.213(1990)

1. 引用文献(つづき)
- 37) 長尾光啓 他：日本薬理学雑誌, **113**(3), 157-166(1999)
- 38) T. Oki, et al. : Biol. Pharm. Bull., **24**(5), 491-495(2001)
(PMID : 11379767)
- 39) H. Tokuno, et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **348**(6), 659-662(1993) (PMID : 8133908)
- 40) 金子 茂 他：日本薬理学雑誌, **93**(2), 55-60(1989)
- 41) 野村鳴夫 他：日本薬理学雑誌, **94**(3), 173-180(1989)
- 42) 金子 茂 他：日本薬理学雑誌, **95**(2), 55-61(1990)
- 43) 土田正義 他：泌尿器科紀要, **36**(8), 915-919(1990)
- 44) 長尾光啓 他：社内資料, 研究報告書 No.58(1993)
- 45) T. Oka, et al. : Jpn. J. Pharmacol., **87**(1), 27-33(2001)
(PMID : 11676195)
- 46) 丁 宗鉄 他：薬理と治療, **34**(7), 869-875(2006)
- 47) 西村貴子 他：薬理と治療, **34**(7), 859-867(2006)
- 48) 山本佳男 他：薬物動態, **4**(5), 537-551(1989)
- 49) 宇田和彦 他：薬物動態, **4**(5), 581-593(1989)
- 50) Y. Yamamoto, et al. : 薬物動態, **10**(2), 205-210(1995)
- 51) 津田益広 他：薬物動態, **6**(1), 3-20(1991)
- 52) 山本佳男 他：薬物動態, **4**(5), 553-561(1989)
- 53) 久世治朗 他：社内資料, 研究報告書 No.198(2002)
- 54) 吉田健一郎 他：社内資料, 研究報告書 No.217(2003)
- 55) 飯田理文 他：社内資料, 研究報告書 No.178(2001)
- 56) K.-O.Haustein, et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., **13**(2), 81-90 (1988) (PMID : 3208795)
- 57) 杉山 有：臨床神経学, **37**(10), 873-875(1997)
- 58) 井上尚英 他：神経内科, **48**, 503(1998)
- 59) 有馬 隆 他：社内資料, 研究報告書 No.117(1997)
- 60) 井上博之 他：社内資料, 研究報告書 No.57(1993)
- 61) 砥出勝雄 他：応用薬理, **37**(5), 457-467(1989)
- 62) 春野明弘 他：応用薬理, **37**(5), 447-456(1989)
- 63) 三好和久 他：社内資料, 研究報告書 No.61(1993)
- 64) 山下和正 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 1-11(1989)
(PMID : 2607550)
- 65) 中野茂樹 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 13-59(1989)
(PMID : 2607552)
- 66) 山下和正 他：J. Toxicol. Sci., **15**(2), 107-144(1990)
(PMID : 2395180)
- 67) 山下和正 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 61-109(1989)
(PMID : 2607557)

- | | |
|--------------|---|
| 1. 引用文献(つづき) | 68) 香田 繁 他 : J. Toxicol. Sci., 14 (Suppl. II), 111-160(1989) (PMID : 2607551) 69) A. Ohuchida, et al. : J. Toxicol. Sci., 14 (2), 131-141(1989) (PMID : 2778853) 70) 斎藤 実 他 : J. Toxicol. Sci., 14 (Suppl. II), 161-177(1989) (PMID : 2607553) 71) 斎藤 実 他 : J. Toxicol. Sci., 14 (Suppl. II), 179-205(1989) (PMID : 2607554) 72) 斎藤 実 他 : J. Toxicol. Sci., 14 (Suppl. II), 207-219(1989) (PMID : 2607555) 73) 斎藤 実 他 : J. Toxicol. Sci., 14 (Suppl. II), 221-247(1989) (PMID : 2607556) 74) Y. Kouchi, et al. : J. Toxicol. Sci., 14 (2), 143-151(1989) (PMID : 2778854) 75) 近藤勝彦 他 : 社内資料, 研究報告書 No.248(2006) 76) 近藤勝彦 他 : 社内資料, 研究報告書 No.241(2006) |
| 2. その他の参考文献 | 該当しない |

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異なる。

4. 効能又は効果

○下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁
神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態（慢性膀胱炎、慢性前立腺炎）

○過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

6. 用法及び用量

通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後経口投与する。

年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分の場合は、20mg を 1 日 2 回まで増量できる。

