

貯 法：室温保存
有効期間：3年日本標準商品分類番号
87259

尿失禁・頻尿・過活動膀胱治療剤

日本薬局方 プロピペリン塩酸塩錠

プロピペリン塩酸塩錠10mg「サワイ」

プロピペリン塩酸塩錠20mg「サワイ」

PROPIVERINE HYDROCHLORIDE Tablets [SAWAI]

| | 錠10mg | 錠20mg |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 30500AMX00141000 | 30500AMX00142000 |
| 販売開始 | 2006年7月 | 2006年7月 |

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者[胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。][11.1.3参照]
- 2.2 胃アトニー又は腸アトニーのある患者[抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。]
- 2.3 尿閉を有する患者[抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。][11.1.2参照]
- 2.4 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。][11.1.1参照]
- 2.5 重症筋無力症の患者[抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。]
- 2.6 重篤な心疾患の患者[期外収縮等が報告されており、症状が悪化するおそれがある。][11.1.9参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

| 品名 | プロピペリン塩酸塩錠10mg 「サワイ」 | プロピペリン塩酸塩錠20mg 「サワイ」 |
|---------------|---|-------------------------|
| 有効成分 [1錠中] | 日局プロピペリン塩酸塩 10mg 20mg | |
| 添加剤 | カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール6000 | |
| | カルメロースCa、結晶セルロース | — |

3.2 製剤の性状

| 品名 | プロピペリン塩酸塩錠10mg 「サワイ」 | プロピペリン塩酸塩錠20mg 「サワイ」 |
|--------|-------------------------|-------------------------|
| 外形 | | |
| 剤形 | フィルムコーティング錠 | |
| 性状 | 白色 | |
| 直径(mm) | 7.1 | 7.1 |
| 厚さ(mm) | 3.3 | 3.3 |
| 重量(mg) | 約129 | 約129 |
| 識別コード | SW PPV 10 | SW PPV 20 |

4. 効能又は効果

- 下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁
神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)
- 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはプロピペリン塩酸塩として20mgを1日1回食後経口投与する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

眼調節障害、眠気、めまいがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように十分に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 排尿困難のある患者**

前立腺肥大症等では排尿困難が更に悪化又は残尿が増加するおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 緑内障の患者(閉塞隅角緑内障の患者を除く)

閉塞隅角緑内障以外でも抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.3 不整脈又はその既往歴のある患者

期外収縮等が報告されており、症状が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.9参照]

9.1.4 パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者

症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。

9.1.5 潰瘍性大腸炎のある患者

中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。

9.1.6 甲状腺機能亢進症の患者

抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者**9.2.1 腎障害又はその既往歴のある患者**

腎排泄が減少し、副作用が発現しやすいおそれがある。[16.5参照]

9.3 肝機能障害患者**9.3.1 肝障害又はその既往歴のある患者**

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性緑内障発作 (頻度不明)

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

11.1.2 尿閉 (0.62%)

[2.3、9.1.1参照]

11.1.3 麻痺性イレウス (頻度不明)

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

11.1.4 幻覚・せん妄 (0.25%)

11.1.5 腎機能障害 (頻度不明)

BUN、血中クレアチニンの上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 横紋筋融解症 (頻度不明)

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

11.1.7 血小板減少 (0.12%)

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

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

11.1.9 QT延長 (0.25%)、心室性頻拍 (頻度不明)

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

11.1.10 肝機能障害 (1.0%)、黄疸 (頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 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。

16.1.1 単回投与

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(プロピペリン塩酸塩の*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。)の血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

| | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| 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⁾ |

(n=16, mean±S. D., ただし*¹⁾:n=15, *²⁾:n=5)

16.1.2 反復投与

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³⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

