

プロピベリン塩酸塩

| | | |
|-------|----------------------|-------|
| 資料6-1 | 成分情報等 | p. 2 |
| 資料6-2 | 関係医学会・医会見解 | p. 14 |
| 資料6-3 | 日本OTC医薬品協会見解 | p. 19 |
| 参考資料1 | 医薬品インタビューフォーム | p. 21 |
| 参考資料2 | 女性下部尿路症状診療ガイドライン（抜粋） | p. 75 |

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-----------|--------------|---|
| 要望番号 | H29-7 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | プロピペリン塩酸塩 |
| | 効能・効果 | 女性における頻尿(小便の回数が多い)、軽い尿もれ、尿意切迫感(急に小便がしたいとの我慢し難い訴え) |
| 医療用医薬品の情報 | 販売名 | バップフォー錠 10 (投与経路:経口) (剤形:錠剤) |
| | 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 |
| | 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。 |
| | 会社名 | 大鵬薬品工業株式会社 |

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

| | | |
|---------------------------|--|---|
| 医療用医薬品 の特徴・概要 | 承認年月日 | 1993年4月2日 効能又は効果追加、用法及び用量変更：2009年12月18日 |
| | 再審査期間 | 6年(1993年4月2日～1999年4月1日) |
| | 再審査結果 通知日 | 2003年3月26日 |
| | 再審査結果 | 承認事項の変更なし |
| | 開発の経緯 ¹⁾ | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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・効果が追加承認された。</p> |
| 治療学的・製剤学的特性 ¹⁾ | <p>(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する。</p> <p>(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る。</p> <p>(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)に伴う尿失禁、頻尿を改善する。</p> <p>(4) 1日1回の投与で優れた効果を発揮する。</p> <p>(5) 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る。</p> | |

| | | | | |
|--------|-------------------------------|--|--------|--------------|
| | | <p>(6) 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 (<i>in vitro</i>)。</p> <p>(7) アトロピン抵抗性の膀胱平滑筋収縮を抑制する (<i>in vitro</i>)。</p> <p>(8) 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 (ラット <i>ex vivo</i>)。</p> <p>(9) 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)。</p> <p>過活動膀胱に対する二重盲検比較試験及び高用量 (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)、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)。</p> <p>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。</p> | | |
| | <p>安全性に関する情報²⁾</p> | <p><警告・禁忌></p> <p>警告内容：該当しない</p> <p>禁忌内容：</p> <p>(1) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者</p> <p>(2) 胃アトニー又は腸アトニーのある患者</p> <p>(3) 尿閉を有する患者</p> <p>(4) 閉塞隅角緑内障の患者</p> <p>(5) 重症筋無力症の患者</p> <p>(6) 重篤な心疾患の患者</p> <p><相互作用></p> <p>併用禁忌：該当しない</p> <p>併用注意：抗コリン剤、三還系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、モノアミン酸化酵素阻害剤</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="603 1962 1315 2009"> <tr> <td data-bbox="603 1962 995 2009">重大な副作用</td> <td data-bbox="995 1962 1315 2009">高頻度 (5%以上) の</td> </tr> </table> | 重大な副作用 | 高頻度 (5%以上) の |
| 重大な副作用 | 高頻度 (5%以上) の | | | |

| | | | |
|----------------------------|--|---|--|
| | | | 副作用 |
| | | 1) 急性緑内障発作 2) 尿閉 3) 麻痺性イレウス 4) 幻覚・せん妄 5) 腎機能障害 6) 横紋筋融解症 7) 血小板減少 8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 9) QT延長、心室性頻拍 10) 肝機能障害、黄疸 | 1) 口渇(承認時 9.0%、市販後調査時 4.8%、効能追加時 20.2%) 2) 便秘(効能追加時 7.4%) |
| | 習慣性、依存性、耽溺性について | 該当しない | |
| | 毒薬、劇薬等への該当性について | 該当しない | |
| 推定使用者数等 | 昼間頻尿 : 1,722 万人 ³⁾ 夜間頻尿 : 2,347 万人 ³⁾ 尿意切迫感 : 460 万人 ³⁾ 切迫性尿失禁 : 377 万人 ³⁾ 【参考：OTC 医薬品市場 販売金額・販売個数】 頻尿・残尿改善薬（フラボキサート塩酸塩製剤）の売上 1.5 億円、7 万個 頻尿・尿漏れ等を訴求した生薬製剤の売上 12 億円、47 万個 <推定方法> (株) インテージ SDI データ 2016.4~2017.3 | | |
| 同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について | 別添のとおり | | |

| | |
|--------------------|---|
| <p>関連するガイドライン等</p> | <p>① 女性下部尿路症状診療ガイドライン ② 男性下部尿路症状診療ガイドライン ③ 過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン 薬食審査発第 0628001 号（平成 18 年 6 月 28 日） ④ 医療用医薬品の有効成分のうち一般用医薬品としての利用も可能と考えられる候補成分検討調査報告書（公益社団法人日本薬学会、2011 年 3 月作成）</p> |
| <p>その他</p> | |

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

| | | | |
|--------------|---|----------------------------|------|
| 欧米等6か国での承認状況 | <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 | | |
| | 〔欧米等6か国での承認内容〕 | | |
| | | 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線） | |
| | 英国 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 独国 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 米国 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 加国 | 販売名（企業名） | 承認なし |
| 効能・効果 | | | |
| 用法・用量 | | | |
| 備考 | | | |
| 豪国 | 販売名（企業名） | 承認なし | |
| | 効能・効果 | | |
| | 用法・用量 | | |
| | 備考 | | |

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

- ・OTC とすることは可。
 - ✓ 現在まで 25 年間医療用として使用され、一定の安全性は担保されており、スイッチ OTC 化は可能と考えられること。
 - ✓ 使用対象を女性に限定し、かつ投与量も通常量の半量となる 1 日 10mg とするのであれば、OTC として服用されることに異論がないこと。

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等)

- ・長期服用は避け、できるだけ週単位で副作用と効果の有無を確認する必要があること。そのためにも、薬剤師よりきちんと服薬指導がなされるべきであること。
 - ✓ プロピペリン塩酸塩に適応しない方に漫然と投与されることを避ける必要があること、ならびにプロピペリン塩酸塩の副作用発現状況を考慮して長期服用による副作用の重症化を避ける必要があること。
- ・安全性を考慮して対象者を 75 歳未満の女性とし、男性や後期高齢者を除外すること。投与量についても医療用の半量となる 1 日 1 回 10mg に減量すべきであること。
- ・プロピペリン塩酸塩は抗コリン作用を有することより、認知症を罹患している場合には投与しないこと。
- ・1 週間単位の投与とし、服薬で症状の改善がみられない場合あるいは排尿困難や便秘などの抗コリン系副作用やその他の副作用が認められた場合には、直ちに泌尿器科専門医への受診を勧める必要があること。

3. その他

- ・「[資料] スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等」の「要望内容」のうち「効能・効果」で「小便」との記載が 2 か所あるが、「排尿」または「尿」に訂正すべきであること。

5. 参考資料一覧

- 1) 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% 医薬品インタビューフォーム
- 2) 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% 添付文書
- 3) 女性下部尿路症状診療ガイドライン

| | 医療用医薬品 | 医療用医薬品 | OTC | OTC |
|------|--|-------------------------------------|--|--|
| 販売名 | バップフォー錠10 | ブラダロン錠200mg | レディガードコーワ | ハルンケア内服液 |
| 薬効群 | 尿失禁・頻尿治療剤 | 頻尿治療剤 | 頻尿・残尿感改善薬 | 生薬製剤 |
| 成分分量 | プロピペリン塩酸塩10mg/錠 | フラボキサート塩酸塩200mg/錠 | フラボキサート塩酸塩200mg/錠 | (1日量) 生薬エキスH 11mL (ジオウ5g、ブクリヨウ3g、ケイヒ1g、タクシャ3g、サンシュユ3g、炮附子1g、ポタンピ3g、サンヤク3g) |
| 剤形 | フィルムコーティング錠 | フィルムコーティング錠 | 錠剤 | 液剤 |
| 効能効果 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 | 下記疾患に伴う頻尿、残尿感 神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎 | 女性における頻尿(排尿の回数が多い)、残尿感 | 体力の低下、下半身の衰え、手足の冷えを伴う次の症状の緩和 軽い尿もれ、頻尿(小便の回数が多い)、残尿感、尿が出渋る |
| 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。 | 通常成人1回1錠、1日3回経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。 | 成人女性(15歳以上)1回1錠、1日3回服用する。 服用間隔は4時間以上おくこと。 | 成人(15歳以上)1回1本(30mL)、1日2回、朝夕食前又は食間に服用 |
| 備考 | <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。 ・20mg錠、2%細粒もあり | ・顆粒剤あり | | |

※ 貯 法：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

※ 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

※ 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

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・細粒

| | 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 裏面 側面 | 表面 裏面 側面 | 細粒 |
| 大きさ・重量 | 直径(mm) 厚み(mm) 重量(mg) | 直径(mm) 厚み(mm) 重量(mg) | 1包中 0.5g(プロピペリン塩酸塩10mg) |
| 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。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。]

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- QT延長、心室性頻拍：QT延長、心室性頻拍、房室ブロッ

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。

- 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、ALP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、嗝声、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。^{14,16)}]

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るので、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

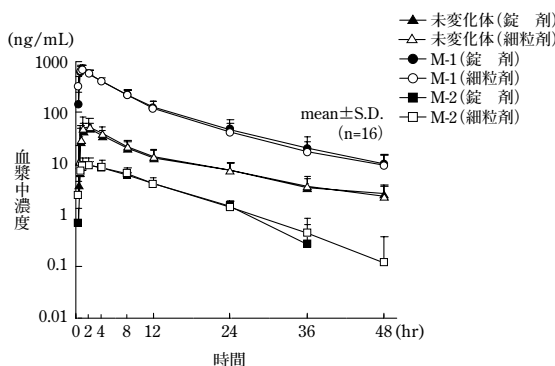
健康成人男子にプロピペリン塩酸塩20mgを経口投与し、血漿中の未変化体及び代謝物を測定した。

(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 | |
| 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 | |
| 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 | |
| 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、過活動膀胱の主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。

【 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満時の律動的収縮(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)}

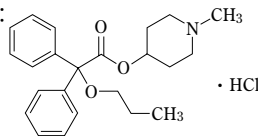
膀胱平滑筋においてアセチルコリン及び塩化カリウムによる収縮(ラット、イヌ及びモルモット)と経壁電気刺激による収縮(ラット、イヌ及びウサギ)の抑制が用量依存的に認められた。

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側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-Methylpiperidin-4-yl 2,2-diphenyl-2-propoxyacetate monohydrochloride

分子式: C₂₃H₂₉NO₃ · HCl

分子量: 403.94

※融 点: 213~218℃

※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)にやや溶けやすい。

【 包 装 】

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: 100錠、500錠

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: 100錠、500錠

バップフォー細粒2% ヒートシール: 0.5g×60包、
1.0g×60包

【主要文献及び文献請求先】

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) 斉藤博 他: 泌尿器外科, 12(4)525(1999)
- 18) 小磯謙吉 他: 社内資料(バ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) Gotoh, M. et al.: Int. J. Urol., 18(5)365(2011)
- ※21) 横山修 他: 泌尿器外科, 24(6)1023(2011)
- 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
メディカルアフェアーズ本部 MA部 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|------|-----------------|---|
| 組織名 | 一般社団法人 日本排尿機能学会 | |
| 要望番号 | H29-7 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | プロピペリン塩酸塩 |
| | 効能・効果 | 女性における頻尿(小便の回数が多い)、軽い尿もれ、尿意切迫感(急に小便がしたいとの我慢し難い訴え) |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

| | |
|-----------------------|---|
| スイッチ OTC 化の 妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について 可</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 本薬は、本邦では 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。医療用としては通常1日20mgを投与し、症状によって40mgまで増量可能である。現在まで25年間医療用として使用され、一定の安全性は担保されており、スイッチ OTC 化は可能と考えられる。しかし、近年日本老年医学会から高齢者における抗コリン薬の使用に対して警鐘が行われており、OTC 医薬品としての使用にあたっては、厳格な適応と使用上の注意を設定する必要がある。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>① 安全性を考慮して対象者を70歳未満の女性とし、男性や70歳以上の高齢者を除外する。投与量についても、高齢者では低用量から始めることが望ましいとされるので医療用の半量となる1日1回10mgに減量すべきである。</p> <p>② 「効能・効果」で「軽い尿もれ」は削除すべきである。その理由は「軽い尿もれ」がどの程度のものを指すのか、一般消費者に判断することは難しいこと、また、プロピペリン10mg/日の投与により尿もれ(切迫性尿失禁)の改善が得られるという医学的根拠がないことからとなる。</p> <p>③ プロピペリン塩酸塩は抗コリン作用を有することより、認知症の患者への使用は除外する。</p> |
|-----------------------|---|

| | |
|----|---|
| | <p>④ 緑内障の既往を有する者は除外する。</p> <p>⑤ 骨盤内手術（骨盤臓器脱、尿失禁、子宮癌、直腸癌）、腸閉塞、重篤な神経疾患（脳卒中、パーキンソン病、脊髄損傷、多発性硬化症など）のある者、膀胱充満時・排尿時の痛みや残尿感の症状を有する者、膀胱炎を繰り返す者、子宮内膜症など婦人科疾患治療中の者は除外する。</p> <p>⑥ 他の抗コリン作用を有する薬剤との併用はできる限り避ける。どうしても併用する場合には、医師の診察を受ける。</p> <p>⑦ 医療機関で、過活動膀胱に対する薬剤の処方を受けているものは除外する。</p> <p>⑧ 薬局での購入時には、薬剤師による適用条件の確認と服薬指導を必ず行う。</p> <p>⑨ 1週間単位の投与とし、2～4週の服薬で症状の改善がみられない場合あるいは排尿困難、便秘、口内乾燥などの抗コリン系副作用やその他の副作用が認められた場合には、直ちに泌尿器科専門医への受診を勧める必要がある。</p> <p>⑩ 服用期間が漫然と長期に亘らないようにする。 〔上記と判断した根拠〕 医療専門知識を有していない一般消費者が、自身の症状から判断して購入・服薬を希望した場合に、患者の有益性と安全性が担保される条件を記した。</p> <p>3. その他 「〔資料〕スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等」の「要望内容」のうち「効能・効果」で「小便の回数が多い」を「排尿の回数が多い」、「尿意切迫感（急に小便がしたいとの我慢し難い訴え）」を「尿意切迫感（急にがまんできないような強い尿意が出現し、尿がもれそうになる）」に訂正すべきである。</p> |
| 備考 | なし。 |

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|------|--------------|---|
| 組織名 | 日本臨床泌尿器科医会 | |
| 要望番号 | H29-7 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | プロピペリン塩酸塩 |
| | 効能・効果 | 女性における頻尿(小便の回数が多い)、軽い尿もれ、尿意切迫感(急に小便がしたいとの我慢し難い訴え) |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

| | |
|-----------------------|---|
| スイッチ OTC 化の 妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について OTC とすることに反対しない</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 男性がプロピペリン塩酸塩を服用した際には、排尿困難や尿閉などが発現するリスクがあるため、安易に OTC として使用されることを避け、医師の指導下で服用すべきと考える。一方、使用対象を女性に限定し、かつ投与量も通常量の半量となる 1 日 10mg とするのであれば、OTC として服用されることは異論がない。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 長期服用は避け、できるだけ週単位で副作用と効果の有無を確認する必要がある。そのためにも、薬剤師よりきちんと服薬指導がなされるべきである。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 プロピペリン塩酸塩に適応しない方に漫然と投与されることを避ける必要があること、ならびにプロピペリン塩酸塩の副作用発現状況を考慮して長期服用による副作用の重症化を避ける必要がある。</p> <p>3. その他</p> |
| 備考 | |