| | | |
|--------|---|---------------------------------------|
| 国名 | ドイツ | |
| 会社名 | APOGEPHA | |
| 販売名 | Mictonorm [®] | Mictonorm Uno [®] |
| 剤型・規格 | 錠剤・15mg/錠 | 徐放性カプセル・30mg/カプセル |
| 発売年 | 1982 年 | 2007 年 |
| 効能又は効果 | 下記の症状を呈する患者の尿失禁及び/又は頻尿並びに尿意切迫の対症療法 特発性排尿筋過活動(過活動膀胱)又は横断性麻痺又は髄膜脊髄瘤などの脊髄障害による神経因性排尿筋過活動(排尿筋過反射) | 過活動膀胱の患者における尿失禁及び/又は頻尿並びに尿意切迫の対症療法 |
| 用法及び用量 | 【成人】1 錠 15mg、1 日 2 回を標準投与量として推奨する。1 日 3 回まで増量可能。1 日 15mg 投与で効果を示す場合もある。神経因性排尿筋過活動の場合、1 錠 15mg、1 日 3 回を標準投与量として推奨する。1 日の最大推奨用量は 45mg。 | 【成人】1 カプセル 30mg、1 日 1 回を標準投与量として推奨する。 |
| 国名 | イギリス | |
| 会社名 | Amdipharm | |
| 販売名 | Detrunorm [®] | Detrunorm [®] XL |
| 剤型・規格 | 錠剤・15mg/錠 | 徐放性カプセル・30mg/カプセル |
| 発売年 | 1998 年 | 2006 年 |
| 効能又は効果 | 特発性排尿筋過活動(過活動膀胱)若しくは、横断障害性対麻痺等の脊髄損傷による神経因性排尿筋過活動(排尿筋過反射)を有する患者における尿失禁、尿意切迫感及び頻尿 | 特発性排尿筋過活動(過活動膀胱)を有する患者の尿失禁、尿意切迫及び頻尿 |
| 用法及び用量 | 【成人】1 錠 15mg、1 日 2 回を標準投与量として推奨する。1 日 3 回まで増量可能。1 日 15mg 投与で効果を示す場合もある。神経因性排尿筋過活動の場合、1 錠 15mg、1 日 3 回を標準投与量として推奨する。忍容性が認められる場合には必要に応じ、1 日 4 回まで増量可能(最大推奨 1 日用量) | 【成人】1 カプセル 30mg、1 日 1 回を標準投与量として推奨する。 |

注) 上記品目はライセンス関係のない企業が販売している(2019年3月)。

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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)
該当資料なし

(2)小児等に関する海外情報
本邦における「9.特定の背景を有する患者に関する注意」9.7小児等の記載は以下のとおりであり、英国の Detrunorm15mg film-coated Tablets の SPC の記載と異なる。

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。

Detrunorm15mg film-coated Tablets の SPC(2016年8月)

4.2 Posology and method of administration

Posology

Paediatric population

Due to a lack of data Detrunorm 15 mg film-coated Tablets should not be used in children.

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。

(1) 粉碎

【バップフォー錠 10・20】

方法：

粉碎後、分包品（外：グラシン紙、内：ポリエチレンラミネート）として25℃/60%RH 及び 40℃/75%RH の保存条件で 90 日間保存し、外観、類縁物質、水分及び含量を測定することにより安定性を確認した。

結果：

25℃/60%RH 及び 40℃/75%RH の保存条件で 90 日間、変化は認められなかった。

【バップフォー細粒 2%】

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

【バップフォー錠 10・20】⁷⁵⁾

1. 水への懸濁性の確認

方法：

水道水 20mL を入れたビーカーに 1 錠を入れて崩壊するまで 5 分経過毎に繰り返し観察した。崩壊したことが確認できた時点でスパーテルを用いて攪拌し、懸濁状態を調製した。

結果：

水道水中で崩壊に要した時間は、バップフォー錠 10 が 15 分、バップフォー錠 20 が 30 分であった。また、懸濁後の液は凝集等の問題を認めず、懸濁状態は良好であった。

2. カテーテル通過性の確認

方法：

「1.水への懸濁性の確認」で懸濁液の入ったディスペンサーを栄養カテーテルチューブの注入端より手動注入し、懸濁液がカテーテルを通過するかを目視で確認した。

結果：

懸濁液はカテーテルをスムーズに通過し、カテーテル、ディスペンサー内の閉塞を認めなかった。

3. 懸濁液の安定性評価

方法：

「1.水への懸濁性の確認」の方法に従って約 55℃の温水で調製した懸濁液の室温(室内散乱光下)での安定性について、経時的に含量を測定することにより確認した。

結果：

バップフォー錠 10 及びバップフォー錠 20 は、室温(室内散乱光下)で 6 時間まで安定であった。

【バップフォー細粒 2%】⁷⁶⁾

1. 水への懸濁性の確認

方法：

水道水又は約 55℃の温水 20mL を入れたビーカーにバップフォー細粒 1.0g を入れて水道水は 5 分間、温水は 10 分間放置した。放置後、スポーテルを用いて攪拌し、懸濁状態を調製した。

結果：

水道水で 5 分、温水で 10 分経過後の懸濁状態は、凝集等の問題を認めず良好であった。

2. カテーテル通過性の確認

方法：

「1.水への懸濁性の確認」で得られた懸濁液の入ったディスペンサーを栄養カテーテルチューブ及び胃瘻カテーテルの注入端より手動注入し、懸濁液がカテーテルを通過するか否かを目視で確認した。

結果：

懸濁液はカテーテルをスムーズに通過し、カテーテル、ディスペンサー内の閉塞を認めなかった。

3. 懸濁液の安定性評価

方法：

「1.水への懸濁性の確認」の方法により約 55℃の温水で調製した懸濁液について、室温(室内散乱光下)で調製直後及び 1 時間後に含量を測定することにより安定性を確認した。

結果：

懸濁液は、室温(室内散乱光下)1 時間で約 2%の含量の低下を認めた。

2. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

MEMO

文献請求先及び問い合わせ先
製造販売元  大鵬薬品工業株式会社
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL.0120-20-4527 <https://www.taiho.co.jp/>