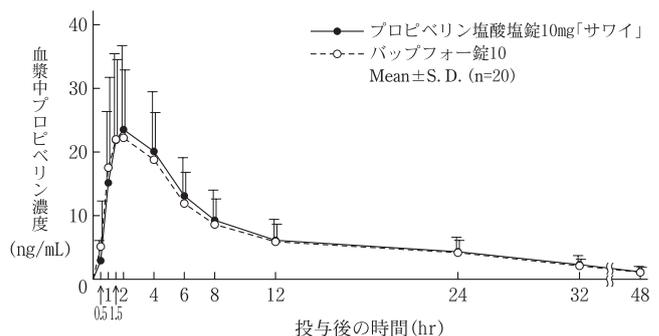
〈プロピペリン塩酸塩錠10mg「サワイ」〉

プロピペリン塩酸塩錠10mg「サワイ」とバップフォー錠10を健康成人男子にそれぞれ1錠(プロピペリン塩酸塩として10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中プロピペリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL) |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| プロピペリン塩酸塩錠10mg「サワイ」 | 24.3±13.0 | 2.4±1.0 | 14.0±3.9 | 273.0±139.0 |
| バップフォー錠10 | 23.8±12.3 | 2.2±1.0 | 14.0±3.1 | 260.4±121.3 |

(Mean±S. D.)



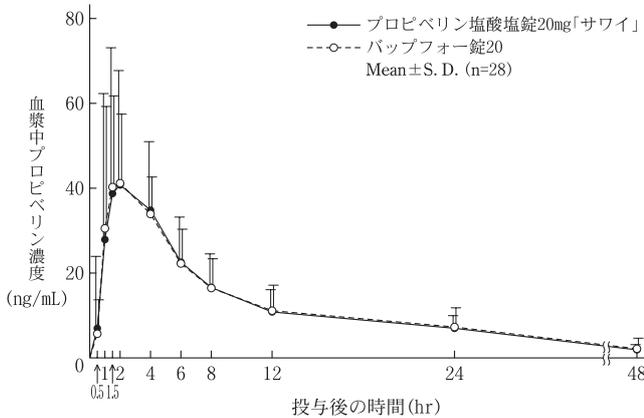
〈プロピペリン塩酸塩錠20mg「サワイ」〉

プロピペリン塩酸塩錠20mg「サワイ」とバップフォー錠20を健康成人男子にそれぞれ1錠(プロピペリン塩酸塩として20mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中プロピペリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL) |
|---------------------|-----------------|--------------|--------------------------|-------------------------------------|
| プロピペリン塩酸塩錠20mg「サワイ」 | 44.0±32.7 | 2.2±1.0 | 14.1±3.9 | 487.4±242.5 |
| バップフォー錠20 | 45.3±22.8 | 2.1±0.9 | 14.0±3.5 | 497.3±247.8 |

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.4 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³⁾。[9.3.1参照]

16.5 排泄

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-ジオキサソ-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⁶⁾。[9.2.1参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁

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

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

頻尿・尿失禁を主訴とした神経因性膀胱及び不安定膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プロピペリン塩酸塩20mg又はプラセボを1日1回経口投与した結果、プロピペリン塩酸塩の全般改善度評価可能症例は64例で、改善率(有効以上)は51.6%(33/64例)で優越性が検証された(U-test: p<0.01、 χ^2 -test: p<0.01)⁷⁾。プロピペリン塩酸塩の副作用評価可能症例は65例であり、副作用発現率は6.2%(4/65例)であった。主な副作用は口渴3.1%(2/65例)であった。さらに頻尿を主訴とした神経性頻尿及び刺激膀胱患者を対象としたフラボキサート塩酸塩対照二重盲検比較試験において、プロピペリン塩酸塩20mgを1日1回経口投与又はフラボキサート塩酸塩1日600mgを毎食後3回投与した結果、プロピペリン塩酸塩の全般改善度評価可能症例は96例で、改善率(有効以上)は45.8%(44/96例)で優越性が検証された(U-test: p<0.05、 χ^2 -test: p<0.05)⁸⁾。プロピペリン塩酸塩の副作用評価可能症例は100例であり、副作用発現率は25%(25/100例)であった。主な副作用は口渴15%(15/100例)、排尿困難4%(4/100例)、腹痛3%(3/100例)、頭痛2%(2/100例)であった。

