

プロピペリン塩酸塩（医療用販売名 バップフォー錠）

概要

膀胱機能障害に基づく排尿異常の症状は日中の頻尿、就寝中の排尿、残尿感、尿失禁などがあり、生活の質（QOL）を著しく低下させる。排尿障害は女性では骨盤底筋肉の衰えから腹圧性尿失禁を多発する。本剤に類似する医薬品として、2006年に頻尿治療薬フラボキサート塩酸塩（ブラダロン）が一般用医薬品に転用され、すでにマイセルコーワ女性用、レディガードコーワとして販売に至っている。そこで、本剤を「女性における頻尿（排尿の回数が多い）、残尿感」を適応としスイッチ OTC 医薬品化することは、フラボキサート塩酸塩に比べて作用持続が長く、1日1回の投与で十分な効果が得られるという本剤の特徴から考えて、購入者に利益があるものと考えられる。

1. 一般用医薬品への利用の合理性

（1）スイッチ化の合理性及びリスク・ベネフィット評価

膀胱機能障害に基づく排尿異常の症状は日中の頻尿、就寝中の排尿、残尿感、尿失禁などがあり、生活の質（QOL）を著しく低下させる。排尿障害は加齢的な変化として現れ、男性では前立腺肥大による頻尿が多く見られるが、女性では骨盤底筋肉の衰えから腹圧性尿失禁を多発する。男女とも50歳を過ぎる頃から顕著になる。また、ストレスにより尿切迫症状が現れることも多く、高齢社会、ストレス社会では、排尿障害に対する購入者の関心も高い。

プロピペリン塩酸塩は、平滑筋直接作用と抗コリン作用を有し、主として平滑筋直接作用により排尿運動抑制作用を示すと推定されている。日本では1993年から医療用医薬品として尿失禁と頻尿の治療に用いられており、2003年には6年間の再審査結果が公表され、薬効が再確認されている。副作用は、口渇、便秘、眼調節障害、眼圧上昇等、ほとんどが抗コリン作用に由来するものであり、薬剤師の的確な服薬指導・生活指導があれば、一般用医薬品として安全に使用できる医薬品であると思われる。また、抗コリン作用により前立腺肥大に伴う排尿障害を悪化させるおそれがあるが、この問題は、購入者を女性に限定することにより回避できる。

本剤に類似する医薬品として、2006年に頻尿治療薬フラボキサート塩酸塩（ブラダロン）が一般用医薬品に転用され、すでにマイセルコーワ女性用、レディガードコーワとして販売に至っている。フラボキサート塩酸塩に比べて、プロピペリン塩酸塩は作用持続が長く、1日1回の投与で十分な効果が得られるという特徴があり、長時間の外出時における頻尿や切迫性尿失禁を抑制するという観点からは、購入者にとって利便性が高いのではないかと考えられる。

（2）医療用医薬品としての開発の経緯（参考文献1）

本剤は、ドイツで1981年に尿失禁・頻尿治療剤として承認され、日本では、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月に錠剤(バップフォー錠10、20)が、2006年2月に細粒剤(バップフォー細粒2%)が承認されている。さらに2009年12月には、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対する効能・効果が追加承認された。

(3) 当該分野における位置付け

日本では、頻尿の治療薬として、膀胱平滑筋の収縮を抑制するオキシブチニン塩酸塩、プロピペリン塩酸塩、フラボキサート塩酸塩が用いられてきた。これらの中では本剤の作用持続が一番長く、フラボキサート塩酸塩とオキシブチニン塩酸塩が1日3回投与であるのに対して、本剤は1日1回の投与で優れた効果を発揮する。

最近、従来医薬品より膀胱に対する選択性が特に高いことを特徴とするトルテロジン酒石酸塩、ソリフェナシンコハク酸塩、イミダフェナシンが過活動膀胱における頻尿などの治療薬として承認されているが、本剤についても、ムスカリン受容体への結合実験(ラット)では、膀胱への選択性が認められている。

以上の医療用医薬品のうち、フラボキサート塩酸塩(ブラダロン)は2006年に頻尿治療のための一般用医薬品に転用され、マイセルコーワ女性用、レディガードコーワとして販売に至っている。

(4) 本剤の安定性等(参考文献1)

