

ネオキシテープ 73.5mg

1. 4

特許状況

久光製薬株式会社

1.4 特許状況

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

Figure 1. A schematic diagram of the experimental setup. The subject is seated in a chair, viewing a screen displaying a target (a red dot) and a starting point (a green dot). The subject's hand is positioned at the starting point, and the target is located at a distance of 10 cm from the starting point. The subject is instructed to move their hand from the starting point to the target. The screen is divided into two regions: a starting region (green) and a target region (red). The subject's hand is positioned at the starting point, and the target is located at a distance of 10 cm from the starting point. The subject is instructed to move their hand from the starting point to the target. The screen is divided into two regions: a starting region (green) and a target region (red). The subject's hand is positioned at the starting point, and the target is located at a distance of 10 cm from the starting point. The subject is instructed to move their hand from the starting point to the target. The screen is divided into two regions: a starting region (green) and a target region (red).

[illegible][illegible]

1. The first step is to identify the key components of the system. This involves understanding the hardware, software, and data involved. For example, in a web application, this might include the server, the database, and the user interface.

1. *What is the purpose of this document?*
 2. *What are the main findings of the study?*
 3. *What are the implications of these findings for practice?*
 4. *What are the limitations of the study?*
 5. *What are the conclusions of the study?*
 6. *What are the recommendations for future research?*
 7. *What are the key words for this document?*
 8. *What are the references for this document?*
 9. *What are the acknowledgements for this document?*
 10. *What are the contact details for the author?*

ネオキシテープ 73.5mg

1. 5

起原又は発見の経緯及び開発の経緯

久光製薬株式会社

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯	4
1.5.2 開発の経緯	5
1.5.2.1 製剤設計	7
1.5.2.2 品質に関する試験	7
1.5.2.3 非臨床試験の経緯	7
1.5.2.4 臨床試験の経緯	8
1.5.3 特長及び有用性	12
1.5.3.1 製剤的特長	12
1.5.3.2 臨床試験結果より期待される臨床的有用性.....	13
1.5.4 参考文献	14

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HOB-294	オキシブチニン塩酸塩を 1cm^2 あたり 2.1mg 含有 ($2.1\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤 (申請製剤は、1 枚 (35cm^2) 中にオキシブチニン塩酸塩を 73.5mg 含有するテープ剤)
[^{14}C]HOB-294	^{14}C 標識体オキシブチニン塩酸塩を 1cm^2 あたり 2.1mg 含有 ($2.1\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤
DEO	<i>N</i> -desethyloxybutynin : <i>N</i> -デスエチルオキシブチニン (代謝物)
PCHG	Phenyl-cyclohexylglycolic acid : フェニルシクロヘキシルグリコール酸 (代謝物)

略号	省略していない表現又は定義
AUC_{0-t}	0～ t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$\text{AUC}_{0-\infty}$	0～ ∞ までの血中濃度-時間曲線下面積
$C_{\max}$	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
OAB	overactive bladder : 過活動膀胱
QOL	quality of life : 生活の質
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き (λ_z) から算出した消失半減期
$t_{\max}$	最高血中濃度到達時間

用語の定義一覧

用語	定義
第Ⅰ相単回投与試験	健康成人を対象とした単回投与試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-01-JP)
第Ⅰ相反復投与試験 (1)	健康成人を対象とした反復投与試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-02-JP)
第Ⅰ相反復投与試験 (2)	健康成人を対象とした反復投与試験（追試験） (治験実施計画書番号：HOB-294-03-JP)
第Ⅱ相貼付部位検討 試験	健康成人を対象とした貼付部位検討試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-JP-06)
第Ⅱ相比較試験	過活動膀胱患者を対象とした第Ⅱ相プラセボ対照並行群間比較試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-05-JP)
第Ⅲ相比較試験	過活動膀胱患者を対象とした第Ⅲ相並行群間比較試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-JP-07)
第Ⅲ相長期投与試験	過活動膀胱患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-JP-08)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

過活動膀胱（Overactive Bladder；以下、「OAB」と略）の治療の中心は薬剤療法であり、なかでも膀胱の不随意収縮にコリン作動性の機序が関与していることより、ムスカリン受容体拮抗薬（抗コリン薬）が治療の主体となっている。また2011年に既存の抗コリン薬とは作用機序が異なる選択的 β_3 アドレナリン受容体作動薬が上市されており、再審査期間中である。OAB治療の第一選択薬である抗コリン薬は、OABの症状及びQOLに対する有効性並びに安全性が実証されている一方で、唾液腺、腸管及び毛様体筋等のムスカリン受容体にも作用するため、口内乾燥、便秘及び霧視等の副作用をもたらすことが知られており、特に口内乾燥は服用コンプライアンスの低下を招くなど、OABの治療上の問題となっている¹⁾。

本邦の抗コリン薬としてはオキシブチニン塩酸塩、コハク酸ソリフェナシンや酒石酸トルテロジン等が上市されており、その中でもオキシブチニン塩酸塩は1963年に合成され、抗ムスカリン作用及び平滑筋直接弛緩作用を併せ持つ排尿障害治療の経口剤として1975年に米国で発売されており、本邦においては1988年に承認され、発売されている。オキシブチニン塩酸塩は切迫性尿失禁や頻尿の治療に用いられてきた抗コリン薬であるが、その経口剤は血漿中半減期が短いため1日3回投与が必要であり、口内乾燥等の抗コリン性副作用が他剤に比較して多いといった点が治療の継続を妨げる大きな要因となっている^{2,4)}。一方、オキシブチニン塩酸塩徐放錠では急激な血中濃度の上昇が抑制されることより、抗コリン性副作用を低減できることが報告されているが⁵⁾、本邦では上市されていない。本剤は経皮吸収型製剤であり、オキシブチニン塩酸塩徐放錠と同様に安定した血中濃度が維持されることから、速放錠と比較し副作用の低減が期待できる。また、オキシブチニンの代謝物（*N*-desethyloxybutynin：以下「DEO」と略）も抗コリン性副作用の要因の一つであるとされているが、経皮吸収型製剤では初回通過効果を回避できることから、経口剤（速放錠・徐放錠）と比較しDEOの血中濃度が低く抑えられ、抗コリン性副作用（特に口内乾燥）を低減できることが報告されている^{6,7)}。

現在、本邦で上市されているOAB治療薬は経口剤のみであるのに対し、欧米では前述の経口剤における問題点を解決したオキシブチニンのパッチ剤及びゲル剤が承認されており⁸⁾、患者の要望に応じた剤形の選択が可能となっている。本邦においてもオキシブチニン塩酸塩の経皮吸収型製剤を開発することで医療現場における薬物治療の選択肢を拡げることとなり、OAB患者のアドヒアランスの向上に繋がると考えた。

また、2002年に実施された下部尿路症状に関する疫学調査によるとOAB症状の有病率は12.4%であり、40歳以上の日本人におけるOAB患者の実数は810万人と推定され、その有病率は年齢とともに上昇すると報告されている^{9,10)}。今後、ますます高齢化が進む中で、嚥下困難な患者や誤嚥リスクのあるOAB患者が増加することが推察される。本剤は、本邦初の経皮吸収型製剤の抗コリン薬として、これらの患者に対してもOAB治療の選択肢を拡げることができると期待される。

これらのことから、久光製薬株式会社はオキシブチニン塩酸塩を有効成分とした経皮吸収型製剤の開発に着手した。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

品 質	製剤設計
	規格試験方法、分析法
薬 理	安定性試験
	効力を裏付ける試験
薬 物 動 態	安全性薬理試験
	分析法・バリデーション
毒 性	吸収・分布・代謝・排泄
	単回投与毒性試験
臨 床	反復投与毒性試験
	生殖発生毒性試験
	局所刺激性試験
	その他の毒性（新添加物）
	生物薬剤学試験（分析法検討）
	臨床薬物動態試験
	有効性・安全性試験
	長期保存試験（36ヵ月保存）：20 年 月 日終了予定

図 1.5-1 開発の経緯図

1.5.2.1 製剤設計

製剤設計に際しては、久光製薬株式会社にて保有する経皮吸収製剤化技術を用いることにより、単位面積あたりの皮膚透過量が高く、さらに、入浴という生活習慣を考慮し 1 日 1 回の用法に適する経皮吸収型製剤の確立を目指した。また、製剤の皮膚への付着性を良好にするために、皮膚表面の動きに良く追従する柔軟性の高い支持体の採用を検討し、HOB-294 を設計した。

1.5.2.2 品質に関する試験

HOB-294 の安定性については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号）に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を実施した。これらの試験は 20 年 月 日より開始し、加速試験及び苛酷試験を終了した。加速試験及び長期保存試験の途中結果に基づき、暫定的に「18 箇月」の有効期間を設定した。なお長期保存試験は現在も継続中である。

1.5.2.3 非臨床試験の経緯

1.5.2.3.1 薬理試験

HOB-294 を経皮投与したときの膀胱機能に対する作用について覚醒下ラットを用いたシストメトリ法により検討したところ、HOB-294 は排尿までの時間を用量に依存して延長させ、その作用は持続的であった。また、ヒトにオキシブチニン塩酸塩を経口投与及び HOB-294 を経皮投与したときに血漿中に検出される代謝物（DEO）は、オキシブチニンと同様に抗コリン作用及び膀胱平滑筋直接作用を有することが知られている。

本剤の有効成分であるオキシブチニン塩酸塩の皮下投与もしくは HOB-294 の経皮投与を用いて安全性薬理試験を実施した。ラットにおいてオキシブチニン塩酸塩は散瞳、瞳孔反射の消失及び脱糞の減少などの抗コリン作用に起因する変化を除いて、中枢神経系（運動、行動、協調性、感覚 / 運動反射及び体温）に影響を及ぼさなかった。呼吸機能に対しては、分時換気量及び呼吸数を増加させたが、1 回換気量に影響はみられず、呼吸波形の異常も観察されなかった。一方、HOB-294 はイヌの呼吸・循環器系（血圧、心拍数、心電図及び血液ガス）に対して明らかな影響を及ぼさなかった。また、学習・記憶に対して、オキシブチニン塩酸塩の経口投与はラットの受動的回避学習（潜時）に影響を及ぼしたが、HOB-294 では明らかな作用は認められなかった。

1.5.2.3.2 吸収、分布、代謝、排泄の試験

HOB-294 の薬物動態試験として、経皮投与後の吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。

ラットに HOB-294 を経皮投与したとき、及びオキシブチニン塩酸塩を経口投与したときの薬物動態プロファイルを比較すると、経皮投与時の血漿中濃度の立ち上がりは緩徐になり、また初回通過効果を回避するため活性代謝物である DEO の生成は低いものであった。