スイッチ O T C 医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------|--------------|---|
| 組 織 名 | 日本泌尿器科学会 | |
| 要望番号 | H29-7 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | プロピペリン塩酸塩 |
| | 効能・効果 | 女性における頻尿(小便の回数が多い)、軽い尿もれ、尿意切迫感(急に小便がしたいとの我慢し難い訴え) |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

| | |
|-----------------------|---|
| スイッチ OTC 化の 妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について 可</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 再審査期間から 18 年が経過し安全性は担保されていると考えるため。また女性に限定したスイッチ OTC 化であり、男性に比べ前立腺肥大症など残尿を生じうる疾患の頻度が少ないため。ただし OTC とする際は下記の留意事項を遵守すべきと考える。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>① 安全性を考慮して対象者を 75 歳未満の女性とし、男性や後期高齢者を除外する。投与量についても医療用の半量となる 1 日 1 回 10mg に減量すべきである。</p> <p>② プロピペリン塩酸塩は抗コリン作用を有することより、認知症を罹患している場合には投与しない。</p> <p>③ 1 週間単位の投与とし、服薬で症状の改善がみられない場合あるいは排尿困難や便秘などの抗コリン系副作用やその他の副作用が認められた場合には、直ちに泌尿器科専門医への受診を勧める必要がある。</p> <p>④ 服用期間が漫然と長期に亘らないようにする。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 医療専門知識を有していない一般消費者が、効果のみを期待して服用することを考慮して設定した。OTC 薬の除外とした男性などは、従来通り医師による診断下での治療が必要である。</p> <p>3. その他 「[資料] スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等」の「要望内容」のうち「効能・効果」で「小便」との記載が 2 か所あ</p> |
|-----------------------|---|

| | |
|----|-------------------------|
| | るが、「排尿」または「尿」に訂正すべきである。 |
| 備考 | なし。 |

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|------|--------------|--|
| 組織名 | 日本 OTC 医薬品協会 | |
| 要望番号 | H29-7 | |
| 要望内容 | 成分名 (一般名) | プロピペリン塩酸塩 |
| | 効能・効果 | 女性における頻尿(小便の回数が多い)、軽い尿もれ、尿意切迫感(急に小便がしたいと我慢し難い訴え) |

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

| | |
|-----------------------|--|
| スイッチ OTC 化の 妥当性 | <p>1. OTC とすることの可否について</p> <p>以下のことを前提とし、本剤の OTC 化は「可」と考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・効能・効果については、既承認の要指導・一般用医薬品と同様に、「女性における頻尿(排尿の回数が多い)、残尿感」とすること。 <p>〔上記と判断した根拠〕 すでに同種同効薬のフラボキサート塩酸塩が一般用医薬品として販売されている。 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ことから、医師の指導監督なしでも適切に使用可能な医薬品であると考ええる。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>セルフチェックシートの活用等により適正使用を図り、適切な注意喚起を行う。 なお、効能・効果及び用法・用量は、下記が妥当であると考ええる。</p> <p>【効能・効果】 女性における頻尿(排尿の回数が多い)、残尿感</p> <p>【用法・用量】 成人女性(15歳以上)1回2錠(10mg錠の場合)、1日1回食後に服用する。</p> |
|-----------------------|--|

| | |
|----|--------|
| | 3. その他 |
| 備考 | |

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 2008 に準拠して作成

尿失禁・頻尿治療剤
 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
バップフォー細粒2%
 BUP-4・tablet 10・tablet 20・fine granule 2%

| | |
|-------------------------------|---|
| 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 | 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） |
| 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・ 発売年月日 | 製造承認年月日：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 発売年月日：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 |
| 開発・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 製品情報部 医薬品情報室 TEL 0120-20-4527 FAX 03-3293-2451 受付時間：9時00分～17時30分（土・日・祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.taiho.co.jp/ |

本 IF は 2011 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境が大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

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・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
2. 一般名…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名（命名法）…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2
7. CAS 登録番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 7
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 8
7. 溶出性…………… 9
8. 生物学的試験法…………… 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 10
11. 力価…………… 10
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 10
14. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績…………… 12

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…………… 34
2. 薬理作用…………… 35

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 53
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 55
3. 吸収…………… 56
4. 分布…………… 56
5. 代謝…………… 60
6. 排泄…………… 62
7. 透析等による除去率…………… 63

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…………… 64
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 64
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 64
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 64
5. 慎重投与内容とその理由…………… 65
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 65
7. 相互作用…………… 65
8. 副作用…………… 66
9. 高齢者への投与…………… 80
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 80
11. 小児等への投与…………… 81
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 81
13. 過量投与…………… 82

14. 適用上の注意…………… 83
15. その他の注意…………… 83
16. その他…………… 83

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 84
2. 毒性試験…………… 86

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 93
2. 有効期間又は使用期限…………… 93
3. 貯法・保存条件…………… 93
4. 薬剤取扱い上の注意点…………… 93
5. 承認条件等…………… 93
6. 包装…………… 93
7. 容器の材質…………… 94
8. 同一成分・同効薬…………… 94
9. 国際誕生年月日…………… 94
10. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 94
11. 薬価基準収載年月日…………… 94

12. 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…………… 94
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 94
14. 再審査期間…………… 94
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報…………… 95
16. 各種コード…………… 95
17. 保険給付上の注意…………… 95

XI. 文献

1. 引用文献…………… 96
2. その他の参考文献…………… 97

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 98
2. 海外における臨床支援情報…………… 99

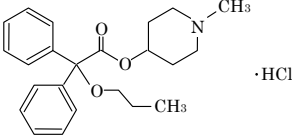
XIII. 備考

- その他の関連資料…………… 100

I. 概要に関する項目

| | |
|-------------------|---|
| 1. 開発の経緯 | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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・効果が追加承認された。</p> |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | <p>(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する。</p> <p>(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る。</p> <p>(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)に伴う尿失禁、頻尿を改善する。</p> <p>(4) 1 日 1 回の投与で優れた効果を発揮する。</p> <p>(5) 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る。</p> <p>(6) 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 (<i>in vitro</i>)。</p> <p>(7) アトロピン抵抗性の膀胱平滑筋収縮を抑制する (<i>in vitro</i>)。</p> <p>(8) 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(ラット <i>ex vivo</i>)。</p> <p>(9) 承認時及び市販後調査(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)。</p> <p>過活動膀胱に対する二重盲検比較試験及び高用量(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)、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)。</p> <p>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。</p> |

II. 名称に関する項目

| | |
|-------------------|---|
| 1. 販売名 | <p>(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%</p> |
| (2) 洋名 | <p>BUP-4 tablet 10 BUP-4 tablet 20 BUP-4 fine granule 2%</p> |
| (3) 名称の由来 | <p><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。)</p> |
| 2. 一般名 | <p>(1) 和名(命名法) プロピペリン塩酸塩(JAN)</p> |
| (2) 洋名(命名法) | <p>Propiverine Hydrochloride(JAN) Propiverine(INN)</p> |
| (3) ステム | <p>パバペリン様作用鎮痙薬：-verine</p> |
| 3. 構造式又は示性式 | <p>構造式：  </p> |
| 4. 分子式及び分子量 | <p>分子式：C₂₃H₂₉NO₃·HCl 分子量：403.94</p> |
| 5. 化学名(命名法) | <p>1-Methylpiperidin-4-yl 2,2-diphenyl-2-propoxyacetate monohydrochloride</p> |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | <p>P-4(治験番号) 別名：塩酸プロピペリン</p> |
| 7. CAS 登録番号 | <p>54556-98-8</p> |

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^{-1} |
| エタノール(95)* | 4.18 | ヘキサン | 3.48×10^{-1} |
| 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 | 1.13×10^1 |

*: 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 |
| 40℃, RH75% | 6 箇月 | 気密容器 | 変化なし |
| 60℃ | 6 箇月 | 気密容器 | 変化なし |
| 40℃, RH91% | 6 箇月 | 開封容器 | 1 ヶ月後よりわずかに固まっていたが、他は変化なし |
| 室内散乱光下* | 6 箇月 | 気密容器 | 変化なし |
| 直射日光下 | 3 箇月 | 気密容器 | 1 ヶ月後よりわずかに特異なにおいが認められたが他は変化なし |
| 1mg/mL 水溶液 室内散乱光下* | 6 箇月 | 気密容器 | 変化なし |

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

(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

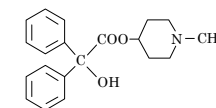
プロピペリン塩酸塩の水酸化ナトリウム試液・エタノール混液(1:1)溶液(1→100)を 22 時間還流加熱条件下で保存した結果、分解物として DPPA が認められた。

3) 紫外線照射下での分解物

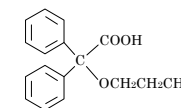
プロピペリン塩酸塩溶液(1→50)を紫外線照射下 63 時間保存した結果、分解物として BP と推定される化合物が認められた。

4) 直射日光下での分解物

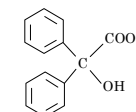
プロピペリン塩酸塩溶液(1→50)を直射日光下 2 ヶ月間保存した結果、分解物として BP と推定される化合物が認められた。



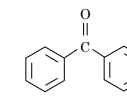
ベンジル酸1-メチル-4-ピペリジル
(DPr-プロピペリン)



ジフェニルプロパキン酢酸
(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 日本薬局方「プロピペリン塩酸塩」の確認試験による。







4. 有効成分の定量法 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、規格及び性状

○ 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
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 | 外 形 | | | 直径 (mm) | 厚み (mm) | 重量 (mg) |
|-----------|---|---|---|------------|------------|------------|
| | 表面 | 裏面 | 側面 | | | |
| バップフォー錠10 |  |  |  | 7.1 | 3.2 | 125 |
| バップフォー錠20 |  |  |  | 7.1 | 3.2 | 125 |

○ バップフォー細粒 2%
区 別：細粒剤
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)

(2) 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

(3) 識別コード

バップフォー錠 10：TC 271
バップフォー錠 20：TC 272
バップフォー細粒 2% 0.5g 分包：TC269
バップフォー細粒 2% 1.0g 分包：TC270

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

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

IV. 製剤に関する項目

| (2) 添加物 | バップフォー錠 10 : 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 バップフォー錠 20 : 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 バップフォー細粒 2% : 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シル 40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|---|------|----------|--------------------------------|------|----|--------|--------------|----|--------|--------------|--------------|----|----------|--------------|------|--------------|-----|--------|--------------|--------------|-----|----------|--------------|------|--------------|-----|-----|----------------------------|-----|-----|--------|------|-----|-----|--------|--------------------------------|-------------|-----|-----|------|-----------|-----|-----|------|
| | 該当資料なし 該当しない ○バップフォー錠 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (3) その他 | 該当資料なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 該当しない | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">長期保存試験</td> <td>25℃ RH60%</td> <td>3年</td> <td>PTP+紙箱</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td>25℃ RH60%</td> <td>3年</td> <td>プラスチック容器</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">加速試験</td> <td>40℃ RH75%</td> <td>6箇月</td> <td>PTP+紙箱</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td>40℃ RH75%</td> <td>6箇月</td> <td>プラスチック容器</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">苛酷試験</td> <td>40℃ RH75%</td> <td>6箇月</td> <td>無包装</td> <td>水分の増加傾向(約 2%)が認められたが他は変化なし</td> </tr> <tr> <td>40℃</td> <td>6箇月</td> <td>PTP+紙箱</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>60℃</td> <td>3箇月</td> <td>PTP+紙箱</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>室内 散乱光下*</td> <td>6箇月</td> <td>PTP</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>直射 日光下</td> <td>3箇月</td> <td>PTP</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 約 1000lx、1 日約 9 時間照射した(約 110 万 lx・hr)</p> | 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(規格の範囲内) | 25℃ RH60% | 3年 | プラスチック容器 | 変化なし(規格の範囲内) | 加速試験 | 40℃ RH75% | 6箇月 | PTP+紙箱 | 変化なし(規格の範囲内) | 40℃ RH75% | 6箇月 | プラスチック容器 | 変化なし(規格の範囲内) | 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 | 40℃ | 6箇月 | PTP+紙箱 | 変化なし | 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 | 室内 散乱光下* | 6箇月 | PTP | 変化なし | 直射 日光下 | 3箇月 | PTP | 変化なし |
| 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(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 25℃ RH60% | 3年 | プラスチック容器 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 加速試験 | 40℃ RH75% | 6箇月 | PTP+紙箱 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 40℃ RH75% | 6箇月 | プラスチック容器 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 40℃ | 6箇月 | PTP+紙箱 | 変化なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 室内 散乱光下* | 6箇月 | PTP | 変化なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 直射 日光下 | 3箇月 | PTP | 変化なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

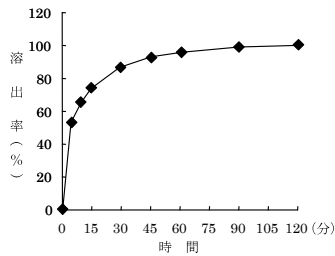
IV. 製剤に関する項目

| 4. 製剤の各種条件下における安定性(つづき) | ○バップフォー錠 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|---|-------|-------------------|--|------|----|--------|--------------|----|-------------------|--------------|-------------------|--------------|----------|--------------|------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|----------|--------------|--|-------------------|--|------------------------|-------|---------|------|-----------------|
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">長期保存試験</td> <td>室温</td> <td>3年</td> <td>PTP+紙箱</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td>25℃ RH60%</td> <td>3年</td> <td>プラスチック容器</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">加速試験</td> <td>40℃ RH75%</td> <td>6箇月</td> <td>PTP+紙箱</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td>40℃ RH75%</td> <td>6箇月</td> <td>プラスチック容器</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> </tbody> </table> | 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(規格の範囲内) | 25℃ RH60% | 3年 | プラスチック容器 | 変化なし(規格の範囲内) | 加速試験 | 40℃ RH75% | 6箇月 | PTP+紙箱 | 変化なし(規格の範囲内) | 40℃ RH75% | 6箇月 | プラスチック容器 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | |
| 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(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 25℃ RH60% | 3年 | プラスチック容器 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 加速試験 | 40℃ RH75% | 6箇月 | PTP+紙箱 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 40℃ RH75% | 6箇月 | プラスチック容器 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | ○バップフォー細粒 2% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">長期保存試験</td> <td rowspan="2">25℃ RH60%</td> <td rowspan="2">3年</td> <td>アルミネット 0.5g 分包</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td>アルミネット 1.0g 分包</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">加速試験</td> <td rowspan="2">40℃ RH75%</td> <td rowspan="2">6箇月</td> <td>アルミネット 0.5g 分包</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td>アルミネット 1.0g 分包</td> <td>変化なし(規格の範囲内)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">苛酷試験</td> <td rowspan="2">40℃ RH75%</td> <td rowspan="2">3箇月</td> <td>ガラスシャーレ</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>アルミネット 0.5g 分包</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">D₆₅ ランプ</td> <td rowspan="2">38 日*</td> <td>ガラスシャーレ</td> <td>変化なし</td> </tr> <tr> <td>ガラスシャーレ (遮光)</td> <td>変化なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 1400lx D₆₅ ランプで 135 万 lx・hr 照射</p> | 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 | アルミネット 0.5g 分包 | 変化なし(規格の範囲内) | アルミネット 1.0g 分包 | 変化なし(規格の範囲内) | 加速試験 | 40℃ RH75% | 6箇月 | アルミネット 0.5g 分包 | 変化なし(規格の範囲内) | アルミネット 1.0g 分包 | 変化なし(規格の範囲内) | 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 | アルミネット 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 | D ₆₅ ランプ | 38 日* | ガラスシャーレ | 変化なし | ガラスシャーレ (遮光) |
| 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 | アルミネット 0.5g 分包 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | アルミネット 1.0g 分包 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 加速試験 | 40℃ RH75% | 6箇月 | アルミネット 0.5g 分包 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | アルミネット 1.0g 分包 | 変化なし(規格の範囲内) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | アルミネット 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | D ₆₅ ランプ | 38 日* | ガラスシャーレ | 変化なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | ガラスシャーレ (遮光) | 変化なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 該当資料なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