気密容器中では、室温で3年間、40℃, RH75%あるいは60℃で6ヵ月間は、本剤の有効成分の変化が認められていない。一方、40℃, RH91%で開封容器に保存した場合には、1ヵ月後よりわずかに固まったが、他には変化がなかった。光に対する安定性に関しては、室内散乱光下では気密容器中で6ヵ月間安定であったが(1mg/mL水溶液も同様)、直射日光下では1ヵ月後よりわずかに特異なおおいが認められている。

苛酷試験では、分解物として、酸性条件下でベンジル酸 1-メチル-4-ピペリジル、ベンジル酸、ベンゾフェノン(BP)、ジフェニルプロポキシ酢酸(DPPA)が、アルカリ条件下でDPPAが、紫外線照射下と直射日光下でBPが認められている。

(5) 当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

再審査期間は6年(1993年4月2日~1999年4月1日)である。2003年3月26日付で再審査結果が公表され、承認事項は変更されなかった。

2. 一般用医薬品としての有効性について

(1) 想定される一般用医薬品の有効性

一般用医薬品としては、女性における頻尿(排尿の回数が多い)、残尿感が対象となる。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

プロピペリン塩酸塩を含有する医療用医薬品バップフォーの適応は、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)における頻尿と尿失禁、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁である。医療用医薬品では、

プロピペリン塩酸塩として 20mg を 1 日 1 回食後に服用することを標準としており、年齢、症状により適宜増減し、効果が不十分な場合には 20mg を 1 日 2 回までに増量できる。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール (参考文献 1)

① 副作用の概要

承認時迄及び市販後調査(使用成績調査+特別調査)における副作用発現率は10.7% (1289/12019 例)であり、主な副作用としては、口渇5.1%、便秘1.0%、腹痛0.6%等の消化器症状、排尿困難1.9%、残尿感0.6%等の泌尿器系症状であった(承認時・市販後調査計)。

過活動膀胱に対する二重盲検比較試験および高用量(20mg を1 日2 回)試験における副作用発現率は、それぞれ27.5% (80/291 例)および42.2% (19/45 例)であり、両試験(336 例)での主な副作用としては、口渇20.2%、便秘7.4%、悪心1.2%等の消化器症状、主な臨床検査の異常変動は、白血球減少1.2%等であった(効能・効果追加承認時)。

頻尿または尿失禁を主訴とする刺激膀胱および神経因性膀胱の患者における無作為化並行用量反応試験(1日1回夕食後経口投与、2週間)での副作用発現は、10mgで59例中11例(18.6%)、20mgで57例中9例(15.8%)、30mgで57例中11例(19.3%)であった。いずれも、抗コリン作用に基づくと思われる副作用が主であった。なお、この試験での有効率は、10mgで41.1%、20mgで61.1%、30mgで59.6%であり、至適投与量は20mgと判断された。

インタビューフォームの患者背景別副作用発現頻度(使用成績調査)の表によれば、1日最大投与量が10mgの場合の副作用発現症例数は2065例中159例(7.7%)で、20mgの場合には7778例中750例(9.64%)であった。副作用症状としては口渇の発現頻度が最も高く、10mgで3.71%、20mgで4.79%であった。また、排尿困難の発現は、10mgで1.50%、20mgで1.65%であった。

② 重大な副作用

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、黄疸が現れることがある。

③ 高齢者への投与

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。高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多いため、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。

④ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。また、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されているので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。

⑤ 小児に対する投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。

⑥ 禁忌

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。）、2) 胃アトニーまた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。）、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。）、4) 閉塞隅角緑内障の患者（抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。）、5) 重症筋無力症の患者（抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。）、6) 重篤な心疾患の患者（期外収縮等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。）

⑦ 慎重投与

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または残尿が増加するおそれがある。）、2) 緑内障の患者（閉塞隅角緑内障の患者は禁忌である。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。）、3) 不整脈またはその既往歴のある患者（期外収縮等が報告されており、症状が悪化または再発するおそれがある。）、4) 肝障害また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。）、5) 腎障害また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。）、6) パーキンソン症状また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現れるおそれがある。）、7) 潰瘍性大腸炎のある患者（中毒性巨大結腸が現れるおそれがある。）、8) 甲状腺機能亢進症の患者（抗コリン作用により頰脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。）、9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