ラット及びイヌに HOB-294 を反復経皮投与したとき、血漿中オキシブチニン濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、いずれも用量に比例した増加を示し、性差及び蓄積性は認められなかった。

ラットに $[^{14}\text{C}]$ HOB-294 を単回経皮投与したときの放射能は全身に広く分布し、放射能濃度は投与部位皮膚が最も高かった。製剤剥離後の各組織の放射能濃度は、投与部位皮膚を除き血漿中放射能濃度と同様に減少した。投与部位皮膚では放射能濃度は緩慢に消失し、同一箇所への反復投与による皮膚への蓄積性は認められなかった。

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* での検討より、オキシブチニンの代謝には CYP3A4 及び CYP3A5 の関与が知られている。ラットに $[^{14}\text{C}]$ HOB-294 投与後、オキシブチニンは肝臓で代謝を受けた後、主に PCHG に変換され、その他として活性代謝物である DEO 等に変換されと考えられた。また、ラットはヒトにおける尿中代謝物と類似した代謝パターンを示した。

ラットに $[^{14}\text{C}]$ HOB-294 を単回経皮投与したときの放射能の主な排泄経路は糞中排泄であった。

1.5.2.3.3 毒性試験

HOB-294 の非臨床安全性評価を目的として、ラット及びイヌを用いた単回経皮投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、ウサギ及びモルモットを用いた局所刺激性試験を実施した。いずれの試験においても HOB-294 の臨床適用経路である経皮投与とした。HOB-294 のがん原性試験は実施しなかった。

HOB-294 のラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験で認められた主な毒性所見は、いずれも本剤臨床用量におけるオキシブチニン曝露量よりも高い曝露条件下で認められたものであり、オキシブチニン塩酸塩の薬理作用又はその二次的影響に起因する変化であった。投与部位皮膚では、紅斑等の肉眼所見に加え、病理組織学的検査において軽度かつ持続的な皮膚刺激による表皮の肥厚や細胞浸潤が認められた。いずれの所見も休薬による回復性が確認された。HOB-294 のラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験において、投与部位皮膚及び全身臓器に発がん性を示唆する所見は認められなかった。

生殖発生毒性試験において、HOB-294 に催奇形性は認められなかった。局所刺激性については、HOB-294 のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び 14 日間皮膚累積刺激性試験において、オキシブチニン塩酸塩に起因した皮膚刺激性が認められた。HOB-294 に皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性は認められなかった。

1.5.2.4 臨床試験の経緯

1.5.2.4.1 第Ⅰ相試験

1.5.2.4.1.1 第Ⅰ相単回投与試験

健康成人男子を対象として、HOB-294 21、63 及び 105mg を同一被験者に各々48 時間単回投与し、安全性及び薬物動態を検討した結果、臨床的に問題となる有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

血漿中オキシブチニン及び DEO の $AUC_{0-\infty}$ と $C_{\max}$ は、21～105mg 間で線形性が確認された。血

漿中オキシブチニン及び DEO の $t_{\max}$ (最頻値) はいずれの投与群も 24.0hr であり、製剤剥離後の消失半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は 6.8~12.2hr であった。

本試験において、オキシブチニンの $t_{\max}$ (最頻値) が 24hr であったことから、反復投与時の定常状態において血中濃度の変動幅(ピーク / トラフ比) を小さくすることを意図した用法として 1 日 1 回が最適であると考えられた。

1.5.2.4.1.2 第Ⅰ相反復投与試験 (1)

健康成人男子を対象として、HOB-294 52.5mg 又は 105mg をそれぞれ 1 日 1 回(23.5 時間投与)、7 日間反復投与し、安全性及び薬物動態を検討した。その結果、オキシブチニン塩酸塩の抗コリン作用に起因する散瞳及び口内乾燥等の副作用は認められなかった。治験薬貼付部位に発現した投与部位紅斑及び投与部位そう痒感、両投与群に差異は認められず、いずれも軽度であることから、貼付部位の安全性に問題はないと考えられた。

52.5mg と 105mg の製剤間でオキシブチニン及び DEO の $AUC_{0-23.5}$ 及び $C_{\max}$ に線形性が認められず、平均推定吸収率及び尿中排泄率に差が認められた。線形性が認められなかった原因として、製剤間の性能の違いが考えられた。

1.5.2.4.1.3 第Ⅰ相反復投与試験 (2)

第Ⅰ相反復投与試験 (1) において線形性が認められなかったため、治験薬製造条件設定を変更し、再度、健康成人男子を対象として、HOB-294 52.5mg 又は 105mg をそれぞれ 1 日 1 回 (23.5 時間投与)、7 日間反復投与し、安全性及び薬物動態を検討した。

安全性について、オキシブチニン塩酸塩の抗コリン作用に起因する散瞳及び口内乾燥等の副作用は認められなかった。治験薬貼付部位に発現した投与部位紅斑及び投与部位そう痒感、いずれも軽度であることから、治験薬貼付部位の安全性に問題はないと考えられた。

投与 1、4 及び 7 回目におけるオキシブチニン及び DEO の薬物動態パラメータ ($AUC_{0-23.5}$ 及び $C_{\max}$) について、52.5mg と 105mg との間で薬物動態は線形であると考えられた。また反復投与時の体内動態は 2 回目投与時よりほぼ定常状態に達していると考えられた。

以上より HOB-294 の 105mg までの 1 日 1 回、7 日間反復投与した際の安全性及び忍容性を確認した。

1.5.2.4.2 第Ⅱ相比較試験

OAB 患者を対象に HOB-294 73.5mg、105mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与した際の有効性及び安全性を、ランダム化並行群間二重盲検比較試験により検討した。

その結果、平均排尿回数の変化量は、プラセボ群-1.19 回/day、73.5mg 群-1.87 回/day 及び 105mg 群-1.80 回/day であり、最大対比法により用量反応性を検討した結果 (有意水準片側 2.5%)、対比 (プラセボ:73.5mg:105mg = 2:-1:-1) の用量反応性が認められた。また、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においても同様な用量反応性が認められ、73.5mg 群、105mg 群と

もにプラセボ群と比較して有意な差が認められた。なお、73.5mg 群と 105mg 群の有効性に明らかな差は認められなかった。

有害事象のうち、治験薬貼付部位に発現した有害事象の発現率は、プラセボ群 6.7% (11/164 例)、73.5mg 群 39.4% (65/165 例) 及び 105mg 群 51.5% (85/165 例) であった。治験薬貼付部位に発現した有害事象は、適用部位皮膚炎及び適用部位紅斑等の貼付剤で一般的にみられる症状であり、いずれも軽度又は中等度であった。特に適用部位皮膚炎の発現率は 73.5mg 群よりも 105mg 群で高く、用量に相関する傾向が認められた。抗コリン作用に起因する症状のうち、口内乾燥の発現率は 73.5mg 群、105mg 群とも 12～13% と低かった。また、便秘の発現率はプラセボ群と比較して 73.5mg 群及び 105mg 群で増加する傾向は認められなかった。

以上より、73.5mg 群、105mg 群とも有効性が確認されたものの、それぞれの有効性に明らかな差がみられなかったこと、安全性評価において、治験薬貼付部位に発現した有害事象が用量に相関する傾向が認められたことから、至適用量を 73.5mg とした。

1.5.2.4.3 第Ⅱ相貼付部位検討試験

健康成人男女を対象に、4 部位 4 期クロスオーバー法により HOB-294 73.5mg を同一被験者の下腹部、腰部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の血漿中薬物動態について、腰部、大腿部及び上腕部投与時の薬物動態パラメータを下腹部投与時と比較検討した。

安全性については、各投与部位ともすべて軽度の有害事象及び副作用であり、臨床上問題となる副作用は認められなかった。

各投与部位の AUC_{0-t} 及び C_{max} を比較した結果、下腹部投与時よりも腰部、大腿部、上腕部で高値を示した。オキシブチニン、DEO とともに最も高値を示した部位は上腕部であった。

第Ⅱ相貼付部位検討試験の結果より、下腹部、腰部及び大腿部に毎回投与部位を替え反復投与した際の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、第Ⅱ相比較試験で安全性、忍容性が確認されている HOB-294 105mg の反復投与で予想される血漿中薬物濃度を上回らないと考えられたことから、第Ⅲ相試験における投与部位は下腹部、腰部及び大腿部の 3 部位とした。

1.5.2.4.4 治験相談

20 年 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」と略）と対面助言（ ）を行い、以下の助言を得た。

また、[REDACTED] 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月に機構と対面助言（[REDACTED]）を行い、以下の助言を得た。

以上の助言を踏まえ、[REDACTED]を計画した。

1.5.2.4.5 第III相比較試験

OAB 患者を対象とし、HOB-294 73.5mg の有効性について、プラセボに対する優越性及び国内の既承認薬に対する非劣性の検証、並びに安全性の検討を目的として、プラセボ及びプロピペリン塩酸塩 20mg を対照とした 1 日 1 回 12 週間投与のランダム化並行群間二重盲検比較試験を実施した。

有効性の主要評価項目である平均排尿回数の変化量は 73.5mg 群、プロピペリン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ -1.89 回/day、-1.85 回/day 及び -1.44 回/day であり、73.5mg 群はプラセボ群と比較して有意に減少し（ $p = 0.0015$, t 検定）、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されるとともに、73.5mg 群のプロピペリン塩酸塩群に対する非劣性が検証された。副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量においても 73.5mg 群はプラセボ群に対し有意な改善効果が認められた。平均切迫性尿失禁回数の変化量では投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析（開鍵後の追加解析）でプラセボ群に対し有意な改善が認められた。

有害事象の発現率は 73.5mg 群、プロピペリン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 74.8%（428/572 例）、64.9%（374/576 例）及び 56.4%（215/381 例）であった。副作用の発現率はそれぞれ 51.2%（293/572 例）、32.3%（186/576 例）及び 20.2%（77/381 例）であった。73.5mg 群の副作

用においては適用部位皮膚炎の発現率が最も高く 31.8% (182/572 例) であったものの、その大部分は軽度であった。また、有害事象のうち口内乾燥の発現率は 73.5mg 群、プロピペリン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 6.5% (37/572 例)、13.2% (76/576 例) 及び 1.8% (7/381 例) であり、73.5mg 群はプラセボ群と比較して有意に高かったものの ($p = 0.0007$)、プロピペリン塩酸塩群と比較して有意に低かった ($p = 0.0001$)。便秘の発現率は 73.5mg 群、プロピペリン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 0.7% (4/572 例)、5.0% (29/576 例) 及び 1.0% (4/381 例) であり、73.5mg 群はプラセボ群と比較して有意差は認められず ($p = 0.7201$)、プロピペリン塩酸塩群と比較して有意に低かった ($p < 0.0001$)。