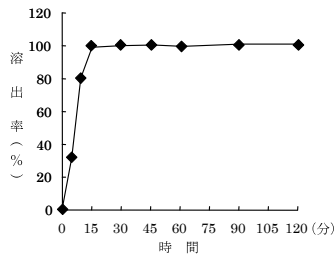
IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

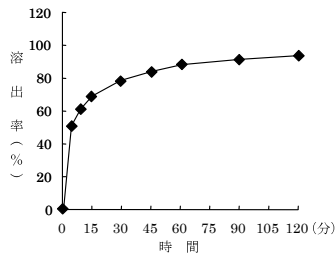
溶出試験：日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法(回転数：50rpm、試験液：水)に従い試験を行った。



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。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- ・バップフォー錠 10 及びバップフォー錠 20
日本薬局方「プロピペリン塩酸塩錠」の確認試験による。
- ・バップフォー細粒 2%
紫外可視吸光度測定法による。

IV. 製剤に関する項目

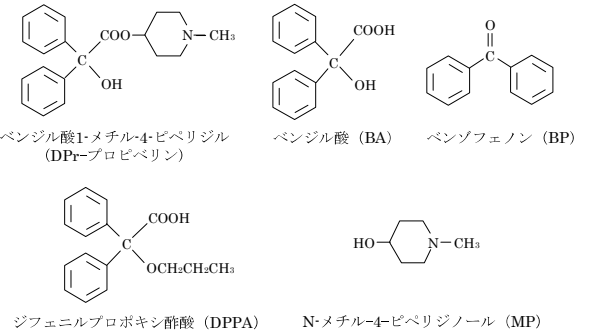
10. 製剤中の有効成分の定量法

- ・バップフォー錠 10 及びバップフォー錠 20
日本薬局方「プロピペリン塩酸塩錠」の定量法による。
- ・バップフォー細粒 2%
液体クロマトグラフィーによる。

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

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。

2. 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。

<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。

V. 治療に関する項目

3. 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 |
| 第II相 | 探索的試験 有効性、安全性の検討 | 単回投与 | 高齢者 |
| | | 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、用量反応関係の検証 | 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 |
| | | 二重盲検並行群間比較 | 神経因性膀胱、不安定膀胱の患者 |
| | | 二重盲検並行群間比較 | 神経性頻尿、刺激膀胱の患者 |
| | | 二重盲検並行群間比較 | 過活動膀胱の患者 |
| | | 非盲検 | 過活動膀胱の患者 |
| | | 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、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、刺激膀胱、神経因性膀胱の患者 | | | |
| 神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性膀胱、不安定膀胱の患者 | | | |
| 神経因性膀胱の患者 | | | |

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果^{1~15)}

1. 臨床効果^{1~5), 8~15)}

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^{6,7)}

(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 |
| 本剤 | 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 |
| 本剤 | 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 |
| 本剤 | 231 | 1.61 | 1.84 | -1.18 | 1.64 | -1.40 | -0.97 |

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果^{1~15)}
(つづき)

(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、過活動膀胱の主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。

(3) 臨床薬理試験:
忍容性試験^{16~19)}

健康成人男子に本剤を単回(5、10、15、20mg、各6名)¹⁶⁾、頻回(20mg1日2回¹⁷⁾及び10mg1日3回¹⁸⁾、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¹⁷⁾及び30mg/日(分3)を7日間¹⁸⁾、各5名)経口投与し、安全性を確認した¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

[出典] 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)
花岡一雄 他: 社内資料, 研究報告書 No.60(1993)

注) 本剤に対して承認されている用法・用量は「通常、成人にはプロピベリン塩酸塩として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。

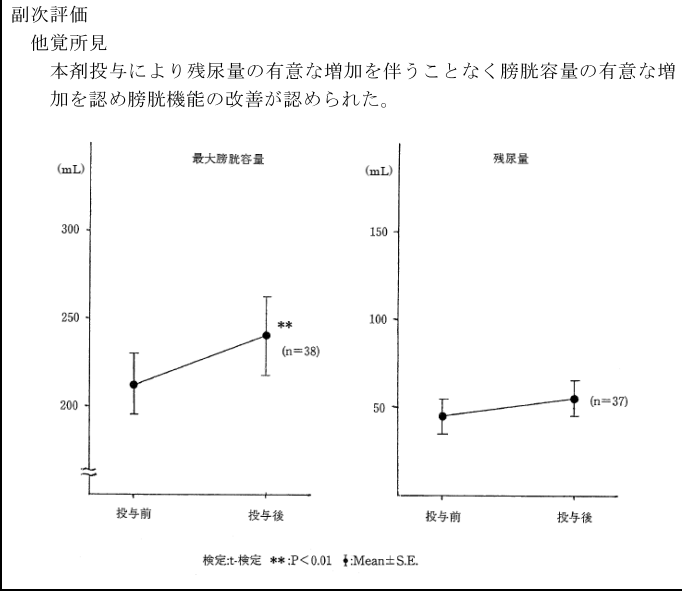
(4) 探索的試験:
用量反応探索試験¹⁾

目的: 本剤の有効性、安全性、用量反応関係(20mg/日)の検証

| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|----|------|----|----|----|--------|-----|----|----|------|----|----|----|--------|--------|---|---|---|---|---|----|------|------|---|---|---|----|---|----|------|------|---|---|---|---|---|---|------|----|---|----|----|----|---|----|
| 対象 | 頻尿また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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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、重篤な合併症また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 | 主要評価 有効性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <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> | | | | | | | 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 |
| 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有効率: 「有効」以上 * : 神経性頻尿2例、神経因性膀胱の疑い1例、萎縮膀胱1例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：
用量反応探索試験¹⁾
(つづき)



副作用

| 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 |
| 掻痒 | 1 |

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。

【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・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

(5) 検証的試験
1) 無作為化並行
用量反応試験^{2,3)}

目的：本剤の有効性、安全性、用量反応関係(20、30、40mg/日)の検証

| | |
|--------|--|
| 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 | 頻尿また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 |
| 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、重篤な合併症また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 |

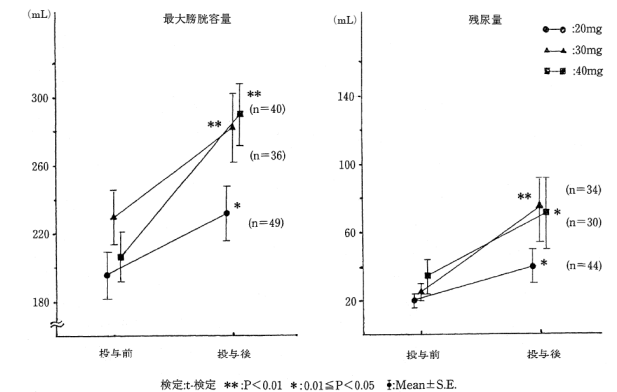
本剤の至適投与量は30mg以下と判断された。

主要評価
有効性

| 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 | | |

*: $0.01 \leq P < 0.05$ NS: $0.05 \leq P$ 有効率: 「有効」以上

結果
副次評価
他覚所見
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。



V. 治療に関する項目

1) 無作為化並行
用量反応試験^{2,3)}
(つづき)

副作用

副作用発現率は用量依存的に増加し、臨床に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 |
| 痒痒・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(GOT)上昇1件、ALT(GPT)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。

[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・用量は「通常、成人にはプロピベリン塩酸塩として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

1) 無作為化並行
用量反応試験^{2,3)}
(つづき)

目的：本剤の有効性、安全性、用量反応関係(10、20、30mg/日)の検証

| 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 | 頻尿また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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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、重篤な合併症また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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤の至適投与量は1日20mgと判断された。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主要評価 有効性 有効率は20mg群と30mg群が10mg群に比べて高かった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <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>**</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> <td>**</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> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> | 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 | ** | ** | 20mg | 9 | 24 | 10 | 11 | 0 | 54 | 61.1 | ** | 30mg | 10 | 21 | 16 | 4 | 1 | 52 | 59.6 | NS |
| 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 | ** | ** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20mg | 9 | 24 | 10 | 11 | 0 | 54 | 61.1 | | ** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30mg | 10 | 21 | 16 | 4 | 1 | 52 | 59.6 | | NS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ** : P<0.01 NS : 0.05≤P 有効率 : 「有効」以上 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>副次評価 他所所見 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> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

1) 無作為化並行
用量反応試験^{2,3)}
(つづき)

| 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 | | | | |
| 口渇・口渇感 | 2 | 5 | 6 | 13 |
| 便秘 | 1 | | 3 | 4 |
| 発疹・痒疹・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 |
| 嗝声 | | | 1 | 1 |
| 気分不快感 | | 1 | | 1 |
| 動悸 | 1 | | | 1 |

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 (GPT) 上昇1件が1症例で認められた。

〔出典〕高安久雄 他：臨床医薬、6 (6)、761-776 (1990)

注) 本剤に対して承認されている用法・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

2) 比較試験⁴⁻⁷⁾

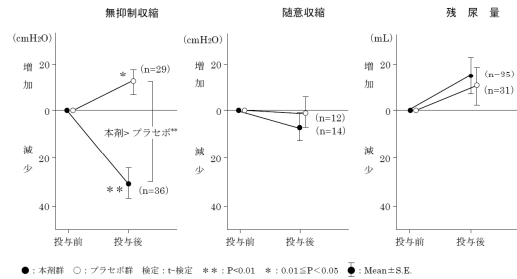
① 神経因性膀胱、不安定膀胱 (プラセボとの比較)⁴⁾

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 | 頻尿また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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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、重篤な合併症また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 有効性 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>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> <td></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>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> <td></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>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> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*** : P<0.01 * : 0.01≦P<0.05 有効率 : 「有効」以上</p> <p>副次評価 他覚所見 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> <p>初発尿意量 (mL) : 本剤群 (n=44) 投与前 0, 投与後 約35 (**) ; プラセボ群 (n=38) 投与前 0, 投与後 約10 (n.s.)</p> <p>最大膀胱容量 (mL) : 本剤群 (n=44) 投与前 0, 投与後 約45 (**); プラセボ群 (n=39) 投与前 0, 投与後 約10 (n.s.)</p> <p>コンプライアンス^{*)} : 本剤群 (n=40) 投与前 0, 投与後 約15 (**); プラセボ群 (n=35) 投与前 0, 投与後 約-10 (n.s.)</p> <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> | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

2) 比較試験^{4~7)}
(つづき)



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 | 1 | 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・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%)で両群間に有意差はなく、臨床検査成績についてもとくに臨床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 | | | NS |
| 口渇・口渇感 | 2 | 3 | |
| 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(GPT)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

2) 比較試験^{4~7)}
(つづき)

- ② 神経性頻尿、刺激膀胱(他剤との比較)⁵⁾
- ③ 過活動膀胱(プラセボとの比較)⁶⁾

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 | 切迫性尿失禁また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日間において24時間あたりの排尿回数が平均8.0回以上、切迫性尿失禁また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 | 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 ②24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量 ③24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量 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過活動膀胱症状質問票(OABSS)合計スコアの変化量 ⑦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 ・排尿の問題 ・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 |

V. 治療に関する項目

2) 比較試験^(4~7)
(つづき)

主要評価

24時間あたりの平均排尿回数の変化量

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。

| 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) | |

副次評価

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

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)。

| 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) | |

②24時間あたりの平均尿意切迫感回数の変化量

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)。

| 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) | |

③24時間あたりの平均切迫性尿失禁回数の変化量

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)。

| 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) | |

結果

V. 治療に関する項目

2) 比較試験^(4~7)
(つづき)

④1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) | |

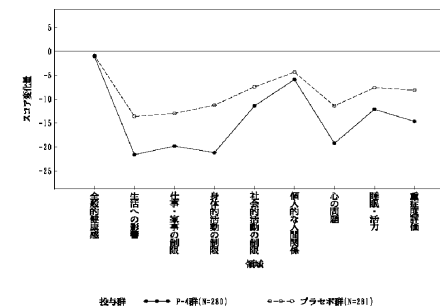
⑥過活動膀胱症状質問票(OABSS)合計スコアの変化量

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・家事的制限」、「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。



V. 治療に関する項目

2) 比較試験^{4~7)}
(つづき)

①副作用

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)。

| 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) |

主な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。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。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。

②臨床検査値

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。

③12 誘導心電図の QTc (Bazett)

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。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。

[出典] 後藤百万：社内資料，研究報告書 No. 338 (2009)

V. 治療に関する項目

2) 比較試験^{4~7)}
(つづき)

目的：本剤の高用量(40mg/日)での有効性、安全性の確認⁷⁾

| | |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 |
| 対象 | 切迫性尿失禁また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、切迫性尿失禁また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または尿意切迫感が週 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 ・排尿の問題 ・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 |

V. 治療に関する項目

2) 比較試験^(4~7)
(つづき)

| | |
|----|--|
| 結果 | <p>主要評価</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</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) 比較試験^(4~7)
(つづき)

| | |
|--|--|
| | <p>⑧キング健康調査票の領域ごとのスコアの変化量</p> <p>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)。</p> |
| | <p style="text-align: center;">(N=42)</p> |
| | <p>①副作用</p> <p>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。主な副作用は抗コリン剤によくみられる口渇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。</p> <p>②臨床検査値</p> <p>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。</p> <p>③12誘導心電図のQTc(Bazett)</p> <p>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。</p> |

[出典] 後藤百万:社内資料, 研究報告書 No.339(2009)

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験^{8~15)}

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 | 頻尿また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 | 頻尿また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、重篤な合併症また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)</p> <p>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)</p> <p>有効率 75.4%と高い有効率を示した。</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)</p> <p>尿失禁及び昼間頻尿に高い改善率が認められた。</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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験^{8~15)}