⑧ 重要な基本的注意

眼調節障害、眠気、めまいが現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に十分に注意すること。

⑨ 相互作用（併用禁忌のみ）

併用禁忌はない。

（2）一般用医薬品とした場合の安全性

① 薬剤間相互作用

本剤は抗コリン作用を有するため、抗コリン作用を持つ薬剤との併用により、抗コリン作用が増強されるおそれがある。したがって、抗コリン剤、三環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、モノアミン酸化酵素阻害剤と併用する場合には、口渇、便秘、排尿困難等の副作用が強く現れることがあるので、注意すべきである。また、医療用医薬品バップフォーの添付文書に記載されていないロートエキスや風邪薬（総合感冒薬）等との併用についても、抗コリン作用の増強に関する注意が必要である。

② 留意すべき副作用とその対処法

1) 本剤の抗コリン作用に由来する副作用として、口渇、排尿困難、便秘、眼調節障害等の発現が予想されるが、これらの症状は服薬の中止により軽減・消失しうるものである。

2) 眼調節障害、眠気、めまいが現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。

3) 本剤の抗コリン作用により眼圧が上昇するおそれがあるので、眼科通院の履歴などについて販売時に確認する必要がある。

③ 購入者による的確な症状・疾患把握の可否

頻尿や切迫性尿失禁を伴う排尿障害は、日常生活において不快な症状であり、ときにQOLを低下させるので、服薬による症状の緩和は、購入者自身が実感できる。また、副作用に関しても、口渇、便秘、腹痛、排尿困難、残尿感、眼調節障害等、購入者自身が実感できる症状が主である。したがって、服薬しても症状が緩和されない場合や副作用発現に関しては、薬剤師が十分に指導することにより、購入者自身が的確に把握できると考えられる。

④ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）

類似の症状を呈する疾患としては、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考えられる。血尿、排尿痛、膀胱痛を伴う場合や発症が急性の場合は、これらの疾患に罹患している可能性があるため、医療機関の受診を勧奨する必要がある。また、下部尿路閉塞疾患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。

⑤ 医師への初回診察が必要かどうか

症状が軽度であれば初回診察は必要ない。

⑥ 同様の症状に不適切に使用した場合の危険性

不適切な繰り返し使用による危険性に関するエビデンスは、現在のところ存在しない。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

① 次のような場合には使用しないこと。

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。）、2) 胃アトニーまた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。）、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。）、4) 閉塞隅角緑内障の患者（抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。）、5) 重症筋無力症の患者（抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。）、6) 重篤な心疾患の患者（期外収縮等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。）、7) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。）、8) 授乳婦（乳汁中への移行が動物実験で報告されている。）、9) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児（安全性が確立していない。）、10) 肝臓または腎臓に障害がある場合（代謝・排泄が低下して副作用が発現しやすくなるおそれがある。）、11) 排尿困難のある患者（排尿困難が更に悪化または残尿が増加するおそれがある。）、12) 不整脈またはその既往歴のある患者（期外収縮等が報告されており、症状が悪化または再発するおそれがある。）、13) パーキンソン症状また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現れるお

それがある。)、14) 潰瘍性大腸炎のある患者 (中毒性巨大結腸が現れるおそれがある。)、15) 甲状腺機能亢進症の患者 (抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。)

- ② 高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多いため、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。
- ③ 眼調節障害、眠気、めまいが現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。
- ④ 使用にあたっては、抗コリン作用に由来する副作用 (口渇、便秘、眼調節障害、眼圧上昇等) について十分に指導するとともに、本剤により症状が改善しない場合には受診勧奨する。

(2) 有効性

医療用医薬品としての使用実績から判断して、軽度の頻尿、残尿感に有効であると考えられる。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

成人女性 (15 歳以上) では、プロピペリン塩酸塩として 1 回 10mg を 1 日 1 回食後に服用する。

② 効能・効果

女性における頻尿 (排尿の回数が多い)、残尿感

(4) 包装単位 (投与日数の制限)

7 日分 (10mg/錠、7 錠/箱)

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

状態の把握、漫然服用の防止、起こりうる重大な副作用の早期発見と対処に関する情報提供のために、販売時には薬剤師の関与が必要である。

(6) 薬剤師の研修 (必要のない場合は項目はたてない)

適切な販売を行うために、下記の項目について薬剤師が研修を受けられるような環境を整えるべきである。

- ① 神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態、過活動膀胱の病態生理およびこれらに類似する症状を呈する疾患との違いに関する知識
- ② 抗コリン作用を有する医薬品の副作用に関する知識
- ③ 製品の使用上の注意などの医薬品情報