1.5.2.4.6 第Ⅲ相長期投与試験

OAB 患者を対象とし、HOB-294 73.5mg を長期投与したときの安全性及び有効性の検討を目的として、1 日 1 回 52 週間投与の非盲検非対照試験を実施した。

有害事象発現率は 96.5% (417/432 例) であり、適用部位皮膚炎の発現率が最も高く 73.8% (319/432 例) であったものの、その大部分は軽度であった。抗コリン作用による症状である口内乾燥の発現率は 10.0% (43/432 例) であり、その大部分は軽度であった。

投与後 52 週又は中止時の平均排尿回数の変化量は -2.31 回/day であり、投与後 4 週には改善が認められ、その後 28 週まで経時的に改善し、52 週においてもその効果は持続した。平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においても、同様の改善効果が認められた。

また、投与後 12、28 及び 52 週において、オキシブチニン及び DEO の血漿中濃度に大きな違いは認められなかった。

1.5.3 特長及び有用性

1.5.3.1 製剤的特長

(1) 経皮吸収型製剤特有の剤形上のメリットを有する

本剤は経皮吸収型製剤であることから、既承認の抗コリン薬の経口剤と比較して、以下の剤形上のメリットを有する。

- ・経口剤の投与が困難である嚥下困難な患者や誤嚥リスクのある患者へ安全に投与することが可能である
- ・介護が必要な高齢の患者においては、与薬が簡便となり、また介護者による服薬状況の確認が容易である
- ・経口剤において問題となっている PTP 包装シートごと服用するという誤飲¹¹⁾が回避できる
- ・頻尿や失禁が気になり飲水を控えたいと考えている患者においては、服用時の飲水が不要であるため、患者の要望に応じることが可能である
- ・経口剤では「食後に経口投与する」と制限されている^{12, 13)}ものもあるが、本剤は食事による投与タイミングの制限はない

1.5.3.2 臨床試験結果より期待される臨床的有用性

(1) OAB の主症状に対し改善効果を示し、QOL の改善をもたらす

本剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を用いた第Ⅱ相比較試験及び第Ⅲ相比較試験において、OAB に伴う尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に対しプラセボと比較して有意な改善が認められた。また、第Ⅲ相比較試験において対照薬として設定したプロピペリン塩酸塩と同程度の効果を示すことが検証された。

第Ⅲ相長期投与試験においても 52 週間投与した際の効果は減弱することなく持続しており、本剤の有効性が確認された。

QOL 評価についても、第Ⅱ相比較試験及び第Ⅲ相比較試験においてプラセボに比較して有意な改善が認められた。

(2) 口内乾燥及び便秘の発現率が低い

本剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を投与した際に発現した有害事象のうち抗コリン作用に基づく口内乾燥及び便秘の発現率は、第Ⅱ相比較試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験の 3 試験を統合解析した結果においてそれぞれ 8.6%（100/1169 例）及び 2.2%（26/1169 例）であり、有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できず副作用と判断された口内乾燥及び便秘の発現率は、それぞれ 8.4%（98/1169 例）及び 2.1%（25/1169 例）であった。また、第Ⅲ相比較試験の有害事象のうち口内乾燥の発現率は本剤群、プロピペリン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 6.5%（37/572 例）、13.2%（76/576 例）及び 1.8%（7/381 例）であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に高かったものの（ $p=0.0007$ ）、プロピペリン塩酸塩群と比較して有意に低かった（ $p=0.0001$ ）。便秘の発現率は本剤群、プロピペリン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 0.7%（4/572 例）、5.0%（29/576 例）及び 1.0%（4/381 例）であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意差は認められず（ $p=0.7201$ ）、プロピペリン塩酸塩群と比較して有意に低かった（ $p<0.0001$ ）。さらに、既承認の抗コリン薬で報告されている口内乾燥及び便秘の発現率¹²⁻¹⁴⁾と比較しても、おおむね低い発現率であった。

これらの製剤的特長及び臨床試験の成績に基づいた臨床的有用性に関するデータをもって、以下の内容にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】

ネオキシテープ 73.5mg

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

【用法・用量】

通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。

1.5.4 参考文献

- 1) 山口 脩. 過活動膀胱の病態と薬物療法. 日薬理誌 2003; 121: 331-8. (参考文献 5.4.1-8)
- 2) 関 成人. 排尿障害治療薬の現状と問題点. 日薬理誌 2007; 129: 368-73. (参考文献 5.4.2-1)
- 3) 山口 脩. 排尿障害治療剤. 泌尿器外科 1996; 9: 373-7. (参考文献 5.4.2-2)
- 4) Barkin J, Corcos J, Radomski S, Jammal MP, Miceli PC, Reiz JL, et al. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of controlled- and immediate-release oxybutynin chloride in urge urinary incontinence. Clin Ther 2004; 26: 1026-36. (参考文献 5.4.2-3)
- 5) Sathyan G, Chancellor MB, Gupta SK. Effect of OROS controlled-release delivery on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxybutynin chloride. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 409-17. (参考文献 5.4.1-10)
- 6) Appell RA, Chancellor MB, Zobrist RH, Thomas H, Sanders SW. Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in healthy subjects. Mayo Clin Proc 2003; 78: 696-702. (参考文献 5.4.1-11)
- 7) Davila GW, Daugherty CA, Sanders SW. A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. J Urol 2001; 166: 140-5. (参考文献 5.4.1-12)
- 8) Staskin DR, Salvatore S. Oxybutynin topical and transdermal formulations: an update. Drugs of Today 2010; 46: 417-25. (参考文献 5.4.1-9)
- 9) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林 邦彦. 排尿に関する疫学的研究. 日本排尿機能学会誌 2003; 14: 266-77. (参考文献 5.4.1-1)
- 10) 本間之夫. 1 基礎知識の解説. 3 疫学. In: 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会, 編集. 過活動膀胱診療ガイドライン. 第 1 版. 東京: ブラックウェルパブリッシング; 2005. p. 14-6. (参考文献 5.4.1-2)
- 11) PTP 包装シート誤飲防止対策について (医政総発 0915 第 2 号・薬食総発 0915 第 5 号・薬食安発 0915 第 1 号, 平成 22 年 9 月 15 日) (参考文献 5.4.1-30)
- 12) 大鵬薬品工業株式会社: バップフォー錠 10, 錠 20, 細粒 2%添付文書. 改訂第 12 版, 2011. (参考文献 5.4.1-27)
- 13) 杏林製薬株式会社: ウリトス錠 0.1mg, OD 錠 0.1mg 添付文書. 改訂第 8 版, 2011. (参考文献 5.4.1-28)
- 14) アステラス製薬株式会社: ベシケア錠 2.5mg, 錠 5mg 添付文書. 改訂第 7 版, 2011. (参考文献 5.4.1-29)

ネオキシテープ 73.5mg

1. 6

外国における使用状況等に関する資料

久光製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2013 年 1 月末現在、外国において本剤の販売、開発はいずれも行われていない。

ネオキシテープ 73.5mg

1.7

同種同効品一覧表

久光製薬株式会社

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続く)

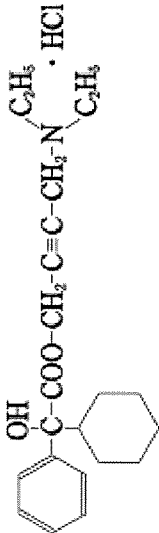
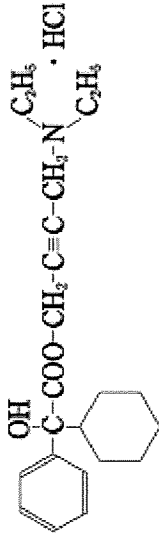
一般的名称	オキシブチニン塩酸塩	オキシブチニン塩酸塩
販 売 名 (会社名)	ネオキシブチンブ 73.5mg (久光製薬株式会社)	ボラキス錠 1、ボラキス錠 2、ボラキス錠 3 (サノフィ株式会社)
承認年月日	—	ボラキス錠 1：1992 年 3 月 10 日 ボラキス錠 2、ボラキス錠 3：1988 年 3 月 29 日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	1998 年 3 月 12 日
規 制 区 分	—	—
化学構造式		
剤型・含量	テープ剤：1 枚 (35cm ²) 中にオキシブチニン塩酸塩 73.5mg 含有	錠剤：1 錠中にオキシブチニン塩酸塩 1mg、2mg あるいは 3mg 含有
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁 ＜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、膀胱結石、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。	下記疾患又は状態における頻尿、尿意切迫感、尿失禁 神経因性膀胱 不安定膀胱（無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態）
用法・用量	通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。[臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。]（「副作用」の項参照）	通常成人 1 回オキシブチニン塩酸塩として 2～3mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称	オキシブチニン塩酸塩	オキシブチニン塩酸塩
使用上の注意	【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 1. 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。] 2. 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。] 3. 重篤な心疾患のある患者 [抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起し心臓の仕事量が増加するおそれがある。] 4. 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により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。] 5. 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消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。] 6. 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。] 7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 8. 授乳婦 [動物実験 (ラット) で乳汁移行が認められている。] (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 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) 下部尿路閉塞疾患 (前立腺肥大症等) を合併している患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。] (2) 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。] (3) うっ血性心不全の患者 [代償性交感神経系の亢進を更に亢進させるおそれがある。] (4) 不整脈のある患者 [頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起るおそれがある。]	【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 1. 明らかな下部尿路閉塞症状である排尿困難・尿閉等を有する患者 [排尿困難・尿閉等が更に悪化するおそれがある。] 2. 緑内障の患者 [眼圧の上昇を招き、症状が悪化させるおそれがある。] 3. 重篤な心疾患のある患者 [抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起し心臓の仕事量が増加するおそれがある。] 4. 麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により胃腸管の緊張、運動性は抑制され、胃腸管内容物の停滞により閉塞状態が強められるおそれがある。] 5. 衰弱患者又は高齢者の腸アトニー、重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により、症状が悪化させるおそれがある。] 6. 授乳婦 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] 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) 排尿困難のおそれのある前立腺肥大患者 [前立腺肥大患者では、排尿障害を来しない場合でも、抗コリン剤の投与により排尿障害を起すおそれがある。] (2) 甲状腺機能亢進症の患者 [心拍数の増加等の症状の悪化を招くおそれがある。] (3) うっ血性心不全の患者 [代償性交感神経系の亢進を更に亢進させるおそれがある。] (4) 不整脈のある患者 [頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起るおそれがある。] (5) 潰瘍性大腸炎の患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。] (6) 高温環境にある患者 [抗コリン作用により発汗抑制が起こり、外部の温度上昇に対する不耐性が生じて、急激に体温が上昇するおそれがある。] (7) 重篤な肝又は腎疾患のある患者