(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"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用評価例数</td> <td>254</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数</td> <td>46(18.1%)</td> </tr> <tr> <td>副作用発現件数</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>投与中止例数</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td rowspan="14">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>痒痒・痒痒感</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> <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、痒痒感 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"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用評価例数</td> <td>61</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数</td> <td>6(9.8%)</td> </tr> <tr> <td>副作用発現件数</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>投与中止例数</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">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>痒痒感</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 | 痒痒・痒痒感 | 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 | 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 | 痒痒感 | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 痒痒・痒痒感 | 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 | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 痒痒感 | 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 決 他：新薬と臨床, **39**(4), 699-706(1990)
 小島弘敬 他：新薬と臨床, **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

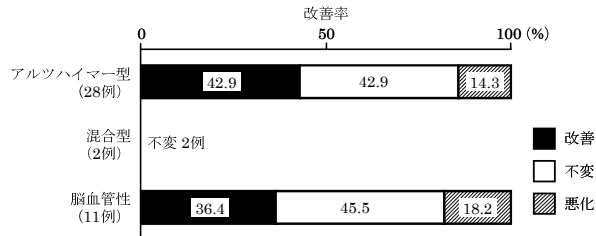
4) 患者・病態別試験

20)

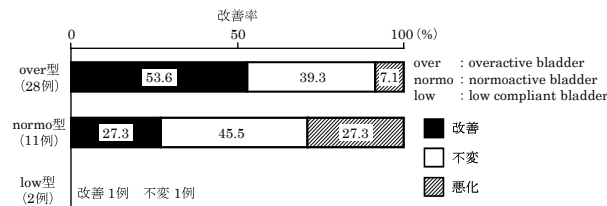
○ 認知症のある尿失禁患者に対する効果²⁰⁾

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。

バ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。

使用上の注意(抜粋)：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。

V. 治療に関する項目

(6) 治療の使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)^{21~26)}

① 使用成績調査²¹⁾

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(副作用の内訳についてはⅧ-8.「副作用」の項参照)。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-3. (2)「臨床効果」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)^{22~26)}

a. 小児に対する調査²²⁾

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²³⁾

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(Ⅷ-8.「副作用」の項参照)。最終全般改善度では改善以上が 58.3%(228 例/391 例)であった。

V. 治療に関する項目

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)^{21~26)}(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+プロピベリン塩酸塩併用投与群(BH群)との比較調査^{24,25)}
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^{24,25)}。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²⁵⁾。

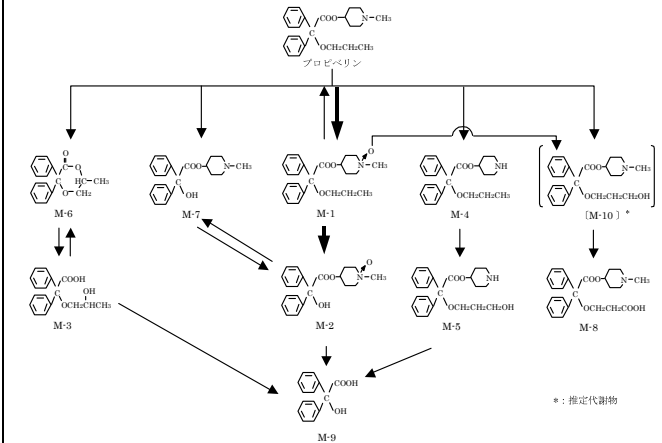
d. 前立腺切除後でも除去されない頻尿・尿失禁を有している患者に対する調査²⁶⁾
前立腺切除術施行3週間以上経過後も頻尿もしくは切迫性尿失禁が継続している神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)の症例を対象に実施した。本剤 20mg を1日1回夕食後に4週間経口投与した。その結果、安全性評価症例は90例で、副作用は21例、25件に認められ、副作用発現率は23.3%(21例/90例)であった。最終全般改善度では改善以上が52.3%(45例/86例)であった。昼間・夜間排尿回数、尿失禁回数・程度、尿意切迫感のいずれにおいても、投与前に比し減少又は改善を示した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

プロピベリン塩酸塩(以下プロピベリンと略)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^{27,29,30)}。

| 化合物 | 主な薬理作用 |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| プロピベリン | 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[プロピベリン(N→O)] | カルシウム拮抗作用(モルモット) |
| M-2[DP _r -プロピベリン(N→O)] | 抗コリン作用(モルモット) |
| M-7[DP _r -プロピベリン]* | 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-プロピベリン]

M-5 [ω-OH-DM-プロピベリン]

M-6 [ω-1-OH-Pr-BA(L)] (M-3の互変異性体)

M-8 [ω-COOH-プロピベリン]

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

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^{28~37)}

○ 作用部位²⁸⁾
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一排尿筋反射のうち、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²⁸⁾。

○ 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)²⁸⁾

[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]

プロピベリンは 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 |
| プロピベリン | 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))

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・作用機序^{28~37)}
(つづき)

2) 摘出膀胱平滑筋の収縮抑制作用 (in vitro)^{29~32)}

①各種動物の摘出膀胱平滑筋^{29,30)}

[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。

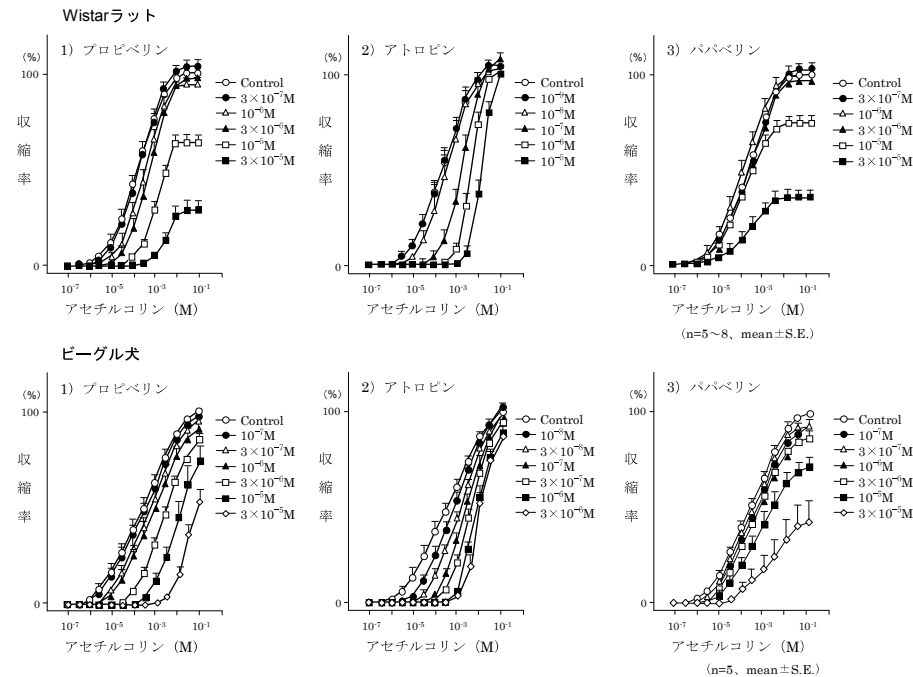
[結果]

a. アセチルコリン収縮の抑制作用(抗コリン作用)^{29,30)}

プロピベリンは、ラットにおいて 10⁻⁶M より、またイスにおいて 3×10⁻⁷M 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ベリンは、10⁻⁶M よりアセチルコリン用量反応曲線の右方への平行移動、10⁻⁶M 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 10⁻⁶M 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。

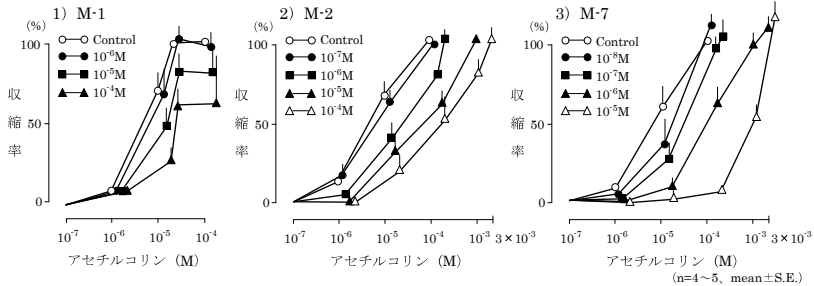
また、M-2 及び M-7 においてはそれぞれ 10⁻⁶M 及び 10⁻⁷M からアセチルコリン用量反応曲線の右方への平行移動のみが認められ、競合的拮抗作用が示唆された。



VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・
作用機序^{28~37)}
(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)^{29,30)}

プロピペリンはラット及びびイヌにおいて 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 $4.0 \times 10^{-6}\text{M}$ および $3.9 \times 10^{-6}\text{M}$ 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^{-3}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^{-3}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 | — | — | $> 10^{-1}$ |
| M-2 | — | — | $> 10^{-1}$ |
| M-7 | — | — | 1.3×10^{-4} |
| ババペリン | 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.)

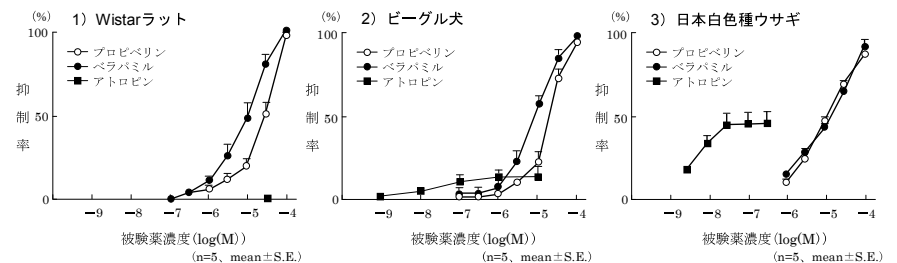
VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・
作用機序^{28~37)}
(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)^{29,31)}

プロピペリンはラット及びびイヌにおいて、いずれも $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 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。



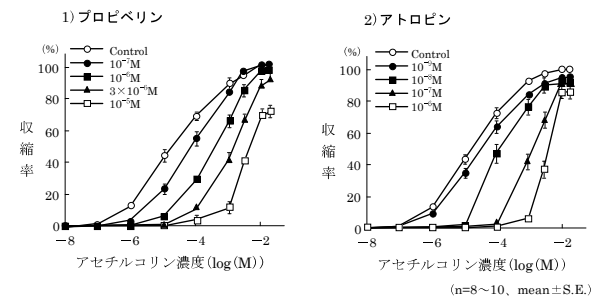
② ヒト臍出膀胱平滑筋³²⁾

[方法]

ヒト臍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)³²⁾

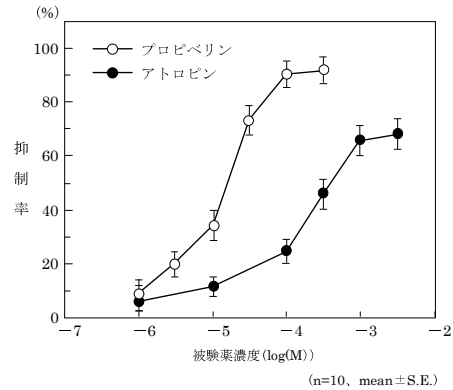
プロピペリンは 10^{-7}M ~ 10^{-3}M において、アセチルコリン用量反応曲線の右方への平行移動を示し、 10^{-3}M においては最大収縮の抑制を示した。一方、アトロピンは 10^{-9}M ~ 10^{-3}M において、アセチルコリン用量反応曲線の右方への平行移動を示したが、最大収縮の抑制を示さなかった。プロピペリン及びアトロピンの pA_2 は、それぞれ 6.48 及び 8.35 であった。



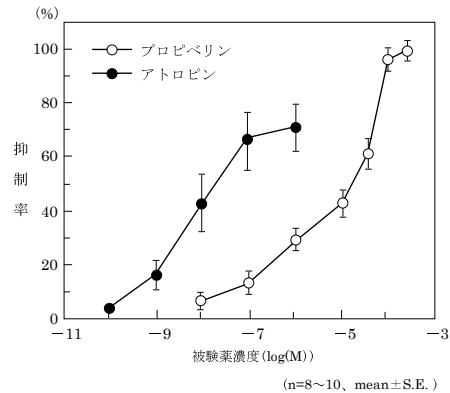
VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・
作用機序^{28~37)}
(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)³²⁾
プロピペリンは 10^{-6}M ~ $3 \times 10^{-1}\text{M}$ 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 $2.5 \times 10^{-1}\text{M}$ であった。



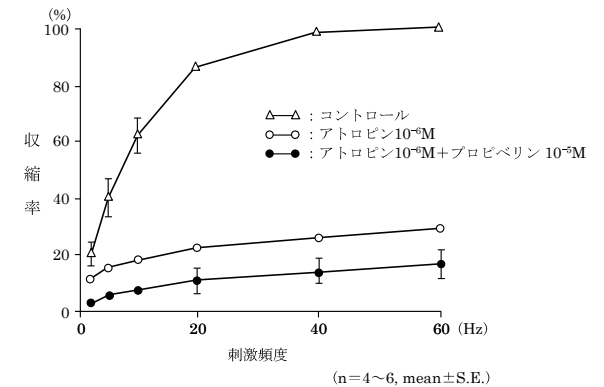
c. 経壁電気刺激収縮の抑制作用 (抗コリン及びカルシウム拮抗作用)³²⁾
プロピペリンは 10^{-8}M より 10^{-4}M において用量依存的な抑制を示し、最大 97.5% の抑制が認められた。一方、アトロピンは 10^{-10}M ~ 10^{-3}M において用量依存的な抑制を示したが、最大 72.3% の部分的な抑制が認められたに過ぎなかった。



VI. 薬効薬理に関する項目

- (1) 作用部位・
作用機序^{28~37)}
(つづき)

d. アトロピン抵抗性収縮に対する作用 (ヒト臍出膀胱平滑筋, *in vitro*, 抗コリン及びカルシウム拮抗作用)³³⁾
ヒト臍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^{28~37)}
(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)^{34~36)}

① *in vitro* での試験^{34, 35)}

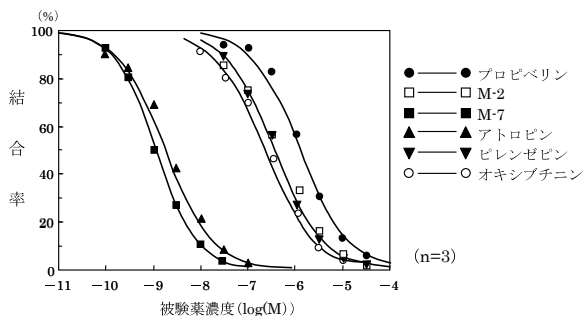
[方法]

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。

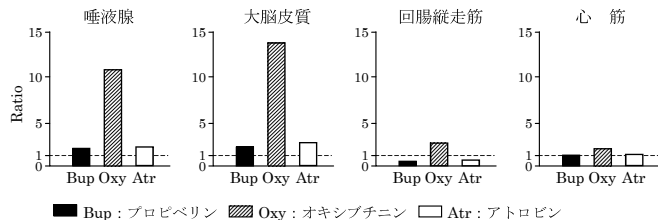
なお、別に大過剰のアトロピン(10⁻⁶M)を添加して³H-QNB結合量(非特異的結合)を測定し、補正した。

[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およ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倍および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。



VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・
作用機序^{28~37)}
(つづき)

② *ex vivo* での試験³⁶⁾

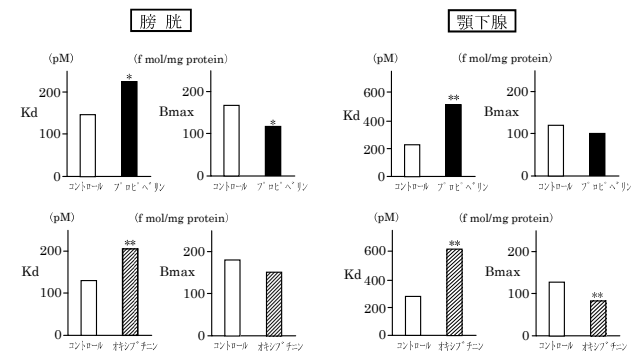
[方法]

ラットにプロピペリン 24.8~297 μmol/kg またはオキシブチニン 50.8、127 μmol/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^{28~37)}
(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)³⁰⁾

[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 (10⁻⁵~10⁻¹M) 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 ⁻¹ | 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、対照群) (mean ± S.E.)

VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 作用部位・
作用機序^{28~37)}
(つづき)

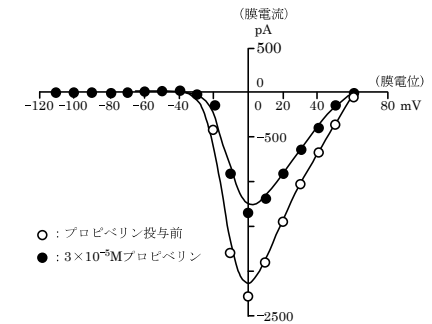
5) 単離膀胱平滑筋細胞のカルシウム電流に対する作用 (カルシウム拮抗作用)³⁷⁾

[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 × 10⁻⁵M で抑制した。細胞 (n=8~9) を用いて算出した 50%抑制濃度は 2.1 × 10⁻⁵M 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^{38~43)}

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^{38, 39)}

[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)³⁸⁾

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。

プロピベリンでは 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。ペラパミル 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)³⁹⁾

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。

プロピベリン(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。

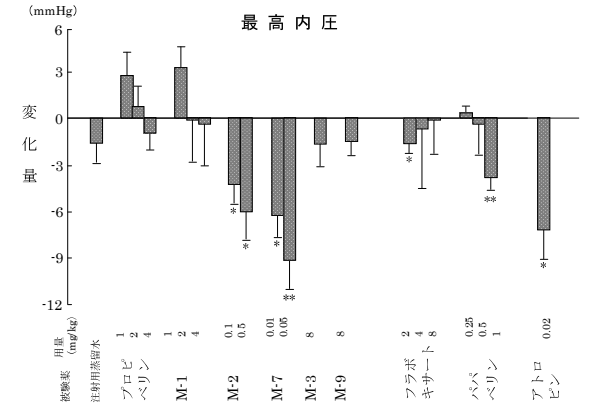
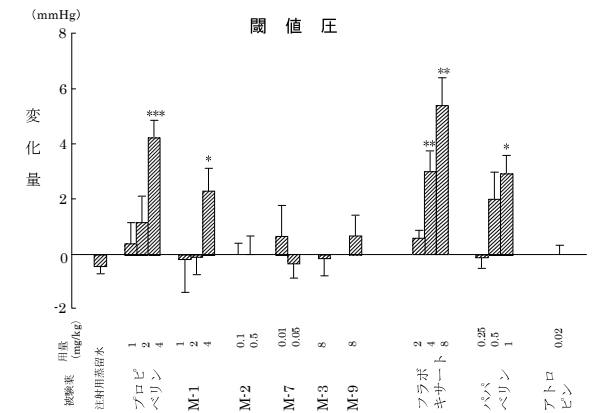
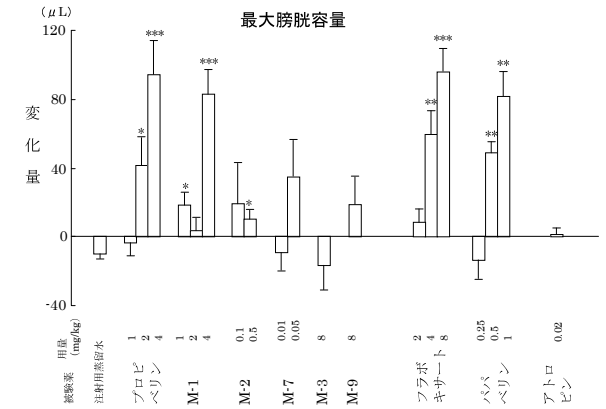
また、パバベリン(0.5、1.0mg/kg)でも最大膀胱容量の有意な増加が認められた。

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^{38~43)}(つづき)



*: P<0.05, **: P<0.01 (Student's 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^{38~43)} (つづき)

②除脳イスでのシストメトリー(静脈内投与)^{40,41)}

a. プロピペリンの作用⁴⁰⁾

[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 分を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)^{40,41)}

[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. (除脳イス)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。

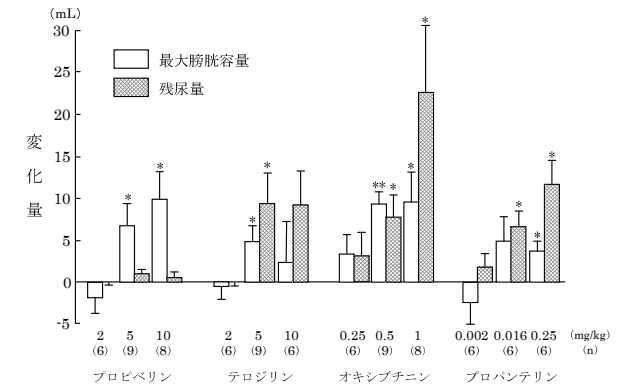
[結果]

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)及びプロバンテリン(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)及びプロバンテリン(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。

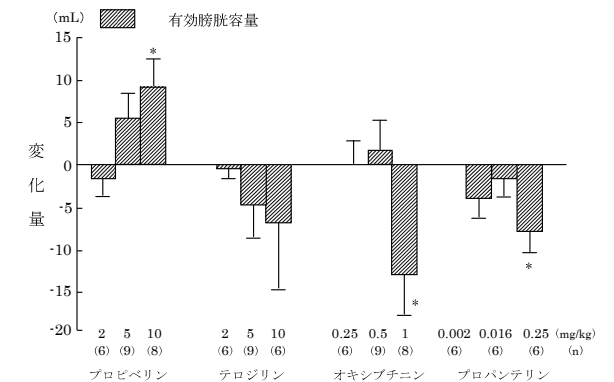
有効膀胱容量の有意な増加は、プロピペリン(10mg/kg)投与でのみ認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{38~43)} (つづき)



* : P<0.05, ** : P<0.01 (Studentのpaired t検定) (n=6~9, mean±S.E.)



* : P<0.05 (Studentのpaired t検定) (n=6~9, mean±S.E.)

2) 律動的膀胱収縮の抑制作用(静脈内投与)^{38,39)}

[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。イス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]

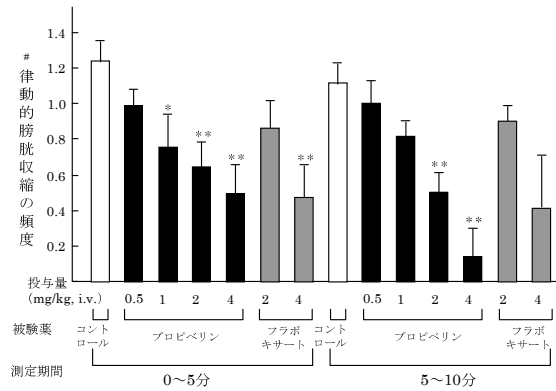
① ビーグル犬³⁸⁾

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^{38~43)}(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³⁹⁾

プロベベリン(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 |
| プロベベリン | 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.)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績^{38~43)}(つづき)

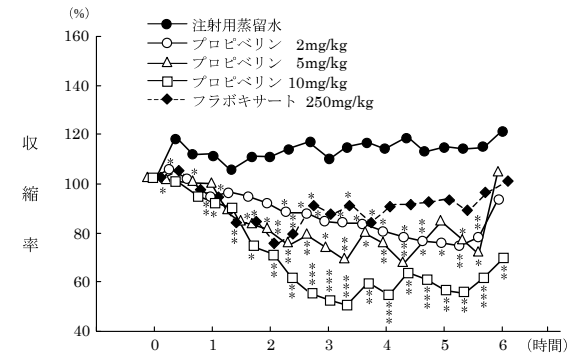
3) 麻酔イヌでの骨盤神経刺激による膀胱収縮の抑制作用(経口投与)⁴²⁾

[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]

プロベベリンは骨盤神経刺激による膀胱収縮に対し、用量依存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^{38~43)} (つづき)

4) 認識障害モデルにおける検討⁴³⁾

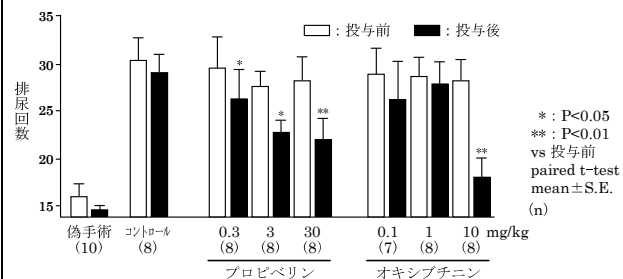
[方法]

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。

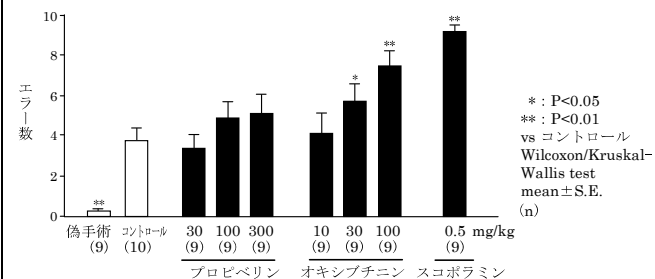
認識障害に及ぼす影響は8方向放射状迷路で起こしたエラー回数により評価した。手術後2週目から、20日間にnBM損傷ラットに迷路課題を10セッション行わせ、10セッション目の習得検査1時間前に被験薬または蒸留水(対照群)を経口投与した。スコポラミンは習得検査30分前に皮下投与した。

[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。オキシプチニンでは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。



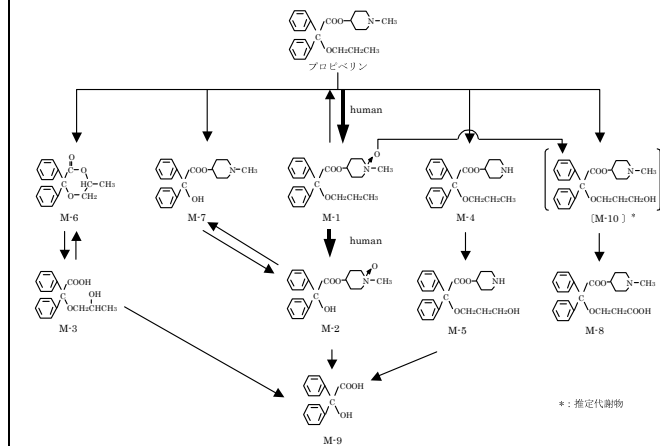
(3) 作用発現時間・持続時間

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。

プロピペリンは主として次の代謝経路が予想されている(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^{27, 29, 30)}。

(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[DP _r -プロピペリン(N→O)] | 抗コリン作用(モルモット) |
| M-7[DP _r -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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

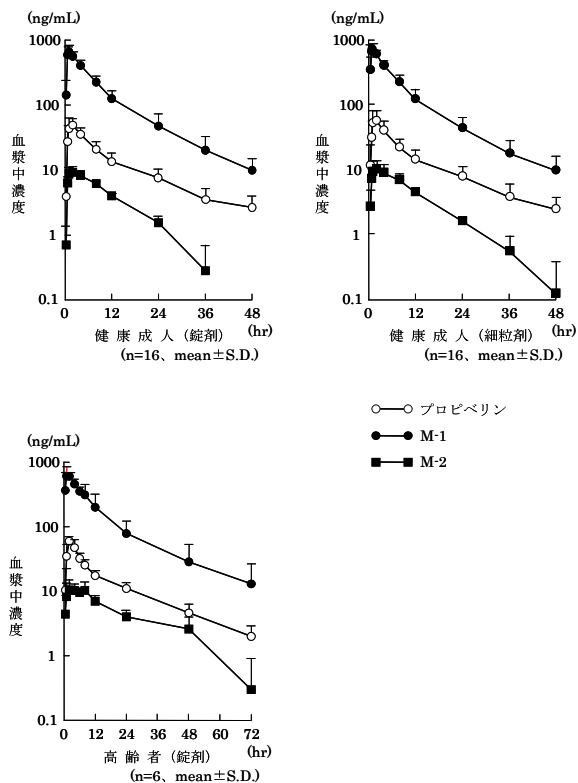
(2) 最高血中濃度到達時間⁴⁵⁾

プロピペリン 20mg を健康成人 (20~33 歳、錠剤、細粒剤とも n=16) に単回経口投与した時の平均 Tmax はプロピペリン(未変化体)では錠剤 1.67±0.52 時間、細粒剤 1.69±0.79 時間、代謝物 M-1 では錠剤 1.04±0.40 時間、細粒剤 0.98±0.31 時間、M-2 では錠剤 1.69±0.48 時間、細粒剤 2.13±1.02 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{19,44,45)}

1) 単回投与^{44,45)}

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。

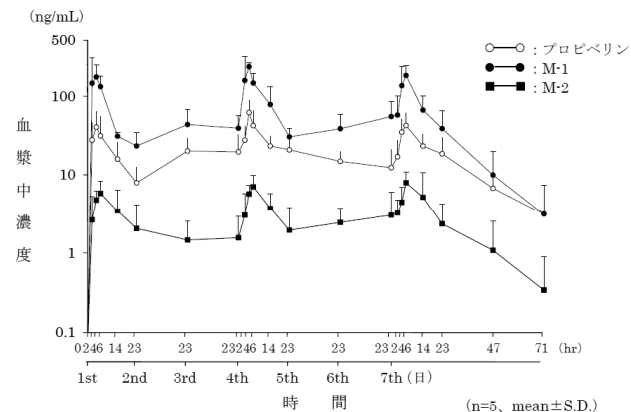


VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{19,44,45)} (つづき)

2) 反復投与¹⁹⁾

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。



3) 生物学的同等性⁴⁵⁾

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 |

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 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

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

2. 薬物速度論的

パラメータ^{19, 44~46)}

- (1) コンパートメントモデル
- (2) 吸収速度定数
- (3) バイオアベイラビリティ
- (4) 消失速度定数
- (5) クリアランス
- (6) 分布容積

該当資料なし

○ 単回投与^{44, 45)}

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。

| 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 ^{*3} |
| 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. (3)臨床試験で確認された血中濃度 2)「反復投与」の項参照¹⁹⁾)

(7) 血漿蛋白結合率

血清たん白結合率 (*in vitro*)⁴⁶⁾

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 α₁-酸性糖たん白(α₁-AGP)に対する K 値(それぞれ 0.5×10⁶、4.6×10⁶M⁻¹)より、アルブミンと α₁-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 | | | | |
| | | 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)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収^{16, 47)}