(7) 販売実践ガイダンス等の要否

状態の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見と対処に関するガイダンスが必要で

ある。

(8) 参考文献

- 1) バップフォー錠 10、バップフォー錠 20 およびバップフォー細粒 2%のインタビューフォーム（改訂第4版、2009年12月）大鵬薬品工業株式会社
- 2) 今日の治療薬 2011（南江堂）

5. OTC 医薬品として海外での販売状況

(1) OTC 医薬品としての販売の有無

2008年12月現在、海外において本剤のOTC医薬品としての販売は確認されていない。

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本検討結果により候補成分との比較を行うこと

該当無し。

※※2009年12月改訂(第11版)(一部)
 ※2009年 6月改訂

日本標準商品分類番号	87 259
------------	--------

貯 法：錠 剤：室温保存
 細粒剤：室温保存、気密容器
 ※※ 使用期限：外箱に表示

尿失禁・頻尿治療剤

※処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

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%
BUP-4® tablet 10・tablet 20・fine granule 2%

※プロピペリン塩酸塩錠剤・細粒剤

	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%
承認番号	20500AMZ00143000	20500AMZ00142000	21800AMZ10046000
薬価収載	1993年5月	1993年5月	2006年7月
販売開始	1993年5月	1993年5月	2006年7月
再審査結果	2003年3月	2003年3月	—
※※ 効能追加	2009年12月	2009年12月	2009年12月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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。]
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。]
- ※※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。]
- ※※4. 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。]
5. 重症筋無力症の患者[抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。]
6. 重篤な心疾患の患者[期外収縮等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。]

※※<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等の下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
2. 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。

【用法・用量】

通常、成人には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。

※【組成・性状】

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%	
※ 成分・含量	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	
添加物	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	
性状	白色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。		白色の細粒剤である。	
外形	表面 TC 271 裏面 10 側面 10	表面 TC 272 裏面 20 側面 20	細粒	
大きさ・重量	直径(mm) 7.1 厚み(mm) 3.2 重量(mg) 125	直径(mm) 7.1 厚み(mm) 3.2 重量(mg) 125	1包中 0.5g(プロピペリン塩酸塩10mg)	1包中 1.0g(プロピペリン塩酸塩20mg)
識別コード	TC271	TC272	TC269	TC270

※※<用法・用量に関連する使用上の注意>
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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 排尿困難のある患者[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。]
 - ※※(2) 緑内障の患者[閉塞隅角緑内障の患者は禁忌である。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。]
 - (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。]
 - (4) 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。]
 - (5) 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。]
 - (6) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者[症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。]
 - (7) 潰瘍性大腸炎のある患者[中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。]
 - (8) 甲状腺機能亢進症の患者[抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。]
 - (9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 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に十分に注意すること。

【効能・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

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される(「薬物動態」の項参照)。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン剤、三環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、モノアミン酸化酵素阻害剤	口渇、便秘、排尿困難等の副作用が強くなる可能性がある。	抗コリン作用が増強される。

4. 副作用

承認時における副作用評価可能症例は932例であり、副作用発現率は20.9% (195例)であった。主な副作用は口渇9.0%、便秘2.5%、腹痛2.1%等の消化器症状、排尿困難3.6%、尿閉1.0%等の泌尿器系症状、眼調節障害1.2%等、主な臨床検査値の異常変動はALT (GPT) 上昇1.0% (4/421例)、AST (GOT) 上昇0.5% (2/421例) 等であった。¹⁻¹³⁾

市販後調査(使用成績調査及び特別調査)における副作用評価可能症例は11087例であり、副作用発現率は9.9% (1094例)であった。主な副作用は口渇4.8%、便秘0.9%、腹痛0.4%等の消化器症状、排尿困難1.7%、残尿感0.6%等の泌尿器系症状であった。¹⁴⁻¹⁹⁾ (再審査終了時)

※過活動膀胱に対する比較試験及び高用量(20mgを1日2回)試験における副作用評価可能症例はそれぞれ291例、45例であり、副作用発現率は27.5% (80例)、42.2% (19例)であった。両試験(336例)での主な副作用は口渇20.2%、便秘7.4%、悪心1.2%等の消化器症状、主な臨床検査値の異常変動は白血球減少1.2%等であった。^{20,21)} (効能追加時)

(1)重大な副作用[()内に発現頻度を記載。未記載は頻度不明。]