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	オキシブチニン塩酸塩	オキシブチニン塩酸塩						
	(5) 潰瘍性大腸炎の患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。] (6) 高温環境にある患者 [抗コリン作用により発汗抑制が起り、外部の温度上昇に対する不耐性が生じて、急激に体温が上昇するおそれがある。] (7) 重篤な肝障害のある患者 [主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。] (8) 重篤な腎障害のある患者 [腎排泄が遅延するおそれがある。] (9) 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。] (10) 認知症又は認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 眼調節障害 (視力障害、霧視等)、めまい、眼気があらわれることがあるので、本剤使用中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。 (2) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤使用前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。使用後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。 (3) 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の使用対象とはならない。 (4) 本剤使用により効果が認められない場合には、漫然と使用せず、適切な治療を考慮すること。 (5) 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の一時休薬又は使用を中止するなど適切な処置を行うこと。	(8) パーキンソン症候群又は認知症・認知機能障害のある高齢者 [抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 視調節障害、眼気を起こすことがあるので、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注意させること。 3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td><td>口渇、便秘、排尿困難、目のかすみ等の副作用が増強されるおそれがある。</td><td>抗コリン作用が増強されるおそれがある。</td></tr> </tbody> </table> 4. 副作用 総症例 5,359 例中、743 例 (13.86%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。 その主なものは口渇 (8.98%)、排尿困難 (1.90%)、便秘 (0.84%)、胃部不快感 (0.58%) 等であった。(再審査調査終了時) (1) 重大な副作用 1) 血小板減少: 血小板減少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。 2) 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。	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、目のかすみ等の副作用が増強されるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。
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、目のかすみ等の副作用が増強されるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。						

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	オキシブチニン塩酸塩	オキシブチニン塩酸塩																																					
3. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 により代謝される (【薬物動態】の項参照)。 併用注意 (併用に注意すること)	3. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 により代謝される (【薬物動態】の項参照)。 併用注意 (併用に注意すること)	3) 尿閉：尿閉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。 (2) その他の副作用																																					
	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>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</td><td>口内乾燥、便秘、排尿困難、目のかすみ等があらわれるおそれがある。</td><td>抗コリン作用が増強されるおそれがある。</td></tr><tr><td>CYP3A4 を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等</td><td>口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。</td><td>これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr></table>	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	口内乾燥、便秘、排尿困難、目のかすみ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。	CYP3A4 を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>めまい、眠気、頭痛</td><td>しびれ、振戦等</td></tr><tr><td>消化器系</td><td>口渇</td><td>下痢、胃腸障害、胃部不快感、嘔気、食欲不振、胸やけ、便秘、腹部膨満感、口内炎</td><td>嘔吐、舌炎等</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹等</td><td></td></tr><tr><td>泌尿器系</td><td></td><td>排尿困難、残尿等</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>浮腫、倦怠感、口が苦い</td><td>発熱、熱感、目のかすみ、眼瞼結膜充血、汗が出なくなる、咽頭部痛、胸痛、手の乾燥感、嘔声等</td></tr></table>		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系		めまい、眠気、頭痛	しびれ、振戦等	消化器系	口渇	下痢、胃腸障害、胃部不快感、嘔気、食欲不振、胸やけ、便秘、腹部膨満感、口内炎	嘔吐、舌炎等	過敏症		発疹等		泌尿器系		排尿困難、残尿等		肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇		その他		浮腫、倦怠感、口が苦い	発熱、熱感、目のかすみ、眼瞼結膜充血、汗が出なくなる、咽頭部痛、胸痛、手の乾燥感、嘔声等
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	口内乾燥、便秘、排尿困難、目のかすみ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。																																					
CYP3A4 を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。																																					
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満																																				
精神神経系		めまい、眠気、頭痛	しびれ、振戦等																																				
消化器系	口渇	下痢、胃腸障害、胃部不快感、嘔気、食欲不振、胸やけ、便秘、腹部膨満感、口内炎	嘔吐、舌炎等																																				
過敏症		発疹等																																					
泌尿器系		排尿困難、残尿等																																					
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇																																					
その他		浮腫、倦怠感、口が苦い	発熱、熱感、目のかすみ、眼瞼結膜充血、汗が出なくなる、咽頭部痛、胸痛、手の乾燥感、嘔声等																																				
4. 副作用 総症例 1169 例中、743 例 (63.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。 その主なものは適用部位皮膚炎 545 例 (46.6%)、口内乾燥 98 例 (8.4%)、適用部位紅斑 53 例 (4.5%)、適用部位そう痒感 29 例 (2.5%)、便秘 25 例 (2.1%)、好酸球百分率増加 36 例 (3.1%) 等であった。(承認時)	4. 副作用 総症例 1169 例中、743 例 (63.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。 その主なものは適用部位皮膚炎 545 例 (46.6%)、口内乾燥 98 例 (8.4%)、適用部位紅斑 53 例 (4.5%)、適用部位そう痒感 29 例 (2.5%)、便秘 25 例 (2.1%)、好酸球百分率増加 36 例 (3.1%) 等であった。(承認時)	5. 高齢者への投与 高齢者に投与する場合には少量から投与し、観察を十分行うとともに、過量投与にならぬよう注意すること。																																					
(1) 重大な副作用 1) 血小板減少 (頻度不明)：血小板減少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、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。	(1) 重大な副作用 1) 血小板減少 (頻度不明)：血小板減少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、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦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。 動物実験で乳汁への移行が報告されているので授乳中の婦人には投与しないこと。																																					

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続く)

オキシブチニン塩酸塩	オキシブチニン塩酸塩																																														
一般的な名称 使用上の注意 (続き)	2) 麻痺性イレウス (頻度不明)：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使用を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 尿閉 (頻度不明)：尿閉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使用を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用																																														
	<table><tr><th>種類</th><th>頻度</th><th>5%以上</th><th>0.1%以上 5%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>口内乾燥</td><td>便秘、上腹部痛、胃炎、下痢、口内炎、口唇炎、消化不良、腹痛</td></tr><tr><td>精神</td><td></td><td></td><td>傾眠、浮動性めまい</td></tr><tr><td>神経系</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>泌尿器・腎臓</td><td></td><td></td><td>排尿困難、膀胱炎、残尿、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>適用部位皮膚炎</td><td>適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、発汗障害</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>心室性期外収縮</td></tr><tr><td>過敏症^(注)</td><td></td><td></td><td>蕁麻疹、湿疹</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン上昇、尿中ウロビリノーゲン上昇</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>好酸球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少、好中球増加、好中球減少、好塩基球増加、血小板数増加</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>倦怠感、LDH 増加、LDH 減少、血中コレステロール増加</td></tr></table>	種類	頻度	5%以上	0.1%以上 5%未満	消化器		口内乾燥	便秘、上腹部痛、胃炎、下痢、口内炎、口唇炎、消化不良、腹痛	精神			傾眠、浮動性めまい	神経系				泌尿器・腎臓			排尿困難、膀胱炎、残尿、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性	皮膚		適用部位皮膚炎	適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、発汗障害	循環器			心室性期外収縮	過敏症 ^(注)			蕁麻疹、湿疹	肝臓			AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、血中ビリルビン上昇、尿中ウロビリノーゲン上昇	血液			好酸球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少、好中球増加、好中球減少、好塩基球増加、血小板数増加	その他			倦怠感、LDH 増加、LDH 減少、血中コレステロール増加		
種類	頻度	5%以上	0.1%以上 5%未満																																												
消化器		口内乾燥	便秘、上腹部痛、胃炎、下痢、口内炎、口唇炎、消化不良、腹痛																																												
精神			傾眠、浮動性めまい																																												
神経系																																															
泌尿器・腎臓			排尿困難、膀胱炎、残尿、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性																																												
皮膚		適用部位皮膚炎	適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、発汗障害																																												
循環器			心室性期外収縮																																												
過敏症 ^(注)			蕁麻疹、湿疹																																												
肝臓			AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、血中ビリルビン上昇、尿中ウロビリノーゲン上昇																																												
血液			好酸球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少、好中球増加、好中球減少、好塩基球増加、血小板数増加																																												
その他			倦怠感、LDH 増加、LDH 減少、血中コレステロール増加																																												
	注) このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。																																														
	5. 高齢者への投与																																														
	一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に使用すること。																																														
	オキシブチニン塩酸塩																																														
	7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない。																																														
	8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出し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。]																																														

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続く）

一般的名称 使用上の注意 (続き)	オキシブチニン塩酸塩	オキシブチニン塩酸塩
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の使用に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。 動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されているので授乳中の女性には使用しないこと。 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（使用経験がない）。 8. 過量投与 症状：尿閉、散瞳、興奮、頻脈等 処置：本剤を貼付している場合には、直ちに本剤を剥離すること。尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 貼付部位 (1) 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、ベルトラインを避けること。 (2) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。 (3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔な皮膚に本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。 貼付時 (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。 (2) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。 (3) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。	

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	オキシブチニン塩酸塩	オキシブチニン塩酸塩
	貼り替え時 (1) 本剤を剥離する際は皮膚の損傷を避けるため、ゆっくりと慎重に剥離すること。 (2) 本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。 また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。 (3) 皮膚刺激及び皮膚の角質層剥離等による血中濃度の上昇を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。 保管・廃棄 (1) 本剤を小児の手の届かない場所に保管すること。 (2) 高温を避けて保管すること。 (3) 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。	
添付文書の 作成年月		2012 年 10 月改訂 (第 9 版)
備 考		

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続く)