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_{0~48} 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¹⁶⁾。

| 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)⁴⁷⁾

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。

4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性
- (2) 血液-胎盤関門通過性⁴⁸⁾

該当資料なし

該当資料なし

<参考>胎盤通過性(ラット)⁴⁸⁾

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⁴⁸⁾(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)

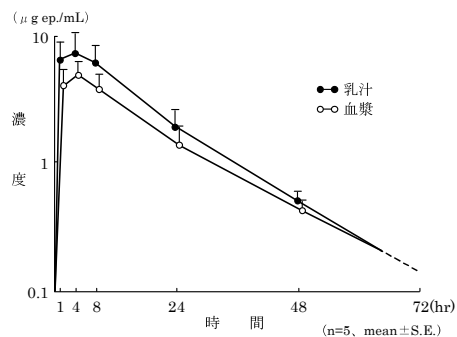
(3) 乳汁への移行性⁴⁸⁾

該当資料なし

<参考>乳汁移行性(ラット)⁴⁸⁾

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^{47, 49)}

該当資料なし

<参考>組織内濃度(ラット)^{47, 49)}

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) | 48 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) | |
| 辜 丸 | 1.63 ± 0.83 (0.31) | 6.76 ± 1.06 (1.16) | 2.76 ± 0.56 (1.65) | |
| 副辜丸 | 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^{47, 49)} (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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

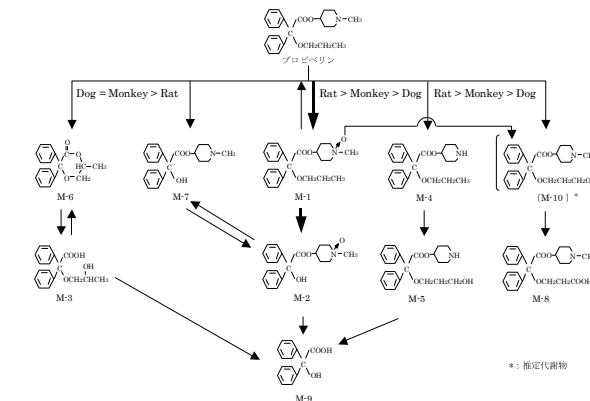
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{46, 49, 50)}

1) <参考>代謝経路(動物)^{46, 49, 50)}

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。

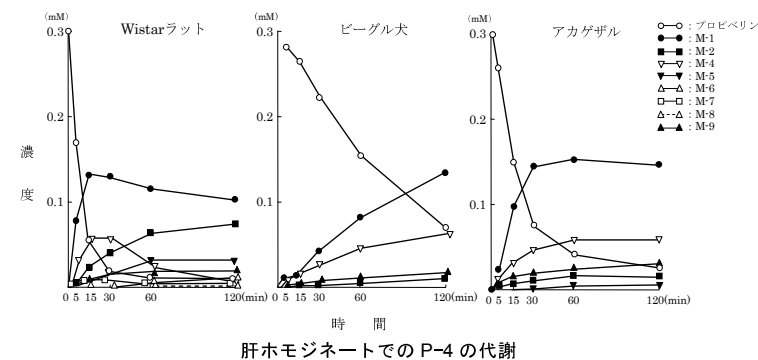
主代謝経路はプロピペリンからM-1を経てM-2に至る経路であると考えられた。



2) <参考>代謝部位(*in vitro*)⁴⁶⁾

ラット、イヌ及びサル(アカゲザル)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。



肝ホモジネートでのP-4の代謝

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

| | |
|---|--|
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 ^{51~53)} | <p>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 (<i>in vitro</i>)⁵¹⁾。</p> <p>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 (Ki 値) は 700 μM 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 (<i>in vitro</i>)⁵²⁾。</p> <p>また、プロピペリンは治療時の最高血漿中濃度 (約 0.3 μM) では CYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害せず、100 倍高濃度の 30 μM でのみ弱い阻害作用が認められた (<i>in vitro</i>)⁵³⁾。</p> |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 ⁵⁴⁾ | <p>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⁵⁴⁾。</p> |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>M-3：特筆すべき活性は認められなかった。</p> |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | <p>VII-2. 「薬物速度論的パラメータ」の項参照。</p> |

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄^{16,19,44,47)}

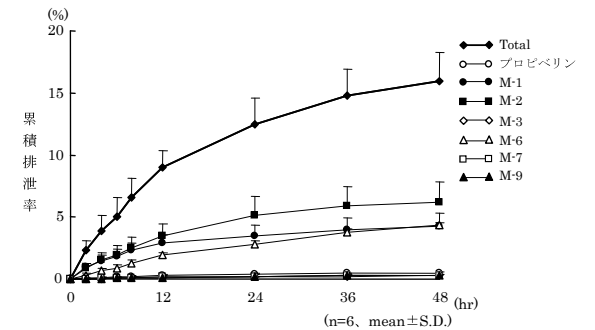
- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

尿中、糞中

1) 単回投与後の尿中排泄^{16,44)}

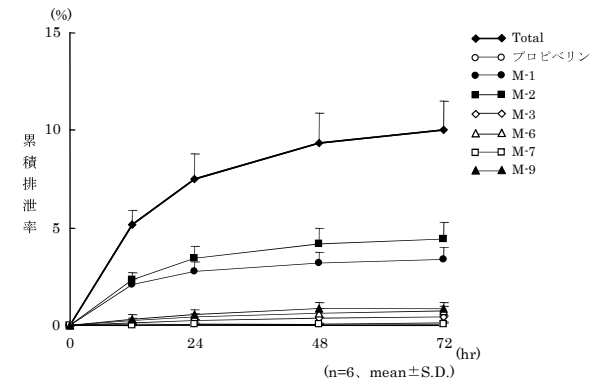
① 健康成人 (27~47 歳)⁴⁶⁾

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。



② 高齢者 (55~63 歳)⁴⁴⁾

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。

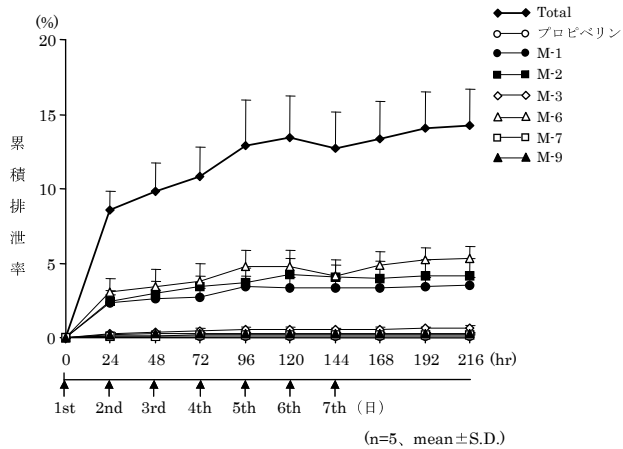


VII. 薬物動態に関する項目

- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度
(つづき)

2) 反復投与後の尿中排泄¹⁹⁾

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。



<参考>尿糞中排泄(ラット)¹⁷⁾

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)¹⁷⁾

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。

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

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。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

V-1. 「効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V-2. 「用法及び用量」の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

5. 慎重投与と内容とその理由^{55~57)}

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)

<解説>

(6) パーキンソン症状の発現又は悪化が報告されている^{55,56)}。作用機序は不明。(なお、ドパミン D₂受容体結合親和性は低い(*in vitro*)⁵⁷⁾。)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

7. 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)。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

| 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あらわれることがある。 | 抗コリン作用が増強される。 |

8. 副作用^{1~5, 7~15, 21~26, 55, 56)}

(1) 副作用の概要

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。

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。(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。(効能追加時)

(2) 重大な副作用と初期症状

- (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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 重大な副作用と
初期症状(つづき)

- 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。

(3) その他の副作用

(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、嗄声、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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{1~15, 21~26)}

1) 副作用発現頻度
承認時^{1~5, 8~15)}、使用成績調査²¹⁾及び特別調査^{22~26)}及び効能追加試験^{6, 7)}における副作用発現状況を次に示した。

副作用発現状況(1)

| | 承認時 [†] | 市販後調査 | | 効能追加試験 | | 合計 |
|------------|------------------|--------|-------------------|--------|--------|--------|
| | | 使用成績調査 | 特別調査 [‡] | 比較試験 | 高用量試験 | |
| 調査症例数 | 932 | 10367 | 720 | 291 | 45 | 12355 |
| 副作用等の発現症例数 | 195 | 966 | 128 | 80 | 19 | 1388 |
| 副作用等の発現件数 | 258 | 1096 | 149 | 112 | 29 | 1644 |
| 副作用等の発現率 | 20.92% | 9.32% | 17.78% | 27.49% | 42.22% | 11.23% |

†：臨床検査値異常を副作用として取り扱った。
‡：特別調査は次の合計を示した。
①長期使用に関する調査
②小児に対する調査
③前立腺肥大を合併する患者に対する調査
④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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用発現状況一覧表(2)

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現件数(発現率: %) | | | | | 合計 |
|------------|----------------------|------------|-----------|------------|------------|------------|
| | 承認時迄 | 市販後調査 | | 効能追加試験 | | |
| | | 使用成績調査 | 特別調査 | 比較試験 | 高用量試験 | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 13(1.39) | 22(0.21) | 2(0.28) | 1(0.34) | 0 | 38(0.31) |
| 痒疹(症) | 8(0.86) | 10(0.10) | | | | 18(0.15) |
| 発疹 | 4(0.43) | 8(0.08) | 2(0.28) | 1(0.34) | | 15(0.12) |
| 蕁麻疹 | 1(0.11) | 4(0.04) | | | | 5(0.04) |
| 肌荒れ | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 筋・骨格系障害 | 0 | 2(0.02) | 0 | 0 | 0 | 2(0.02) |
| 関節痛 | | 2(0.02) | | | | 2(0.02) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 21(2.25) | 21(0.20) | 6(0.83) | 0 | 0 | 48(0.39) |
| めまい | 8(0.86) | 9(0.09) | 2(0.28) | | | 19(0.15) |
| 頭痛 | 7(0.75) | 5(0.05) | 1(0.14) | | | 13(0.11) |
| しびれ(感) | 2(0.21) | 4(0.04) | 3(0.42) | | | 9(0.07) |
| 眩暈 | 2(0.21) | | | | | 2(0.02) |
| 嘔声 | 1(0.11) | | | | | 1(0.01) |
| もうろうとする | 1(0.11) | | | | | 1(0.01) |
| 構音障害 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| ふるえ | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 歩行障害 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 自律神経系障害 | 0 | 3(0.03) | 0 | 0 | 0 | 3(0.02) |
| 発汗 | | 3(0.03) | | | | 3(0.02) |
| 視覚障害 | 11(1.18) | 6(0.06) | 0 | 2(0.69) | 1(2.22) | 20(0.16) |
| 調節障害 | 11(1.18) | | | | | 11(0.09) |
| 羞明 | | 2(0.02) | | | | 2(0.02) |
| 眼のチカチカ | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 視力低下 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 霧視(感) | | 1(0.01) | | 1(0.34) | 1(2.22) | 3(0.02) |
| 緑内障 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 眼乾燥 | | | | 1(0.34) | | 1(0.01) |
| その他の特殊感覚障害 | 0 | 3(0.03) | 0 | 1(0.34) | 0 | 4(0.03) |
| 味覚異常 | | 3(0.03) | | 1(0.34) | | 4(0.03) |
| 精神障害 | 5(0.54) | 11(0.11) | 0 | 0 | 0 | 16(0.13) |
| 眠気 | 3(0.32) | 5(0.05) | | | | 8(0.06) |
| 幻覚 | 1(0.11) | 3(0.03) | | | | 4(0.03) |
| せん妄 | 1(0.11) | 3(0.03) | | | | 4(0.03) |
| 不眠傾向 | 1(0.11) | | | | | 1(0.01) |
| もの忘れ | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 精神的不安定症状 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 消化管障害 | 118(12.66) | 628(6.06) | 70(9.72) | 70(24.05) | 15(33.33) | 901(7.29) |
| 口渇 | 84(9.01) | 481(4.64) | 46(6.39) | 57(19.59) | 11(24.44) | 679(5.50) |
| 便秘 | 23(2.47) | 89(0.86) | 11(1.53) | 18(6.19) | 7(15.56) | 148(1.20) |
| 腹痛 | 20(2.15) | 40(0.39) | 7(0.97) | | 1(2.22) | 68(0.55) |
| 嘔気 | 5(0.54) | 15(0.14) | 3(0.42) | 4(1.37) | | 27(0.22) |
| 消化不良 | 4(0.43) | 13(0.13) | 2(0.28) | | | 19(0.15) |
| 下痢 | 3(0.32) | 10(0.10) | 2(0.28) | | | 15(0.12) |
| 食欲不振 | 1(0.11) | 9(0.09) | | 1(0.34) | | 11(0.09) |
| 嘔吐 | 2(0.21) | 3(0.03) | 2(0.28) | | | 7(0.06) |
| 腹部膨満 | | 4(0.04) | | 1(0.34) | 1(2.22) | 6(0.05) |
| 口内炎 | | 3(0.03) | | 1(0.34) | | 4(0.03) |
| 胃腸障害 | | 3(0.03) | | | | 3(0.02) |
| 胃炎 | | | | 1(0.34) | | 1(0.01) |
| 舌炎 | | | 1(0.14) | | | 1(0.01) |
| ゲップ | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用発現状況一覧表(3)

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現件数(発現率: %) | | | | | 合計 |
|--------------------------------|-----------------------|-------------------------|----------|------------------------|------------------------|-----------|
| | 承認時迄 | 市販後調査 | | 効能追加試験 | | |
| | | 使用成績調査 | 特別調査 | 比較試験 | 高用量試験 | |
| 肝臓・胆管系障害 | 4(0.43) | 24(0.23) | 7(0.97) | 4(1.37) | 2(4.44) | 41(0.33) |
| ALT(GPT)上昇 | 4(0.95) [※] | 19(0.18) ^{①)} | 4(0.56) | 2(0.69) ^{③)} | 1(2.22) ^{⑤)} | 30(0.24) |
| AST(GOT)上昇 | 2(0.48) [※] | 20(0.19) ^{①)} | 4(0.56) | 3(1.03) ^{③)} | | 29(0.23) |
| 肝機能異常 | | 11(0.11) | | 1(0.34) | 1(2.22) | 13(0.11) |
| 肝障害 | | 3(0.03) | | | | 3(0.02) |
| ビリルビン値上昇 | | | 2(0.28) | | | 2(0.02) |
| γ-GTP 上昇 | | 1(0.01) | | | | 5(0.04) |
| 代謝・栄養障害 | 1(0.11) | 22(0.21) ^{①)} | 6(0.83) | 4(1.37) ^{③)} | 3(6.67) ^{⑤)} | 36(0.29) |
| LDH 上昇 | | 14(0.14) ^{①)} | 6(0.83) | | | 20(0.16) |
| Al-P 上昇 | 1(0.25) [※] | 11(0.11) ^{①)} | 1(0.14) | 2(0.69) ^{③)} | 3(6.67) ^{⑤)} | 18(0.15) |
| 高尿酸血症 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | | | | 1(0.34) | | 1(0.01) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ ^⑦ 増加 | | | | 1(0.34) | | 1(0.01) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 2(0.69) | 0 | 2(0.02) |
| 血圧上昇 | | | | 2(0.69) | | 2(0.02) |
| 心拍数・心リズム障害 | 1(0.11) | 8(0.08) | 1(0.14) | 4(1.37) | 0 | 14(0.11) |
| 動悸 | 1(0.11) | 5(0.05) | 1(0.14) | | | 7(0.06) |
| 不整脈 | | 2(0.02) | | | | 2(0.02) |
| 頻脈 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 心房細動 | | | | 2(0.69) | | 2(0.02) |
| 心電図QT延長 | | | | 2(0.69) | | 2(0.02) |
| 呼吸器系障害 | 1(0.11) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.02) |
| 痰のからみ | 1(0.11) | | | | | 1(0.01) |
| 咽喉頭症状 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 赤血球障害 | 0 | 2(0.02) | 0 | 2(0.69) | 0 | 4(0.03) |
| 貧血 | | | | 1(0.34) | | 1(0.01) |
| 赤血球減少 | | 2(0.02) | | 1(0.34) | | 3(0.02) |
| ヘモグロビン減少 | | 2(0.02) | | 2(0.69) ^{④)} | | 4(0.03) |
| ヘマトクリット値減少 | | 1(0.01) | | 2(0.69) ^{④)} | | 3(0.02) |
| 白血球・網内系障害 | 1(0.11) | 11(0.11) | 1(0.14) | 3(1.03) | 1(2.22) | 17(0.14) |
| 白血球減少(症) | 1(0.24) [※] | 6(0.06) | 1(0.14) | 3(1.03) | 1(2.22) | 12(0.10) |
| 白血球分画異常 | | 2(0.02) | | | | 2(0.02) |
| 好酸球増多(症) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 白血球増多(症) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 好塩基球増多(症) | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 血小板・出血凝血障害 | 0 | 1(0.01) | 1(0.14) | 1(0.34) | 0 | 3(0.02) |
| 鼻出血 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 血小板減少 | | | 1(0.14) | 1(0.34) | | 2(0.02) |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用発現状況一覧表(4)