- 1)急性緑内障発作：眼圧亢進があらわれ、急性緑内障発作(0.1%未満)を惹起し、嘔気、頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。
- 2)尿閉：尿閉(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3)麻痺性イレウス：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4)幻覚・せん妄：幻覚・せん妄(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 5)腎機能障害：腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 6)横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7)血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行

うこと。

- 9)QT延長、心室性頻拍：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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害(0.1%未満)、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。特に意識障害、パーキンソン症状、ジスキネジア、徐脈、期外収縮、過敏症があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

分類	頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器		口渇	便秘、腹痛、嘔気・嘔吐、消化不良、下痢	食欲不振、口内炎、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				動悸、血圧上昇	徐脈、期外収縮、胸部不快感
過敏症			痒痒、発疹	蕁麻疹	
眼			調節障害	眼球乾燥	
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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				倦怠感、浮腫、脱力感、味覚異常、腰痛、嘔声、痰のからみ	咽頭部痛

※発現頻度は承認時及び市販後調査並びに効能追加試験の合計から算出した。

5. 高齢者への投与

高齢者では肝機能、腎機能が低下していることが多いため、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている²²⁾]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性

は確立していない。[低出生体重児、新生児又は乳児に対しては使用経験がない。幼児又は小児に対しては使用経験が少ない^{24,16)}]]

8. 過量投与

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。

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。

9. 適用上の注意

- (1) 調剤時：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。
- (2) 服用時：細粒剤を服用する際は、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。
- (3) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

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²³⁾

【薬物動態】

1. 血中濃度

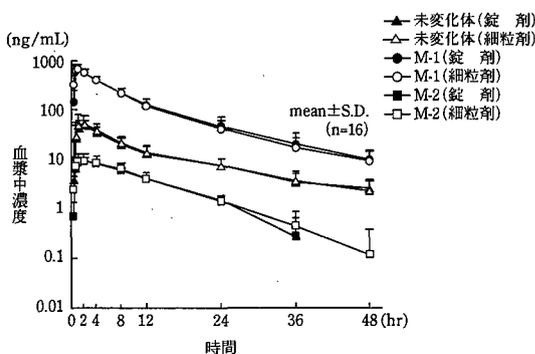
健康成人男子にプロピペリン塩酸塩20mgを経口投与し、血漿中の未変化体及び代謝物を測定した。

(1) 単回投与²⁴⁾

単回投与における未変化体とその主代謝物である1-メチル-4-ピペリジル ジフェニルプロポキシ酢酸 N-オキシド(本剤のN-オキシド体であり、以下M-1と略す。)及び1-メチル-4-ピペリジル ベンジル酸 N-オキシド(M-1の脱プロピル体であり、以下M-2と略す。)の血漿中濃度は図の如く推移した。

		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
錠剤	未変化体	1.67±0.52	52.42±17.32	559.97±167.17	14.78±3.12 ^{*1}
	M-1	1.04±0.40	682.41±151.02	5540.65±1349.29	9.60±1.12
	M-2	1.69±0.48	9.50±2.23	117.88±23.33	10.07±1.95 ^{*2}
細粒剤	未変化体	1.69±0.79	56.08±27.55	589.43±244.33	13.87±2.04 ^{*1}
	M-1	0.98±0.31	685.04±144.64	5390.68±1444.51	9.39±1.12
	M-2	2.13±1.02	10.02±3.43	131.61±28.03	10.41±2.12 ^{*3}

(n=16, mean±S.D., ただし^{*1}:n=15, ^{*2}:n=5, ^{*3}:n=9)



(2) 反復投与²⁵⁾

1日1回、7日間反復投与における未変化体の血漿中濃度(C_{max}及びC_{min})は4日目まで漸次上昇し、以降4~7日の投与期間中はほぼ一定した値を示し、投与終了後の半減期は約25時間で

あった。一方、主代謝物であるM-1の血漿中濃度(C_{min})は未変化体同様の推移を示し、投与終了後の半減期は約14時間であった。

2. 代謝

プロピペリン塩酸塩から主代謝物M-1への代謝には主としてCYP3A4が関与する(*in vitro*)^{26,27)} また、プロピペリン塩酸塩は治療時の血漿中濃度ではCYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害しなかった(*in vitro*)²⁸⁾

3. 尿中排泄²⁹⁾

健康成人男子にプロピペリン塩酸塩20mgを単回経口投与した時の0~48時間尿には代謝物であるM-1、M-2及び2,2-ジフェニル-5-メチル-1,4-ジオキサン-3-オンなどが主に排泄され、それらの尿中総排泄量は投与量の約16%であった。