〈過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

17.1.2 国内第Ⅲ相比較試験

過活動膀胱患者を対象にプロピペリン塩酸塩20mgを1日1回経口投与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。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プロピペリン塩酸塩20mg群がプラセボ群に比し有意な減少が認められた^{9)、10)}。

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 |

プロピペリン塩酸塩の副作用評価可能症例は291例であり、副作用発現率は27.5%(80/291例)であった。主な副作用は口渴19.6%(57/291例)、便秘6.2%(18/291例)等であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相高用量試験

プロピペリン塩酸塩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、プロピペリン塩酸塩20mgを1日2回へ増量した高用量試験(非盲検非対照試験)(投与期間:12週間)の結果、評価対象44例において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¹¹⁾。副作用評価可能症例は45例であり、副作用発現率は42.2%(19/45例)であった。主な副作用は口渴24.4%(11/45例)、便秘15.6%(7/45例)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 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刺激による膀胱収縮が抑制されることより、プロピペリン塩酸塩の作用は膀胱平滑筋節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。プロピペリン塩酸塩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^{12)~15)}。

18.2 生体位膀胱の排尿運動抑制作用

18.2.1 膀胱容量の増加作用

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^{16)~19)}。

18.2.2 排尿運動の抑制作用

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^{16)、17)}。

18.2.3 電気刺激による膀胱収縮の抑制作用

骨盤神経を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認められた¹⁵⁾。

18.3 摘出膀胱に対する作用

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(ラット及びイヌ)の抑制が用量依存的に認められた^{12)、14)}。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

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

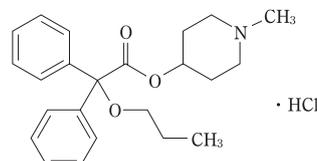
化学名: 1-Methylpiperidin-4-yl 2,2-diphenyl-2-propoxyacetate monohydrochloride

分子式: C₂₂H₂₉NO₃·HCl

分子量: 403.94

融点: 213~218℃

構造式:



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。

22. 包装

〈プロピペリン塩酸塩錠10mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

〈プロピペリン塩酸塩錠20mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 1) 宇田和彦他：薬物動態, 1989；4(5)：581-593
- 2) 西村貴子他：薬理と治療, 2006；34(7)：859-867
- 3) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021；C-5060-5063
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験(錠10mg)
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験(錠20mg)
- 6) 釘宮豊城他：臨床薬理, 1990；21(3)：555-565
- 7) 高安久雄他：医学のあゆみ, 1990；153(8)：459-471
- 8) 高安久雄他：西日本泌尿器科, 1990；52(2)：248-258
- 9) Gotoh, M., et al.：Int. J. Urol., 2011；18(5)：365-373
- 10) 国内第Ⅲ相比較試験(パップフォー錠／細粒：2009年12月18日承認、審査報告書)
- 11) 横山修他：泌尿器外科, 2011；24(6)：1023-1030
- 12) 春野明弘他：日本薬理学雑誌, 1989；94(2)：145-150
- 13) 長尾光啓他：日本薬理学雑誌, 1999；113(3)：157-166
- 14) 金子茂他：日本薬理学雑誌, 1999；113(3)：145-156
- 15) 金子茂他：日本薬理学雑誌, 1989；94(2)：151-157
- 16) 金子茂他：日本薬理学雑誌, 1989；93(2)：55-60
- 17) 野村鳴夫他：日本薬理学雑誌, 1989；94(3)：173-180
- 18) 金子茂他：日本薬理学雑誌, 1990；95(2)：55-61
- 19) 土田正義他：泌尿器科紀要, 1990；36(8)：915-919

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL：0120-381-999 FAX：06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30