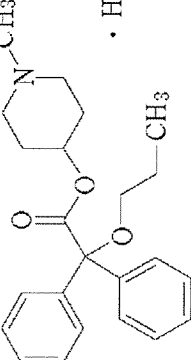
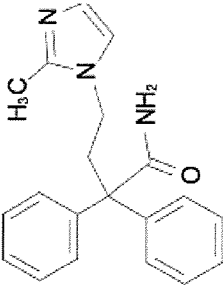
一般的名称	プロピペリン塩酸塩	イミダフェナシン
販売名 (会社名)	バップフオー錠 10、バップフオー錠 20、バップフオー細粒 2% (大鵬薬品工業株式会社)	ウリトス錠 0.1mg、ウリトス OD 錠 0.1mg (杏林製薬株式会社) ステープラ錠 0.1mg、ステープラ OD 錠 0.1mg (小野薬品工業株式会社)
承認年月日	バップフオー錠 10、バップフオー錠 20：1993 年 4 月 2 日 バップフオー細粒 2%：2006 年 2 月 10 日	ウリトス錠 0.1mg、ステープラ錠 0.1mg：2007 年 4 月 18 日 ウリトス OD 錠 0.1mg、ステープラ OD 錠 0.1mg：2010 年 11 月 9 日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	2003 年 3 月 26 日	再審査期間中 (～2015 年 4 月 17 日)
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	錠剤：1 錠中にプロピペリン塩酸塩 10mg あるいは 20mg 含有 細粒：1g 中にプロピペリン塩酸塩 20mg 含有	錠剤：1 錠中にイミダフェナシン 0.1mg 含有
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 ＜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。	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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称	プロピペリン塩酸塩	イミダフェナシン
効能・効果 (続き)	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。 ＜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。	通常、成人にはイミダフェナシンとして 1 回 0.1mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして 1 回 0.2mg、1 日 0.4mg まで増量できる。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. イミダフェナシンとして 1 回 0.1mg を 1 日 2 回投与し、効果不十分かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すること。[本剤を 1 回 0.2mg 1 日 2 回で投与開始した場合の有効性及び安全性は確立していない。] 2. 中等度以上の肝障害のある患者については、1 回 0.1mg を 1 日 2 回投与とする。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項 1.(4) 参照〕 3. 重度の腎障害のある患者については、1 回 0.1mg を 1 日 2 回投与とする。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項 1.(4) 参照〕
使用上の注意	【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。]	【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 (1) 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。] (2) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により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。] (3) 消化管運動・緊張が低下している患者 [抗コリン作用により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。] (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 [期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。] (7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	プロピペリン塩酸塩	イミダフェナシン
	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。	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 [抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。] (2) 不整脈のある患者 [抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。] (3) 肝障害のある患者 [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。 (「薬物動態」の項 1.(4)参照)] (4) 腎障害のある患者 [腎排泄が遅延するおそれがある。] (5) 認知症又は認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。] (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。] 2. 重要な基本的注意 (1) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。 (2) 眼調節障害 (羞明、霧視、目の異常感等)、めまい、眠気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注意させること。 (3) 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。 (4) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	プロピペリン塩酸塩	イミダフエナシン		
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）	3. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び UGT1A4 により代謝される。（「薬物動態」の項 3. 参照） 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び UGT1A4 により代謝される。（「薬物動態」の項 3. 参照） 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び UGT1A4 により代謝される。（「薬物動態」の項 3. 参照） 併用注意（併用に注意すること）	3. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び UGT1A4 により代謝される。（「薬物動態」の項 3. 参照） 併用注意（併用に注意すること）
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。 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）	併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 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	併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 抗コリン剤、 抗ヒスタミン剤、 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	併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 抗コリン剤、 抗ヒスタミン剤、 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	併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 抗コリン剤、 抗ヒスタミン剤、 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

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	プロピペリン塩酸塩	イミダフェンシン
	(1) 重大な副作用 [() 内に発現頻度を記載。未記載は頻度不明。] 1) 急性緑内障発作: 眼圧亢進があらわれ、急性緑内障発作 (0.1%未満) を惹起し、嘔気、頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。 2) 尿閉: 尿閉 (0.4%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 麻痺性イレウス: 麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 幻覚・せん妄: 幻覚・せん妄 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 5) 腎機能障害: 腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血中クレアチニンの上昇があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 横紋筋融解症: 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 血小板減少: 血小板減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群): 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痂疹感、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。	4. 副作用 承認時の臨床試験において副作用集計の対象となった 1,172 例中 533 例 (45.5%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められ、主な副作用は口渇 368 例 (31.4%)、便秘 98 例 (8.4%)、羞明 18 例 (1.5%)、霧視 16 例 (1.4%)、眠気 16 例 (1.4%)、胃不快感 13 例 (1.1%)、トリグリセリド増加 13 例 (1.1%)、γ-GTP の上昇 12 例 (1.0%) であった。(承認時) また、用法・用量追加の臨床試験において副作用集計の対象となった 435 例中 215 例 (49.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められ、主な副作用は口渇・口内乾燥 164 例 (37.7%)、便秘 59 例 (13.6%)、残尿 8 例 (1.8%)、尿中白血球陽性 7 例 (1.6%)、腹部不快感 6 例 (1.4%)、頭痛 5 例 (1.1%)、排尿困難 5 例 (1.1%) であった。(用法・用量追加時) (1) 重大な副作用 1) 急性緑内障 眼圧亢進があらわれ、急性緑内障 (0.06%) を生ずるとの報告があるので、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 (頻度不明※) 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。 (2) 重大な副作用 (類薬) 1) 麻痺性イレウス 類似化合物 (他の頻尿治療剤) において麻痺性イレウスがあらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満感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) 幻覚・せん妄 類似化合物 (他の頻尿治療剤) において幻覚・せん妄があらわれるとの報告があるので、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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	プロピペリン塩酸塩		イミダフェナシン	
	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。	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) QT 延長、心室性頻拍 類似化合物 (他の頻尿治療剤) において QT 延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれるとの報告があるので、観察を十分行い、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。	
	(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。	(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。	(3) その他の副作用	
	頻度 分類	頻度 分類	頻度 分類	頻度 分類
	5%以上	0.1~5%未満	5%以上	0.1~5%未満
消化器	口渇	便秘、腹痛、嘔気・嘔吐、消化不良、下痢	発疹、痒痒等	頻度不明※
泌尿器		排尿困難、残尿	眠気、味覚異常、めまい、頭痛	しびれ、幻覚・せん妄
精神神経系		めまい、頭痛	胃・腹部不快感、悪心、腹痛、腹部膨満、下痢、食欲不振、消化不良、胃炎、嘔吐、口唇乾燥、異常便、口内炎	
		尿意消失	動悸、期外収縮、血圧上昇	
		しびれ、眠気	咽喉頭疼痛、咳嗽、咽喉乾燥、哽声	
			赤血球減少、白血球減少、血小板減少	
			排尿困難、残尿、尿中白血球・赤血球陽性、尿路感染 (膀胱炎、腎盂腎炎等)、尿中蛋白陽性、クレアチニン増加	
			羞明、霧視、眼の異常感、眼球乾燥、眼精疲労、眼瞼浮腫、複視	
			γ -GTP、アルカリホスファターゼ、AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビンの上昇	
循環器		動悸、血圧上昇	トリグリセリド増加、浮腫、LDH 増加、血中尿酸上昇、倦怠感、コレステロール増加、胸痛、背部痛、脱力感、皮膚乾燥	
過敏症	痒疹、発疹	蕁麻疹		
眼	調節障害	眼球乾燥		

※：頻度不明は自発報告による。

(注)：発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	プロピペリン塩酸塩	イミダフェナシン				
		5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので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。動物実験（ラット）に おいて胎児への移行が報告されている。] (2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず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）で乳汁中に移行することが報 告されている。] 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（使用経験がない）。 8. 過量投与 症状：尿閉、散瞳、興奮、頻脈等 処置：胃洗浄又は活性炭投与を行い、次にアトロピン過量投与の場合と同 様の処置を行う。また、尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカル ピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行う。 9. 適用上の注意 (1) 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。）				

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	プロピペリン塩酸塩	イミダフェナシン
	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。] 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。	(2) 服用時： 1) OD錠（口腔内崩壊錠）は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。 2) OD錠（口腔内崩壊錠）は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。 10. その他の注意 マウスに2年間経口投与したがん原性試験(30、100及び300mg/kg)において、雌雄の300mg/kg群で肝細胞腺腫の増加が認められたとの報告がある。また、ラットに2年間経口投与したがん原性試験(3、7、15及び30mg/kg)において、肝細胞腺腫の増加は認められなかったとの報告がある。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	プロピペリン塩酸塩	イミダフェナシン
添付文書の 作成年月	2011 年 10 月改訂 (第 12 版)	ウリトス錠 0.1mg、ウリトス OD 錠 0.1mg : 2012 年 11 月改訂 (第 9 版) ステープラ錠 0.1mg、ステープラ OD 錠 0.1mg : 2012 年 11 月改訂 (第 10 版)
備 考	第Ⅲ相比較試験対照薬	

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続く)

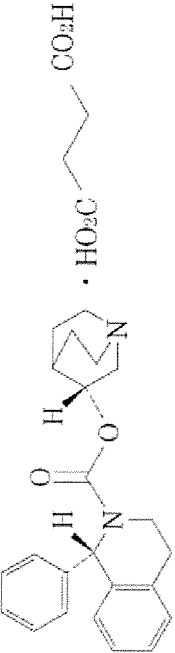
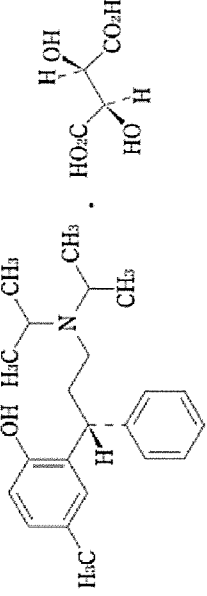
一般的名称	コハク酸ソリフエナシン	酒石酸トルテロジン
販売名 (会社名)	ベシケア錠 2.5mg、ベシケア錠 5mg ベシケア OD 錠 2.5mg、ベシケア OD 錠 5mg (アステラス製薬株式会社)	デトシトールカプセル 2mg、デトシトールカプセル 4mg (ファイザー株式会社)
承認年月日	ベシケア錠 2.5mg、ベシケア錠 5mg : 2006 年 4 月 20 日 ベシケア OD 錠 2.5mg、ベシケア OD 錠 5mg : 2010 年 10 月 25 日	2006 年 4 月 20 日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	再審査期間中 (～2014 年 4 月 19 日)	再審査期間中 (～2014 年 4 月 19 日)
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	錠剤 : 1 錠中にコハク酸ソリフエナシン 2.5mg あるいは 5mg 含有	カプセル剤 : 1 カプセル中に酒石酸トルテロジン 2.00mg あるいは 4.00mg 含有
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁 ＜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、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等) があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。 (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 (α ₁ 遮断薬等) を優先させること。	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. 過活動膀胱と類似した症状を示す尿路感染症、尿路結石、前立腺癌、膀胱癌等の疾患を有する場合は、その治療を行うこと。〔重要な基本的注意〕 (2)の項参照 2. 前立腺肥大症における過活動膀胱の症状は、前立腺肥大症の治療により消失又は軽減することがあるので、前立腺肥大症の治療を優先すること。 〔重要な基本的注意〕(2)の項参照
用法・用量	通常、成人にはコハク酸ソリフエナシンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10mg までとする。	通常、成人には酒石酸トルテロジンとして 4mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて減量する。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称 用法・用量 (続き)	コハク酸ソリフエナシン	酒石酸トルテロジン
	＜用法・用量に關連する使用上の注意＞ (1) 中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) への投与は 1 日 1 回 2.5mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は 1 日 1 回 5mg までとする。 軽度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A) への投与は 1 日 1 回 5mg から開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[肝機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照) (2) 重度の肝機能障害患者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満) への投与は 1 日 1 回 2.5mg から開始し、慎重に投与する。投与量の上限は 1 日 1 回 5mg までとする。軽度及び中等度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス 30mL/min 以上かつ 80mL/min 以下) への投与は 1 日 1 回 5mg から開始し、増量に際しては副作用発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うこと。[腎機能障害患者では血中濃度が上昇すると予想される。] (「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)	＜用法・用量に關連する使用上の注意＞ 腎障害がある患者、肝障害がある患者、又はマクロライド系抗生物質及びアゾール系抗真菌薬等のチトクロム P450 分子種 (CYP3A4) 阻害薬を併用している患者においては、トルテロジン及び DD01 (薬理活性を有するトルテロジン水酸化代謝物) の血中濃度が増加する可能性があるため、酒石酸トルテロジンとして 2mg を 1 日 1 回経口投与する。
使用上の注意	【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 尿閉を有する患者 [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。] (3) 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。] (4) 幽門部、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者 [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。] (5) 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消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。] (6) 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。]	【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 (1) 尿閉 (慢性尿閉に伴う溢流性尿失禁を含む) を有する患者 [尿閉が更に悪化するおそれがある (「重要な基本的注意」(1)の項参照)。] (2) 眼圧が調節できない閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。] (3) 重篤な心疾患のある患者 [抗コリン作用により、症状を増悪させるおそれがある。また、過量投与にて QT 間隔の延長がみられている (「過量投与」の項参照)。] (4) 麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により胃腸管の緊張、運動性は抑制され、胃腸管内容物の移動は遅延するため、麻痺性イレウスの患者では、胃腸管内容物の停滞により閉塞状態が強められるおそれがある。] (5) 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。]