【臨床成績】

1. 臨床効果¹⁻¹³⁾

臨床試験を集計した結果、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。なお、投与量は1日10~40mgである。

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)

2. 二重盲検比較試験^{4,5)}

頻尿・尿失禁を主訴とした神経因性膀胱及び不安定膀胱、さらに頻尿を主訴とした神経性頻尿及び刺激膀胱を対象とした比較試験の結果、いずれも有用性が認められた。

※※3. 過活動膀胱に対する臨床効果^{20,21)}

(1)国内で実施された過活動膀胱患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(投与期間：12週間)における成績は以下のとおりであった。本剤20mgを1日1回経口投与したときの結果は、主要評価項目である24時間あたりの平均排尿回数の変化量、副次評価項目である24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量及び24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量に関して本剤20mg群がプラセボ群に比し有意な減少が認められた。

※※最終評価時の24時間あたりの平均排尿回数変化量

投与群	症例数	投与前値		最終評価時変化量			
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間 下限	上限
プラセボ	270	11.10	2.52	-1.36	1.67	-1.56	-1.16
プロピペリン塩酸塩20mg	284	11.03	2.16	-1.86	1.86	-2.07	-1.64

※※最終評価時の24時間あたりの平均尿意切迫感回数変化量

投与群	症例数	投与前値		最終評価時変化量			
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間 下限	上限
プラセボ	270	4.17	3.01	-1.99	2.59	-2.30	-1.68
プロピペリン塩酸塩20mg	284	4.33	2.92	-2.84	2.52	-3.13	-2.54

※※最終評価時の24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数変化量

投与群	症例数	投与前値		最終評価時変化量			
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	両側95%信頼区間 下限	上限
プラセボ	229	1.22	1.05	-0.68	1.04	-0.81	-0.54
プロピペリン塩酸塩20mg	231	1.61	1.84	-1.18	1.64	-1.40	-0.97

※※(2)高用量試験(非盲検非対照試験)(投与期間:12週間)において、本剤20mgを1日1回投与で効果不十分な過活動膀胱患者を対象に本剤20mgを1日2回へ増量した結果、過活動膀胱の症状である排尿回数、尿意切迫感及び切迫性尿失禁のすべての症状に対して増量前後で有意差が認められた。

1.0g×60包

※※【主要文献及び文献請求先】

【薬効薬理】

1. 生体位膀胱の排尿運動抑制作用

(1)膀胱容量の増加作用³⁰⁻³³⁾

麻酔ラット及びイヌを用いたシストメトリーにおいて最大膀胱容量の増加作用を、また、除脳イヌを用いたシストメトリーにおいて最大膀胱容量並びに有効膀胱容量(1回排尿量)の増加作用を示すが、残尿量の有意な増加は認められなかった。

(2)排尿運動の抑制作用^{30,31)}

麻酔ラット及びイヌにおいて膀胱充滿時の律動的収縮(排尿運動)の回数減少が認められた。

(3)電気刺激による膀胱収縮の抑制作用^{34,35)}

骨盤神経を非切断あるいは切断した麻酔イヌにおいて骨盤神経の電気刺激による膀胱収縮力の低下作用がいずれも認められた。

2. 摘出膀胱に対する作用^{36,37)}

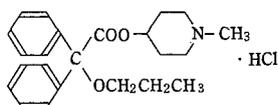
膀胱平滑筋においてアセチルコリン及び塩化カリウムによる収縮(ラット、イヌ及びモルモット)と経壁電気刺激による収縮(ラット、イヌ及びウサギ)の抑制が用量依存的に認められた。

3. 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にあることが示唆される。一方、主代謝物であるM-1は平滑筋直接作用を、M-2は抗コリン作用を有する。本剤は平滑筋直接作用及び抗コリン作用を有し、主として平滑筋直接作用により排尿運動抑制作用を示すと推定される。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



※一般名: プロピペリン塩酸塩(Propiverine Hydrochloride)

化学名: 1-Methyl-4-piperidyl diphenylpropoxyacetate hydrochloride

分子式: $C_{23}H_{29}NO_3 \cdot HCl$

分子量: 403.94

融点: 213~217°C

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、酢酸エチルにほとんど溶けない。

【包装】

パップフォー錠10 PTP包装: 100錠(10錠×10)、
140錠(14錠×10)、
500錠(10錠×10×5)