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現件数(発現率：%) | | | | | 合計 |
|------------|-----------------------|------------------------|-----------|----------|----------|------------|
| | 承認時迄 | 市販後調査 | | 効能追加試験 | | |
| | | 使用成績調査 | 特別調査 | 比較試験 | 高用量試験 | |
| 泌尿器系障害 | 44(4.72) | 261(2.52) | 43(5.97) | 3(1.03) | 3(6.67) | 354(2.87) |
| 排尿困難 | 34(3.65) | 168(1.62) | 20(2.78) | 2(0.69) | 1(2.22) | 225(1.82) |
| 残尿感 | | 55(0.53) | 17(2.36) | 1(0.34) | 2(4.44) | 75(0.61) |
| 尿閉 | 9(0.97) | 30(0.29) | 6(0.83) | | | 45(0.36) |
| BUN 上昇 | 1(0.24) [※] | 9(0.09) ²⁾ | 1(0.14) | | | 11(0.09) |
| 血中クレアチニン上昇 | 1(0.24) [※] | 5(0.05) ²⁾ | | | | 6(0.05) |
| 尿中 WBC 増加 | | 2(0.02) | | | | 2(0.02) |
| 尿失禁 | 1(0.11) | | | | | 1(0.01) |
| 尿意消失 | 1(0.11) | | | | | 1(0.01) |
| 腎機能障害 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 膿尿 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 膀胱炎 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 頻尿 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 一般的全身障害 | 8(0.86) | 12(0.12) | 3(0.42) | 0 | 0 | 23(0.19) |
| 倦怠(感) | 2(0.21) | 7(0.07) | 1(0.14) | | | 10(0.08) |
| 浮腫 | 3(0.32) | 3(0.03) | 1(0.14) | | | 7(0.06) |
| 脱力(感) | 2(0.21) | 2(0.02) | 1(0.14) | | | 5(0.04) |
| 腰痛 | 1(0.11) | | | | | 1(0.01) |
| 疼痛 | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |
| 顔のほてり | | 1(0.01) | | | | 1(0.01) |

器官別大分類()は副作用発現症例数及び症例率

1) 使用成績調査における肝機能異常(11 例)及び肝障害(3 例)の計 14 例の臨床検査値異常については各々の臨床検査(AST(GOT)上昇及び ALT(GPT)上昇各 12 件、LDH 上昇 7 件、Al-P 上昇 6 件)にも振りかけて副作用発現件数及び頻度を表示した。また、LDH 上昇、Al-P 上昇(計 10 例 13 件)は代謝・栄養障害に分類されるため代謝・栄養障害に 10 例を加えて副作用発現症例数及び症例率を表示した。

2) 使用成績調査における腎機能障害の 1 例については各々の臨床検査(BUN 上昇及び血中クレアチニン上昇各 1 件)にも振りかけて副作用発現件数及び頻度を表示した。

3) 比較試験における肝機能異常の 1 例については各々の臨床検査(ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇各 1 件)にも振りかけて副作用発現件数及び頻度を表示した。また、Al-P 上昇は代謝・栄養障害に分類されるため代謝・栄養障害に 1 例を加えて副作用発現症例数及び症例率を表示した。

4) 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(ヘモグロビン減少およびヘマトクリット値減少各 1 件)にも振りかけて副作用発現件数及び頻度を表示した。

5) 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(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇各 1 件)にも振りかけて副作用発現件数及び頻度を表示した。また、Al-P 上昇は代謝・栄養障害に分類されるため代謝・栄養障害に 1 例を加えて副作用発現症例数及び症例率を表示した。

※測定件数を母数とした発現率は ALT(GPT) 上昇 0.95% (4/421)、AST(GOT) 上昇 0.48% (2/421)、Al-P 上昇 0.25% (1/401)、白血球減少 0.24% (1/418)、BUN 上昇 0.24% (1/422)、血中クレアチニン上昇 0.24% (1/421)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{1)~15,21~26)}(つづき)

2) 副作用発現時期

① 使用成績調査²¹⁾

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 | |
| 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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{1~15, 21~26)}
(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 | 不明 |
| 肝臓・胆管系障害 | | 2 | 3 | 11 | 3 | 4 | 5 | 2 | | |
| ALT(GPT)上昇 | | | | 5 | 1 | | 1 | | | |
| AST(GOT)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 | | | | | | |
| 膿尿 | | | 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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{1~15, 21~26)}
(つづき)

② 長期使用に関する調査²³⁾

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(GOT)上昇、ALT(GPT)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 |
| 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(GOT)上昇 | | | 1 | 1 | | 1 |
| ALT(GPT)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 | | | | |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 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^{1~5, 8~15, 21)}

1) 背景別副作用発現頻度

① 承認時迄^{1~5, 8~15)}

年齢別副作用発現率は下表の通り 40~49 歳群が高率であった。症状別の発現においては、70 歳未満の眼の調節障害が多くみられた。その他の症状では年齢による傾向はみられなかった。

疾患別副作用発現率では、不安定膀胱の副作用発現率はやや低率であったが、その他の疾患では差異は認められなかった。

併用薬有無別の副作用発現率では、併用薬による影響は認められなかった。

患者背景別副作用発現頻度(承認時迄)

| 患者背景 | | 調査症例数 | 副作用発現症例数 | 副作用発現率 (%) |
|------|---------|-------|----------|------------|
| 性 | 男性 | 543 | 111 | 20.4 |
| | 女性 | 389 | 84 | 21.6 |
| 年齢 | ~39 歳 | 68 | 14 | 20.6 |
| | 40~49 歳 | 88 | 28 | 31.8 |
| | 50~59 歳 | 172 | 38 | 22.1 |
| | 60~69 歳 | 258 | 45 | 17.4 |
| | 70~79 歳 | 289 | 58 | 20.1 |
| | 80 歳以上 | 57 | 12 | 21.1 |
| 疾患別 | 神経因性膀胱 | 296 | 55 | 18.6 |
| | 神経性頻尿 | 227 | 53 | 23.3 |
| | 不安定膀胱 | 62 | 7 | 11.3 |
| | 刺激膀胱 | 335 | 76 | 22.7 |
| | その他 | 12 | 4 | 33.3 |
| 併用薬 | 無 | 664 | 134 | 20.2 |
| | 有 | 268 | 61 | 22.8 |

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 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^{1~5, 8~15, 21)}
(つづき)

② 使用成績調査²¹⁾

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

(5) 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^{1~5,8~15,21)}(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 | |
| | 複数疾患 | 515 | 49 | 60 | 9.51 | |
| 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 | |
| 投与前腎機能 | 不明 | 4422 | 473 | 536 | 10.70 | p=0.009 |
| | 正常 | 5782 | 485 | 541 | 8.39 | |
| | 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

(5) 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^{1~5,8~15,21)}(つづき)

2) 1日投与量別副作用発現頻度

① 使用成績調査²¹⁾

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(8.7%)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 |
| 癢痒(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

(5) 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^{1~5, 8~15, 21)}(つづき)

| 1日投与量別副作用発現頻度(使用成績調査)(2) | | | | |
|--------------------------|-----------|------------|----------|----------|
| 例数* | 10mg | 20mg | 30mg | 40mg |
| 2073 | 7773 | 148 | 359 | |
| AST(GOT)上昇 | 1(0.05%) | 7(0.09%) | | |
| ALT(GPT)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。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注意：
過敏症(掻痒、発疹、蕁麻疹等)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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与²¹⁾

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。

<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²¹⁾。

高齢者(65歳以上)及び成人(16~64歳)における副作用

| 副作用発現率 | 高齢者(65歳以上) : 6970例中 | | | 成人(16~64歳) : 3339例中 | | |
|--------|---------------------|--------------|---------------|---------------------|--------------|---------------|
| | 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 |
| 副作用件数* | 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) |
| | 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) |
| | 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) |
| | 残尿感 | 0.14% (10件) | 0.37% (26件) | 0.10% (7件) | 0.18% (6件) | 0.15% (5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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与⁴⁸⁾

(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⁴⁸⁾。]

<解説>

(1) 妊婦への使用例については、使用成績調査において1例の報告(36歳の女性で、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、患者転院により追跡は実施できなかった。

また、動物試験についてはIX-2. (3)「生殖発生毒性試験」の項参照
(2) VII-4. (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

11. 小児等への投与^{21~23)}

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。]

<解説>

使用成績調査²¹⁾及び特別調査^{22,23)}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「使用上の注意」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 |

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

13. 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。

<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(GOT)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(GOT)上昇、ALT(GPT)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

14. 適用上の注意

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：
 細粒剤をふくようする際は、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。]

15. その他の注意⁵⁸⁾

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)「その他の特殊毒性」の項参照

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
- (2) 副次的薬理試験
- (3) 安全性薬理試験⁵⁹⁻⁶¹⁾

VI. 「薬効薬理に関する項目」の項参照

該当資料なし

1) 中枢神経系に及ぼす影響⁵⁹⁾
 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、及びヘキサバルビタール睡眠時間の延長、協調運動の軽度抑制、オキソトレモリン誘発振戦の抑制、フィソ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^{60, 61)}

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、プロバ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(10⁻⁴M)、モルモット心房標本の心収縮力低下及び心拍数減少(10⁻⁵M)、ウサギ耳介血管の拡張(10⁻²M)が認められた。
 その他、ウサギ大動脈標本のKCl収縮抑制(10⁻⁵M)、及びモルモット気管筋標本のヒスタミン収縮抑制(10⁻⁵M)もみられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 安全性薬理試験
59~61) (つづき)

3) 消化器系に及ぼす影響⁶⁰⁾

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⁶⁰⁾

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⁶⁰⁾

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。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与
毒性試験⁶²⁾

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尿尿などの中毒症状がみられた。生存例は投与部皮下硬結、痲皮(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、痲皮(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⁶²⁾(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 | >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 | 647 (480~846) | |

(): 95%信頼限界

(2) 反復投与
毒性試験^{63~66)}

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⁶³⁾

(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⁶⁴⁾

(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。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与
毒性試験^{63~66)}
(つづき)

3) イヌ経口投与による 13 週間反復投与毒性試験⁶⁵⁾

(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なら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⁶⁶⁾

(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) 生殖発生
毒性試験^{67~70)}

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 | | 産後期及び授乳期投与試験 |
|---------------|--|---|---|--|
| | SD ラット | SD ラット | NZW ウサギ | SD ラット |
| 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

(3) 生殖発生
毒性試験^{67~70)}
(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)⁶⁷⁾
親動物に 10mg/kg 以上で流産、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)^{68、69)}
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、流産、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)⁷⁰⁾
母動物に 50mg/kg で散瞳、流産、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。

(4) その他の特殊毒性^{58、71、72)}

1) 抗原性試験⁷¹⁾

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 | ・異種(ラット)受動的皮膚アナフィラキシー(PCA)反応 | ・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^{58、71、72)}
(つづき)

2) 遺伝毒性試験⁷²⁾

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 µg/plate | 直接法 ^{a)} ： 5、10、20、40 µM 代謝活性化法 ^{b)} ： 62.5、125、250、500 µM | 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。

3) がん原性試験⁵⁸⁾

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性
58, 71, 72) (つづき)

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。

4) 肝及び泌尿器系発癌に対するプロモーション作用⁵⁸⁾

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。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性
58, 71, 72)
(つづき)

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⁵⁸⁾

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。

5) 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。

X. 管理的事項に関する項目

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|------------------------------|--|
| 1. 規制区分 | 製 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) 有効成分：劇薬 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 使用期限： 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. 貯法・保存条件 | バップフォー錠 10、20 バップフォー細粒 2% 室温保存、気密容器 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | |
| (1) 薬局での取り扱いについて | 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) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) | 「Ⅷ-14. 適用上の注意」を参照。 |
| 5. 承認条件等 | 該当しない |
| 6. 包 装 | 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：100 錠、500 錠 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：100 錠、500 錠 バップフォー細粒 2% ヒートシール：0.5g×60 包、 1.0g×60 包 |

| | |
|------------------------------------|--|
| 7. 容器の材質 | ○ 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) ○ 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 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 同一成分薬：プロピペリン塩酸塩錠 同 効 薬：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 |
| 9. 国際誕生年月日 | 1981 年 10 月 1 日(ドイツ民主共和国) |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 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 |
| 11. 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 |
| 12. 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 | 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 内容： 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。 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。 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 再審査結果公表年月日：2003 年 3 月 26 日 内容：承認事項の変更なし |
| 14. 再審査期間 | 6 年(1993 年 4 月 2 日～1999 年 4 月 1 日)(終了) |

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|------------|-----------|-----------------------|-----------|
| バップフォー錠10 | 105680801 | 2590007F1021 | 612590051 |
| バップフォー錠20 | 105681501 | 2590007F2028 | 612590052 |
| バップフォー細粒2% | 117318501 | 2590007C1025 | 620004020 |