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称	コハク酸ソリフエナシン	酒石酸トルテロジン
使用上の注意 (続き)	(7) 重篤な心疾患の患者 [期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。] (「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照) (8) 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) [血中濃度が過度に上昇するおそれがある。] (「薬物動態」の項参照) 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) 下部尿路閉塞疾患 (前立腺肥大症等) を合併している患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。] (2) 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。] (3) 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。] (4) 肝機能障害患者 (重度を除く) 及び腎機能障害患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。] (5) 認知症又は認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。] (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) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照) 2. 重要な基本的注意 (1) ≪ベシケア OD 錠のみ≫ 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。 (「適用上の注意」の項参照) (2) ≪ベシケア錠は(1)≫ 排尿困難のある患者 (下部尿路閉塞疾患 (前立腺肥大症等) 又は排尿筋収縮障害等) では、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて専門的な検査を考慮すること。また、投与中も十分に観察を行い、排尿困難の増悪を来していないかを定期的に確認すること。	(6) 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。] (7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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) 尿閉を発症するおそれのある患者 [尿閉を招くおそれがある。] (2) 排尿困難のある前立腺肥大の患者 [排尿困難又は残尿が更に悪化するおそれがある。] (3) 胃腸管運動が低下するおそれのある患者 [腸管の閉塞を招くおそれがある。] (4) 潰瘍性大腸炎の患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。] (5) 眼圧が調節可能な閉塞隅角緑内障の患者 [眼圧の上昇を招き、症状を悪化させるおそれがある。] (6) 狭心症等の虚血性心疾患のある患者 [抗コリン作用により頻脈が生じ、症状を増悪させるおそれがある。] (7) クラスIA (キニジン、プロカイナム等) 又はクラスIII (アミオダロン、ソタロール等) の抗不整脈薬を投与中の患者を含むQT延長症候群患者 [「重要な基本的注意」(5)及び「薬物動態」2.(7)の項参照] (8) 甲状腺機能亢進症の患者 [頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。] (9) 腎障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」2.(5)1)の項参照] (10) 肝障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」2.(5)2)の項参照] (11) 認知症、認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがある。] (12) 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。]

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称	コハク酸ソリフエナシン	酒石酸トルテロジン															
使用上の注意 (続き)	(3) 《ベシケア錠は(2)》 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。 (4) 《ベシケア錠は(3)》 QT 延長症候群患者、QT 延長を来することが知られている薬剤を投与中の患者では過量投与に注意すること。〔薬物動態〕の項参照 (5) 《ベシケア錠は(4)》 眼調節障害（霧視等）が起こることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。 (6) 《ベシケア錠は(5)》 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 慢性尿閉に伴う溢流性尿失禁の患者では、過活動膀胱の症状と類似した症状を示すことがあるため、溢流性尿失禁等の症状が疑われた場合には鑑別のため必要に応じて、投与前に尿流動態検査等を実施すること。 (2) 尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁等の症状は、尿路感染症、尿路結石、前立腺癌、膀胱癌、頻尿及び切迫性尿失禁等の疾患が原因となっている場合もあるので、問診及び尿検査等によりこれらの疾患を出来るだけ特定し、必要に応じて泌尿器科専門的検査を実施すること。 (3) 本剤の服用中に尿検査等を適宜実施し、尿路感染症等の併発の有無を確認することが望ましい。 (4) 眼調節障害（霧視等）、めまい、眠気を起こすことがあるので、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注意させること。 (5) QT 延長症候群患者では、QT 間隔の更なる延長がみられるおそれがあるため、必要に応じて心電図を測定することが望ましい。〔薬物動態〕2.(7)の項参照 (6) 認知症、認知機能障害患者で過活動膀胱の自覚症状の把握が困難な場合は、本剤の投与対象とならない。 (7) 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と使用すべきではない。															
	3. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。〔薬物動態〕の項参照 併用注意（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="922 1048 1150 1861"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗コリン剤</td><td>口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。</td><td>抗コリン作用が増強されるおそれがある。</td></tr> <tr> <td>三環系抗うつ剤</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>フェノチアジン系薬剤</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素阻害剤</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗コリン剤	口内乾燥、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。	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			3. 相互作用 本剤の代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与している。〔薬物動態〕2.(3)、(6)の項参照
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
抗コリン剤	口内乾燥、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。															
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																	

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称 使用上の注意 (続き)	コハク酸ソリフエナシン		酒石酸トルテロジン		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	併用注意 (併用に注意すること)	機序・危険因子
	アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ミコナゾール	口内乾燥、便秘、排尿 困難等があらわれる おそれがあるので、減 量するなど注意する こと。	これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害 し、併用により本剤の 血中濃度が上昇する 可能性がある。	抗コリン作用を有する薬剤 抗パーキンソン剤 消化性潰瘍治療剤等	本剤のムスカリン受 容体拮抗作用によ る。
	リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱す る可能性がある。	これらの薬剤は CYP3A4 を誘導し、併 用により本剤の血中 濃度が低下する可能 性がある。	CYP3A4 阻害薬 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール ミコナゾール等 シクロスポリン ピンブラスチン 等	併用薬剤の CYP3A4 阻害作用による。
4. 副作用 国内で過活動膀胱患者を対象に安全性を評価した総症例数 1,267 例中、副 作用発現症例は 577 例 (45.5%) で、主なものは口内乾燥 358 例 (28.3%)、 便秘 182 例 (14.4%)、霧視 42 例 (3.3%) であった。関連が否定できない 臨床検査値異常変動発現症例は 1,265 例中 157 例 (12.4%) で、主なもの は BUN 上昇 27 例 (2.1%)、尿沈渣陽性 24 例 (1.9%)、ALT (GPT) 上昇 23 例 (1.8%)、CK (CPK) 上昇 21 例 (1.7%) であった。(ベシケア錠承 認時：2006 年 4 月) (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、 蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下等の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。					
4. 副作用 国内における調査症例数 302 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現 症例は 165 例 (54.6%) であった。その主なものは、口内乾燥 99 件 (32.8%)、 便秘 23 件 (7.6%)、腹痛、消化不良各 9 件 (3.0%) 等であった。 外国における調査症例数 1705 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発 現症例は 482 例 (28.3%) であった。その主なものは、口内乾燥 319 件 (18.7%)、便秘 71 件 (4.2%) 等であった。(承認時までの調査の集計)					

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称		酒石酸トルテロジン			
使用上の注意 (続き)		(1) 重大な副作用			
コハク酸ソリフエナシン		アナフィラキシー様症状（頻度不明） ^(注) ：アナフィラキシー様症状（血管浮腫を含む）があらわれることがある。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。			
		注：自発報告のため頻度不明			
		尿閉（0.3%）：尿閉があらわれることがある。症状があらわれた場合には、投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。			
		(2) その他の副作用			
		頻度 種類	10%以上	1～10%未満	1%未満
消化器	口内乾燥	便秘、消化不良、腹痛	嘔気、鼓腸放屁、下痢、嘔吐	腹部不快感、腹部膨満	
精神		頭痛	傾眠、めまい、知覚減退	幻覚 ^(注2) 、健忘 ^(注3) 、失見当識 ^(注4)	
神経系			心悸亢進、頻脈 ^(注4)	心電図 QT 延長	
循環器					
泌尿器			排尿障害、排尿困難、尿失禁、膀胱違和感		
皮膚			皮膚乾燥、発疹	そう痒症	
その他		眼球乾燥	味覚倒錯、疲労、口渇、鼻炎、末梢浮腫、視力異常、霧視	潮紅（ほてり、発赤等）	
		注1：自発報告のため頻度不明			
		注2：発現した場合ネオスチグミンを投与するなど適切な処置を行うこと。			
		注3：本剤を服用した際に一過性記憶喪失等が発現したとの報告があるの で、健忘等が発現した場合には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		頻度不明
血液及びリンパ系障害	5%以上	白血球数増多、白血球数減少、血小板数増多、血小板数減少
心臓障害		狭心症、上室性期外収縮、心室性期外収縮

2) 肝機能障害：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、総ビリルビンの上昇（各 0.1～5%未満）等を伴う肝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、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) 尿閉（頻度不明）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。
4) QT 延長、心室頻拍、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈：QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、房室ブロック、洞不全症候群、高度徐脈（いずれも頻度不明）等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し、適切な処置を行うこと。
5) 麻痺性イレウス：麻痺性イレウス（頻度不明）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。
6) 幻覚・せん妄：幻覚・せん妄（頻度不明）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。
(2) 重大な副作用（類薬）
急性緑内障発作：眼圧亢進があらわれ、急性緑内障発作を惹起し、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。