バラ包装: 100錠、500錠

パップフォー錠20 PTP包装: 100錠(10錠×10)、
140錠(14錠×10)、
500錠(10錠×10×5)

バラ包装: 100錠、500錠

パップフォー細粒2% ヒートシール: 0.5g×60包、

1. 主要文献

- 1) 高安久雄 他: 診療と新薬, 27(1)75(1990)
- 2) 高安久雄 他: 臨床医薬, 6(4)745(1990)
- 3) 高安久雄 他: 臨床医薬, 6(4)761(1990)
- 4) 高安久雄 他: 医学のあゆみ, 153(8)459(1990)
- 5) 高安久雄 他: 西日本泌尿器科, 52(2)248(1990)
- 6) 岩坪暎二 他: 西日本泌尿器科, 52(2)233(1990)
- 7) 阿曾佳郎 他: 泌尿器外科, 3(5)671(1990)
- 8) 大森弘之 他: 西日本泌尿器科, 52(2)241(1990)
- 9) 高木隆治 他: 泌尿器外科, 3(3)321(1990)
- 10) 渡邊決 他: 新薬と臨牀, 39(4)699(1990)
- 11) 小島弘敬 他: 新薬と臨牀, 39(6)1153(1990)
- 12) 横山修 他: 泌尿器科紀要, 36(4)517(1990)
- 13) 大友英一 他: 薬理と治療, 18(4)1731(1990)
- 14) 伊藤国夫 他: 薬理と治療, 30(12)1023(2002)
- 15) 伊藤国夫 他: 薬理と治療, 30(1)37(2002)
- 16) 帆足英一 他: 小児科臨床, 51(5)1039(1998)
- 17) 斎藤博 他: 泌尿器外科, 12(4)525(1999)
- 18) 小磯謙吉 他: 社内資料(パップフォー錠の特別調査), 研究報告書No.119(1997)
- 19) 朴英哲 他: 排尿障害プラクティス, 6(3)217(1998)

※※20) 後藤百万: P-4過活動膀胱に対する比較試験, 社内資料, 研究報告書No.338(2009)

※※21) 後藤百万: P-4過活動膀胱に対する高用量試験, 社内資料, 研究報告書No.339(2009)

- 22) 宇田和彦 他: 薬物動態, 4(5)581(1989)
- 23) 井上博之 他: 塩酸プロピペリンの癌原性に関する試験, 社内資料, 研究報告書No.57(1993)
- 24) 西村貴子 他: 薬理と治療, 34(7)859(2006)
- 25) 花岡一雄 他: 塩酸プロピペリン(P-4)の体内動態—ヒトにおける20mg錠1日1回反復経口投与における吸収及び排泄—, 社内資料, 研究報告書No.60(1993)
- 26) 久世治朗 他: 塩酸プロピペリンにおけるヒト代謝反応に関する薬物代謝酵素の同定, 社内資料, 研究報告書No.198(2002)
- 27) 吉田健一郎 他: 塩酸プロピペリンの代謝に及ぼすCYP3A4阻害剤の影響, 社内資料, 研究報告書No.217(2003)
- 28) 飯田理文 他: 塩酸プロピペリンのヒトチトクロムP450分子種に対する阻害試験, 社内資料, 研究報告書No.178(2001)
- 29) 釘宮豊城 他: 臨床薬理, 21(3)555(1990)
- 30) 金子茂 他: 日本薬理学雑誌, 93(2)55(1989)
- 31) 野村鳴夫 他: 日本薬理学雑誌, 94(3)173(1989)
- 32) 金子茂 他: 日本薬理学雑誌, 95(2)55(1990)
- 33) 土田正義 他: 泌尿器科紀要, 36(8)915(1990)
- 34) 長尾光啓 他: 頻尿改善剤Propiverine hydrochlorideのイヌの膀胱機能に及ぼす作用: 経口投与による効果について, 社内資料, 研究報告書No.58(1993)
- 35) 金子茂 他: 日本薬理学雑誌, 94(2)151(1989)
- 36) 金子茂 他: ラットおよびイヌ摘出膀胱におけるP-4の作用, 社内資料, 研究報告書No.59(1993)
- 37) 春野明弘 他: 日本薬理学雑誌, 94(2)145(1989)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大鵬薬品工業株式会社 製品情報部 医薬品情報室

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27

TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

©登録商標

製造販売元



大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27