17. 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：診療と新薬, **27**(1), 75-83(1990)
- 2) 高安久雄 他：臨床医薬, **6**(4), 745-760(1990)
- 3) 高安久雄 他：臨床医薬, **6**(4), 761-776(1990)
- 4) 高安久雄 他：医学のあゆみ, **153**(8), 459-471(1990)
- 5) 高安久雄 他：西日本泌尿器科, **52**(2), 248-258(1990)
- 6) 後藤百万：社内資料, 研究報告書 No.338(2009)
- 7) 後藤百万：社内資料, 研究報告書 No.339(2009)
- 8) 岩坪暎二 他：西日本泌尿器科, **52**(2), 233-240(1990)
- 9) 阿曾佳郎 他：泌尿器外科, **3**(5), 671-675(1990)
- 10) 大森弘之 他：西日本泌尿器科, **52**(2), 241-247(1990)
- 11) 高木隆治 他：泌尿器外科, **3**(3), 321-327(1990)
- 12) 渡邊 洸 他：新薬と臨牀, **39**(4), 699-706(1990)
- 13) 小島弘敬 他：新薬と臨牀, **39**(6), 1153-1159(1990)
- 14) 横山 修 他：泌尿器科紀要, **36**(4), 517-523(1990)
- 15) 大友英一 他：薬理と治療, **18**(4), 1731-1740(1990)
- 16) 釘宮豊城 他：臨床薬理, **21**(3), 555-565(1990)
- 17) 花岡一雄 他：臨床薬理, **21**(3), 567-578(1990)
- 18) 花岡一雄 他：社内資料, 研究報告書 No.200(1990)
- 19) 花岡一雄 他：社内資料, 研究報告書 No.60(1993)
- 20) 森 敏 他：日本老年医学会雑誌, **36**(7), 489-494(1999)
- 21) 伊藤国夫 他：薬理と治療, **30**(12), 1023-1036(2002)
- 22) 帆足英一 他：小児科臨牀, **51**(5), 1039-1045(1998)
- 23) 伊藤国夫 他：薬理と治療, **30**(1), 37-47(2002)
- 24) 斉藤 博 他：泌尿器外科, **12**(4), 525-536(1999)
- 25) 小磯謙吉 他：社内資料, 研究報告書 No.119(1997)
- 26) 朴 英哲 他：排尿障害ブラクティス **6**(3), 217-226(1998)
- 27) 金子 茂：社内資料, 研究報告書 No.231(1989)
- 28) 金子 茂 他：日本薬理学雑誌, **94**(2), 151-157(1989)
- 29) 金子 茂 他：日本薬理学雑誌, **113**(3), 145-156(1999)
- 30) 春野明弘 他：日本薬理学雑誌, **94**(2), 145-150(1989)
- 31) 吉村祐志：社内資料, 研究報告書 No.202(1989)
- 32) Y. Wada, et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., **330**(1), 76-89(1995)
- 33) M. Yono, et al. : Eur. J. Pharmacol., **368**, 223-230(1999)
- 34) 磯貝光孝 他：社内資料, 研究報告書 No.213(1990)
- 35) 長尾光啓 他：日本薬理学雑誌, **113**(3), 157-166(1999)
- 36) T. Oki, et al. : Biol. Pharm. Bull., **24**(5), 491-495(2001)
- 37) H. Tokuno, et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **348**, 659-662(1993)
- 38) 金子 茂 他：日本薬理学雑誌, **93**(2), 55-60(1989)

1. 引用文献(つづき)

- 39) 野村鳴夫 他：日本薬理学雑誌, **94**(3), 173-180(1989)
 40) 金子 茂 他：日本薬理学雑誌, **95**(2), 55-61(1990)
 41) 土田正義 他：泌尿器科紀要, **36**(8), 915-919(1990)
 42) 長尾光啓 他：社内資料, 研究報告書 No.58(1993)
 43) T. Oka, et al. : Jpn. J. Pharmacol., **87**(1), 27-33(2001)
 44) 丁 宗鉄 他：薬理と治療, **34**(7), 869-875(2006)
 45) 西村貴子 他：薬理と治療, **34**(7), 859-867(2006)
 46) 津田益広 他：薬物動態, **6**(1), 3-20(1991)
 47) 山本佳男 他：薬物動態, **4**(5), 537-551(1989)
 48) 宇田和彦 他：薬物動態, **4**(5), 581-593(1989)
 49) Y. Yamamoto, et al. : 薬物動態, **10**(2), 205-210(1995)
 50) 山本佳男 他：薬物動態, **4**(5), 553-561(1989)
 51) 久世治朗 他：社内資料, 研究報告書 No.198(2002)
 52) 吉田健一郎 他：社内資料, 研究報告書 No.217(2003)
 53) 飯田理文 他：社内資料, 研究報告書 No.178(2001)
 54) K.-O.Haustein, et al. : Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., **13**(2), 81-90(1988)
 55) 杉山 有：臨床神経学, **37**(10), 873-875(1997)
 56) 井上尚英 他：神経内科, **48** 503(1998)
 57) 有馬 隆 他：社内資料, 研究報告書 No.117(1997)
 58) 井上博之 他：社内資料, 研究報告書 No.57(1993)
 59) 砥出勝雄 他：応用薬理, **37**(5), 457-467(1989)
 60) 春野明弘 他：応用薬理, **37**(5), 447-456(1989)
 61) 三好和久 他：社内資料, 研究報告書 No.61(1993)
 62) 山下和正 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 1-11(1989)
 63) 中野茂樹 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 13-59(1989)
 64) 山下和正 他：J. Toxicol. Sci., **15**(2), 107-144(1990)
 65) 山下和正 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 61-109(1989)
 66) 香田 繁 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 111-160(1989)
 67) 斎藤 実 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 161-177(1989)
 68) 斎藤 実 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 179-205(1989)
 69) 斎藤 実 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 207-219(1989)
 70) 斎藤 実 他：J. Toxicol. Sci., **14**(Suppl. II), 221-247(1989)
 71) Y. Kouchi, et al. : J. Toxicol. Sci., **14**(2), 143-151(1989)
 72) A. Ohuchida, et al. : J. Toxicol. Sci., **14**(2), 131-141(1989)

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。

【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

【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。

| 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腫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。 |

上記を含み 2009 年 10 月現在、世界 19 カ国で販売承認されている。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援
情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当しない

| 女性下部尿路症状診療ガイドライン

[<前へ](#) [次へ>](#)

書誌情報



3 疫学とQOL

1 女性下部尿路症状の疫学

ある疾患または症状の医学的・社会的な位置付けを明確にし、診療体制を構築する基盤として、頻度・年齢分布・診療需要などに関する疫学調査が不可欠である。また、下部尿路・骨盤底には解剖学的性差が存在し、性差医療の観点からの検討も重要である。下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: LUTS)、特に尿失禁の疫学調査では、症状の定義 (特に閾値)、質問票のデザイン、対象の種類 (住民ベース、地域集団、職業集団など) とサンプルサイズ、回答率、調査方法 (面接、電話、郵送、インターネット) などによって、非常に幅がある結果となるので、これらの点に注意してデータを見る必要がある。

下部尿路症状に関する住民ベースの疫学調査は、1990年代後半から欧米中心に行われてきた¹⁻⁹⁾。2005年にカナダ、ドイツ、イタリア、スウェーデン、イギリスの5カ国で行われたEPIC study¹⁰⁾は、2002年の国際禁制学会 (ICS) の定義に準拠し^{11, 12)}、かつそれまでで最も大規模な住民ベースの下部尿路症状調査という点で意義がある。18歳以上の58,139例に接触し、電話調査の同意が得られたのは19,165例 (33%) であった。女性66.6%、男性62.5%がなんらかの下部尿路症状を有していた。蓄尿症状 (storage symptoms) は女性59.2%、男性51.3%と女性に多く、反対に排尿症状 (voiding symptoms) は女性19.5%、男性25.7%、排尿後症状 (post micturition symptoms) は女性14.2%、男性16.9%と女性のほうが少なかった。男女とも、最も頻度の高い症状は蓄尿症状の夜間頻尿 (1回以上) で、女性54.5%、男性48.6% (2回以上とすると、女性24.0%、男性20.9%)、次に尿意切迫感が女性12.8%、男性10.8%で、これが過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) と定義された。尿失禁は女性13.1%、男性5.4%と女性に多く、女性尿失禁の約半数 (48.9%) を腹圧性尿失禁が占めた。男性ではすべての下部尿路症状の頻度が、女性でもその多くが年齢とともに上昇した。2007~2008年にアメリカ、イギリス、スウェーデンの3カ国でインターネットを用いて行われたEpiLUTS studyも、国際禁制学会の定義に基づいた住民ベースの疫学調査である¹³⁾。最終的に40歳以上の30,000例の回答を解析し、下部尿路症状が時々 (sometimes) 以上が女性76.3%、男性72.3%、しばしば (often) 以上が女性52.5%、男性47.9%であった。EPIC study, EpiLUTS studyからはさまざまな波及的検討が行われている¹⁴⁻²⁴⁾。

本邦では女性の下部尿路症状に関する疫学調査が少なく、女性尿失禁について職業集団や地域の調査が行われてきた^{25, 26)}、各症状単位でも十分な把握がなされていなかった。2002年11月から2003年3月に日本排尿機能学会によって行われた調査が、包括的な下部尿路症状の住民ベース疫学調査として唯一のものと考えられる²⁷⁻²⁹⁾。この調査では、全国75地点から40歳以上の男女を含む一般世帯を無作為に選んだ。その世帯の40歳以上の男女10,096例に調査票を郵送し、最終的に4,570例が解析対象となった。下部尿路症状に関して、頻度、程度、重症度、QOL・生活への影響、医療経済、受診行動について解析を行った。頻度の男女差では、排尿症状の尿勢低下、残尿感は男性において頻度が高く、蓄尿症状の腹圧性尿失禁は女性の頻度が顕著に高かった。年齢・性別の頻度から症状を有する住民の実数を推定すると、夜間頻尿 (1回以上)、昼間頻尿 (8回以上) が最も頻度の高い症状であることは男女共通であったが、男性では次いで尿勢低下、残尿感、尿意切迫感、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、膀胱痛の順であり、女性では尿勢低下、腹圧性尿失禁、尿意切迫感、切迫性尿失禁、残尿感、膀胱痛の順であった (図1)。過活動膀胱を週1回以上の尿意切迫感と排尿回数1日8回以上で規定すると、女性10.8%、男性14.3%、全体で12.4%であった。いずれの下部尿路症状も男女ともに年齢につれて頻度は上昇した (図2)。症状のなかでは、昼間排尿回数は調査範囲の年齢では上昇傾向が弱く、夜間頻尿、尿勢低下、残尿感、膀胱痛は直線的に増加し、尿失禁、オムツ使用は70歳代以降で急激に増加した。60歳以上の高齢者では約78%がなんらかの下部尿路症状を有していた。下部尿路症状による医療機関受診率は、年齢に伴って増加するが、全体では18.0%と低く、特に女性では9.0%と男性の27.4%に比べ著しく低率であった。

女性では、骨盤底の解剖学的性差、分娩・加齢に伴う骨盤底脆弱化を背景に、腹圧性尿失禁、骨盤臓器脱が重要な疾患として存在する。女性尿失禁に関する疫学調査は数多く、2005年のICI (International Consultation on Incontinence) 報告では、17カ国の36調査のメタアナリシスで、すべての尿失禁 (あるいは過去12カ月に最低1回) の頻度は5~69%と幅があるが、大半の調査で25~45%であった³⁰⁾。また、毎日の尿失禁の頻度は、中高年女性のおおむね5~15%の範囲と報告された。尿失禁のタイプでは、腹圧性尿失禁が49%と約半数

を占め、次に混合性尿失禁29%、切迫性尿失禁21%の順であった。年齢とともに腹圧性尿失禁が減り、混合性尿失禁が増える傾向が指摘されている³¹⁾。2009年のICI報告でその後の論文を加えても、これらの結論に変化はなかった³²⁾。骨盤臓器脱は、自覚症状だけでは確定診断ができず、住民ベースの調査は困難である。内診で評価した諸調査では、24~40%の頻度が報告されている³²⁾。本邦ではデータがなく、女性の下部尿路症状に関係する疾患として、骨盤臓器脱の疫学調査が行われることが望まれる。骨盤臓器脱の新規発症に関する研究は、ホルモン補充療法のWomen's Health Initiative (WHI) 研究でサブグループに対して行われた2つのみである。一つでは、2年ごと8年間にわたって内診で評価し、膀胱瘤、直腸瘤、子宮脱がそれぞれ9%、6%、2%に発症した³³⁾。もう一つは、閉経後の子宮のある女性でPOP-Q (pelvic organ prolapse quantification) に基づいた評価を毎年行う3年にわたる研究で、1年目で26%、3年目で40%に新規発症がみられ、一方で寛解も1年で21%、3年で19%に認められた³⁴⁾。

下部尿路症状や過活動膀胱におけるリスク因子については、加齢に加えて、心疾患、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満 (BMI で評価)、メタボリック症候群、飲酒、喫煙、運動などといった、生活習慣病にかかわる要因との関係が指摘されており^{14, 22, 35-39)}、膀胱血流低下 (虚血)、酸化ストレスといった共通病態が考えられている。関節炎、喘息、再発性尿路感染症、うつ病が関連するほか、遺伝的な影響も一部にあると報告されている^{40, 41)}。骨盤底脆弱化に関連するリスク因子では、加齢、妊娠・分娩 (経膈分娩>帝王切開、巨大児、高齢出産)、肥満、人種、子宮摘除術、便秘などが指摘される^{32, 42-50)}。



図 1 本邦における下部尿路症状の頻度別推定有症状者数²⁷⁾



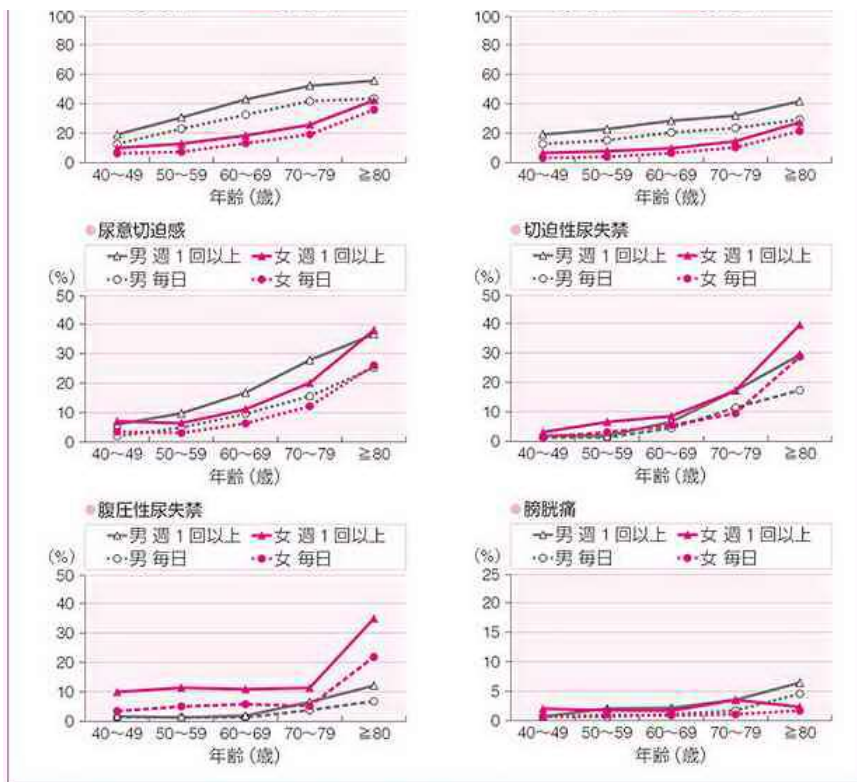


図2 本邦における下部尿路症状の性別・年齢別頻度²⁷⁾