注 1：自発報告のため頻度不明

注 2：発現した場合はネオスチグミンを投与するなど適切な処置を行うこと。

注 3：本剤を服用した際に一過性記憶喪失等が発現したとの報告がある中で、健忘等が発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続く)

酒石酸トルテロジン	
注 4：発現した場合はβ-アドレナリン遮断薬を投与するなど適切な処置を行うこと。	
5. 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験（マウス）において、臨床曝露量を超える高い血清中濃度（AUCで50倍、C _{max} で80倍）において胎児致死作用と催奇形性を示した。]	
(2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けること。[ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験（マウス）で乳汁中への移行がわずかに認められていることが報告されている。また授乳期投与試験（マウス）で産児に軽度の体重増加抑制が報告されている。]	
6. 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。	
7. 過量投与	
(1) 症状	
健康成人（外国人）において、最高用量として水溶液 12.8mg を単回投与した際に、最も重い副作用として眼調節障害及び排尿困難が認められた。また、トルテロジン非徐放性製剤 8mg（4mg、1日2回） ^注 を4日間反復投与した際に、QT間隔の延長が観察された。[「薬物動態」2.(7)の項参照]	
また、本剤投与により、重篤な中枢性抗コリン作用（例えば幻覚、重度の興奮）、痙攣及び著しい興奮、呼吸不全、頻脈、尿閉、散瞳等があらわれることがある。	
注：非徐放性製剤は国内未承認であり、8mg は海外承認用量の2倍に相当する。	

コハク酸ソリフエナシン	
酒石酸トルテロジン	
注 4：発現した場合はβ-アドレナリン遮断薬を投与するなど適切な処置を行うこと。	
5. 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験（マウス）において、臨床曝露量を超える高い血清中濃度（AUCで50倍、C _{max} で80倍）において胎児致死作用と催奇形性を示した。]	
(2) 授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避けること。[ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験（マウス）で乳汁中への移行がわずかに認められていることが報告されている。また授乳期投与試験（マウス）で産児に軽度の体重増加抑制が報告されている。]	
6. 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。	
7. 過量投与	
(1) 症状	
健康成人（外国人）において、最高用量として水溶液 12.8mg を単回投与した際に、最も重い副作用として眼調節障害及び排尿困難が認められた。また、トルテロジン非徐放性製剤 8mg（4mg、1日2回） ^注 を4日間反復投与した際に、QT間隔の延長が観察された。[「薬物動態」2.(7)の項参照]	
また、本剤投与により、重篤な中枢性抗コリン作用（例えば幻覚、重度の興奮）、痙攣及び著しい興奮、呼吸不全、頻脈、尿閉、散瞳等があらわれることがある。	
注：非徐放性製剤は国内未承認であり、8mg は海外承認用量の2倍に相当する。	

一般的名称	使用上の注意 (続き)
コハク酸ソリフエナシン	酒石酸トルテロジン
耳及び迷路障害	0.1～5%未満 回転性めまい
眼障害	霧視、調節障害、乾性角結膜炎、視力低下
胃腸障害	口内乾燥、便秘 腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、下痢、消化不良、硬便、胃炎、萎縮性胃炎、舌炎、悪心、胃不快感、口内炎、舌変色
全身障害及び投与局所状態	胸部不快感、胸痛、倦怠感、発熱
感染症	膀胱炎、尿路感染、気管支炎、鼻咽頭炎、上気道感染、尿沈渣陽性
代謝及び栄養障害	CK（CPK）上昇、尿酸上昇、総コレステロール上昇、K 上昇、尿糖陽性
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、背部痛、側腹部痛
神経系障害	浮動性めまい、味覚異常、頭痛、傾眠
精神障害	不眠症
腎及び尿路障害	排尿困難、膿尿、排尿躊躇、クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿蛋白陽性

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続く)

一般的名称	コハク酸ソリフェナシン				酒石酸トルテロジン			
使用上の注意 (続き)					(2) 措置方法			
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明	投与を中止し、適切な処置を行うこと。次の様な症状に対しては胃洗浄及び活性炭の投与を行い、必要に応じて、以下の処置を行うこと。また、必要に応じて心電図検査を実施すること。			
	皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹	血管浮腫、多形紅斑、剥脱性皮膚炎	・ 重篤な中枢性抗コリン作用（例えば幻覚、重度の興奮）に対してはネオスチグミンを投与するなど適切な処置を行うこと。			
	血管障害		潮紅、高血圧		・ 痙攣及び著しい興奮に対してはベンゾジアゼピン系薬剤を投与するなど適切な処置を行うこと。			
					・ 呼吸不全に対しては人工呼吸を実施するなど適切な処置を行うこと。			
					・ 頻脈に対してはβ-アドレナリン遮断薬を投与するなど適切な処置を行うこと。			
					・ 尿閉に対しては導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。			
					・ 散瞳に対してはピロカルピン点眼薬による治療を行うか、暗い部屋に移すなど適切な処置を行うこと。あるいは両方の処置を行うこと。			
					8. 適用上の注意			
					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)。			
					6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与			
					(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。[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：授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中移行が報告されている。]			
					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。(使用経験がない。)			

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	コハク酸ソリブフェナシン	酒石酸トルテロジン
使用上の注意 (続き)	8. 過量投与 症状：尿閉、散瞳、肝機能障害等 処置：胃洗浄又は活性炭を投与し、次にアトロピン過量投与の場合と同様の処置を行う。また、尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行う。 9. 適用上の注意 (1) 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、更には穿孔を起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。] (2) 服用時： 《ベシケア錠》 本剤をかみ砕かないで、そのまま服用するよう患者に指導すること。[有効成分に刺激性があるため。] 《ベシケア OD 錠》 1) 本剤をかみ砕かないで服用するよう患者に指導すること。[本剤をかみ砕いた際にマスキング粒が壊れ、有効成分由来の刺激性を感じる可能性があるため。] 2) 本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。 3) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。	
添付文書の 作成年月	ベシケア錠 2.5mg、ベシケア錠 5mg：2011 年 11 月改訂 (第 7 版) ベシケア OD 錠 2.5mg、ベシケア OD 錠 5mg：2011 年 11 月改訂 (第 3 版)	2012 年 9 月改訂 (第 5 版)
備考		

ネオキシテープ 73.5mg

1.8

添付文書（案）

久光製薬株式会社

目 次

1.8 添付文書（案）	4
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	10
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	11
1.8.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	13
1.8.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	13
1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	14
1.8.6 参考文献	22

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HOB-294	オキシブチニン塩酸塩を 1cm^2 あたり 2.1mg 含有 ($2.1\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤 (申請製剤は、1 枚 (35cm^2) 中にオキシブチニン塩酸塩を 73.5mg 含有するテープ剤)
DEO	<i>N</i> -desethyloxybutynin : <i>N</i> -デスエチルオキシブチニン (代謝物)

略号	省略していない表現又は定義
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	0～ t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase : グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase : グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase : γ -グルタミルトランスフェラーゼ
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
OAB	overactive bladder : 過活動膀胱
t_{max}	最高血中濃度到達時間

用語の定義一覧

用語	定義
第Ⅰ相単回投与試験	健康成人を対象とした単回投与試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-01-JP)
第Ⅰ相反復投与試験 (2)	健康成人を対象とした反復投与試験（迫試験） (治験実施計画書番号：HOB-294-03-JP)
第Ⅱ相貼付部位検討 試験	健康成人を対象とした貼付部位検討試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-JP-06)
第Ⅱ相比較試験	過活動膀胱患者を対象とした第Ⅱ相プラセボ対照並行群間比較試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-05-JP)
第Ⅲ相比較試験	過活動膀胱患者を対象とした第Ⅲ相並行群間比較試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-JP-07)
第Ⅲ相長期投与試験	過活動膀胱患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (治験実施計画書番号：HOB-294-JP-08)

用語	定義
平均排尿回数	特に記載がない場合には、1回あたりの平均排尿回数
平均尿意切迫感回数	特に記載がない場合には、1日あたりの平均尿意切迫感回数
平均切迫性尿失禁回 数	特に記載がない場合には、1日あたりの平均切迫性尿失禁回数

2013 年 2 月作成

◆貯 法：室温保存

◆使用期限：18 カ月（包装に表示の使用期限内に使用すること）

日本標準商品分類番号	87259
承認番号	xxx
薬価収載	xxx
販売開始	xxx

経皮吸収型過活動膀胱治療剤

ネオキシテープ 73.5mg

NEOXY®TAPE 73.5mg

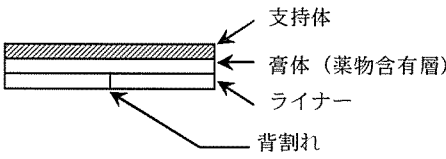
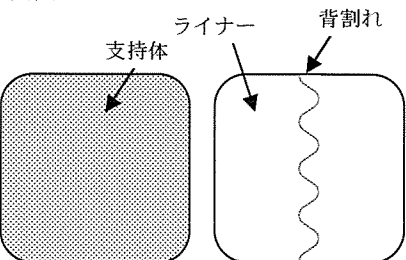
オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

1. 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。〕
2. 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。〕
3. 重篤な心疾患のある患者〔抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起こし心臓の仕事量が増加するおそれがある。〕
4. 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者〔抗コリン作用により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。〕
5. 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消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。〕
6. 重症筋無力症の患者〔抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。〕
7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
8. 授乳婦〔動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販 売 名	ネオキシテープ 73.5mg
有効成分	オキシブチニン塩酸塩
有効成分 含量	本剤 1 枚中にオキシブチニン塩酸塩 73.5mg を含有する。
添 加 物	脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、その他 3 成分
外 観 ・ 性 状	淡褐色～褐色の支持体に膏体が展延されたテープ剤である。本品からライナーを取り除き、直ちに観察するとき、膏体は半透明で特

	異なにおいがある。
外 形 (模式図)	断面図 
	平面図 
大 き さ	59.9mm × 59.9mm
面 積	35cm ²
識 別 コード	HP319T

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

＜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、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。[臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。]（「副作用」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
- (2) 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。]
- (3) うっ血性心不全の患者 [代償性交感神経系の亢進を更に亢進させるおそれがある。]
- (4) 不整脈のある患者 [頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こるおそれがある。]
- (5) 潰瘍性大腸炎の患者 [中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。]
- (6) 高温環境にある患者 [抗コリン作用により発汗抑制が起こり、外部の温度上昇に対する不耐性が生じて、急激に体温が上昇するおそれがある。]
- (7) 重篤な肝障害のある患者 [主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。]
- (8) 重篤な腎障害のある患者 [腎排泄が遅延するおそれがある。]
- (9) 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。]
- (10) 認知症又は認知機能障害のある患者 [抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 眼調節障害（視力障害、霧視等）、めまい、眠気があることがあるので、本剤使用中の患者には、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に注意させること。

- (2) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤使用前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。使用後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。
- (3) 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の使用対象とはならない。
- (4) 本剤使用により効果が認められない場合には、漫然と使用せず、適切な治療を考慮すること。
- (5) 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の一時休薬又は使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 により代謝される（【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	口内乾燥、便秘、排尿困難、目のかすみ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。
CYP3A4 を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

4. 副作用

総症例 1169 例中、743 例（63.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

その主なものは適用部位皮膚炎 545 例（46.6%）、口内乾燥 98 例（8.4%）、適用部位紅斑 53 例（4.5%）、適用部位そう痒感 29 例（2.5%）、便秘 25 例（2.1%）、好酸球百分率増加 36 例（3.1%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少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、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 2) 麻痺性イレウス（頻度不明）：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使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 尿閉（頻度不明）：尿閉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使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	
消化器	5%以上	便秘、上腹部痛、胃炎、下痢、口内炎、口唇炎、消化不良、腹痛
精神神経系		傾眠、浮動性めまい
泌尿器・腎臓		排尿困難、膀胱炎、残尿、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性
皮膚	適用部位皮膚炎	適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、発汗障害
循環器		心室性期外収縮
過敏症 ^{注)}		蕁麻疹、湿疹
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン上昇、尿中ウロビリノーゲン上昇
血液		好酸球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少、好中球増加、好中球減少、好塩基球増加、血小板数増加
その他		倦怠感、LDH 増加、LDH 減少、血中コレステロール増加

注) このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に使用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の使用に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。

動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されているので授乳中の女性には使用しないこと。

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（使用経験がない）。

8. 過量投与

症状：尿閉、散瞳、興奮、頻脈等

処置：本剤を貼付している場合には、直ちに本剤を剥離すること。尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

貼付部位

- (1) 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、ベルトラインを避けること。
- (2) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。
- (3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔な皮膚に本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

貼付時

- (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。
- (2) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。
- (3) 本剤は 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

貼り替え時

- (1) 本剤を剥離する際は皮膚の損傷を避けるため、ゆっくりと慎重に剥離すること。
- (2) 本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。
- (3) 皮膚刺激及び皮膚の角質層剥離等による血中濃度の上昇を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。

保管・廃棄

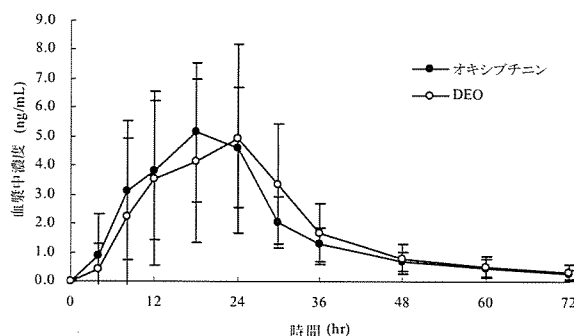
- (1) 本剤を小児の手の届かない場所に保管すること。
- (2) 高温を避けて保管すること。
- (3) 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与（健康成人）¹⁾

健康成人男女に本剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部に 24 時間単回貼付したとき、オキシブチニン及び活性代謝物である *N*-デスエチルオキシブチニン（DEO）の血漿中濃度はそれぞれ貼付後 18.0 及び 24.0 時間に最高に達し、 C_{max} はそれぞれ 5.2 及び 5.0ng/mL であった。また、剥離後の半減期はそれぞれ 15.3 及び 15.4 時間であった。



オキシブチニン及び DEO の血漿中濃度推移（下腹部貼付時）
（平均値 ± 標準偏差）

薬物動態パラメータ（下腹部貼付時）

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
オキシブチニン	5.2 ± 2.4	133.7 ± 68.6	139.9 ± 71.4	18.0	15.3 ± 2.9
DEO	5.0 ± 3.3	135.9 ± 96.6	144.4 ± 104.3	24.0	15.4 ± 4.4

平均値 ± 標準偏差 (n = 16)

a) : t_{max} の最頻値

なお、本剤を腰部及び大腿部に貼付したとき、オキシブチニンの AUC_{0-t} は下腹部貼付時に比べ腰部で約 1.37 倍、大腿部で約 1.48 倍に上昇した。

(2) 反復投与（健康成人）²⁾

健康成人男性にオキシブチニン塩酸塩 52.5 及び 105mg を含有する経皮製剤を下腹部に 1 日 1 回 7 日間反復貼付したとき、オキシブチニン及び DEO の薬物動態パラメータ ($AUC_{0-23.5}$ 及び C_{max}) は、52.5mg と 105mg との間で線形であると考えられた。また、反復貼付時は 2 回目貼付時よりほぼ定常状態に達していると考えられた。

注) 本剤の承認された用量は 73.5mg である。

貼付 7 回目の薬物動態パラメータ

	投与量	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-23.5}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
オキシブチニン	52.5mg	4.8 ± 1.3	98.6 ± 31.2	23.5	15.1 ± 3.4
	105mg	9.6 ± 4.8	198.2 ± 98.7	12.0	19.0 ± 7.4
DEO	52.5mg	4.3 ± 1.7	88.3 ± 36.6	23.5	17.6 ± 7.2
	105mg	9.4 ± 5.0	185.5 ± 104.8	23.5	18.8 ± 6.3

平均値 ± 標準偏差 (n = 8)

a) : t_{max} の最頻値

(3) 反復投与（過活動膀胱患者）³⁾

過活動膀胱患者に本剤（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部、大腿部のいずれかに 1 日 1 回 52 週間反復貼付したときの平均血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は、貼付後 12、28 及び 52 週でそれぞれほぼ一定であった。また、過活動膀胱患者における血漿中濃度はおおむね健康成人における単回貼付時の薬物動態から予測される範囲内であったことから、健康成人と過活動膀胱患者の体内動態は大きく異ならないと考えられた。

2. 分布

(1) 組織分布（参考：ラット）^{4, 5)}

SD 系雄性ラットの背部皮膚に [14 C]オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤を 48 時間単回貼付したとき、放射能は組織に広く分布し、その中で特に貼付部位皮膚、ハーダー腺、白色脂肪及び肝臓で高濃度を示した。製剤剥離後、各組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に減少した。また、反復貼付による投与部位皮膚への蓄積性も認められなかった。

(2) 胎児移行（参考：ラット）⁶⁾

妊娠ラットに [14 C]オキシブチニン塩酸塩を経口投与したとき、胎児の組織中に分布が認められたが、その濃度は母動物の血中濃度より低いことが報告されている。

(3) 血漿蛋白結合 ⁷⁾

In vitro 試験において、ヒト血漿蛋白結合率はオキシブチニン及び DEO のいずれも 99% 以上（血漿中濃度 400ng/mL）であることが報告されている。

3. 代謝（参考：*in vitro*）^{8, 9)}

オキシブチニンは主に肝臓で代謝され、活性代謝物で

ある DEO などに代謝される。また、ヒト肝ミクロゾームを用いた検討により、オキシブチニンの代謝には主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与していることが報告されている。

4. 排泄²⁾

健康成人男性にオキシブチニン塩酸塩 52.5mg を含有する経皮製剤を下腹部に 1 日 1 回 7 日間反復貼付したとき、貼付開始後 144～168 時間（貼付 7 回目）の尿中排泄率（オキシブチニン及び 4 種の代謝物）は、投与量に対して 1.4%であった。また、その内訳は 3.8% がフェニルシクロヘキシルグリコール酸、30.8%が 4-水酸化 *N*-デスエチルオキシブチニン、65.4%が 4-水酸化フェニルシクロヘキシルグリコール酸であり、オキシブチニン及び DEO はほとんどみられなかった。105mg を含有する経皮製剤貼付時においても同様の傾向が認められた。

注）本剤の承認された用量は 73.5mg である。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験¹⁰⁾

過活動膀胱患者を対象に本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を 12 週間貼付した結果、主要評価項目である平均排尿回数の変化量において、プラセボ群に対し有意な改善効果が認められた。また、平均尿意切迫感回数の変化量においても同様にプラセボ群に対し有意な改善効果が認められた。

投与群 (例数)	投与 前値	最終 評価時	変化量	プラセボ との比較 (t 検定)
1 日あたりの平均排尿回数				
プラセボ群 (373)	11.31 ± 2.37	9.87 ± 2.44	-1.44 ± 2.23	p = 0.0015
オキシブチニン群 (555)	11.18 ± 2.37	9.29 ± 2.38	-1.89 ± 2.04	
1 日あたりの平均尿意切迫感回数				
プラセボ群 (373)	3.68 ± 2.43	2.17 ± 2.52	-1.51 ± 2.33	p = 0.0069
オキシブチニン群 (555)	3.66 ± 2.34	1.74 ± 2.22	-1.92 ± 2.21	
1 日あたりの平均切迫性尿失禁回数				
プラセボ群 (373)	1.13 ± 1.56	0.52 ± 1.13	-0.61 ± 1.32	p = 0.3409
オキシブチニン群 (555)	1.04 ± 1.30	0.35 ± 0.87	-0.69 ± 1.14	

平均値 ± 標準偏差

単位：回/day

2. 長期投与試験³⁾

過活動膀胱患者を対象に本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を 52 週間貼付した結果、主要評価項目である平均排尿回数の変化量において、貼付前のベースラインに対する改善効果が認められ、その効果は減弱することなく 52 週間持続した。また、平均尿意切迫感回数及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においても同様に貼付前のベースラインに対する改善効果が認められた。

評価項目	例数	投与 前値	最終 評価時	変化量
1 日あたりの 平均排尿回数	422	11.21 ± 2.31	8.91 ± 2.28	-2.31 ± 2.35
1 日あたりの 平均尿意切迫感回数	422	3.95 ± 2.49	1.51 ± 1.87	-2.43 ± 2.45
1 日あたりの 平均切迫性尿失禁回数	317	1.64 ± 1.33	0.42 ± 1.09	-1.22 ± 1.30

平均値 ± 標準偏差

単位：回/day

【薬効薬理】

1. 排尿機能に対する作用¹¹⁾

ラットの膀胱内圧測定試験（シストメトリー）において、本剤は用量依存的に排尿までの時間を延長させた。

2. 作用機序

(1) ムスカリン受容体に対する親和性 (*in vitro*)¹²⁾

ヒトムスカリン受容体 (M₁、M₂、M₃、M₄ 及び M₅) を用いた結合実験において、オキシブチニンは [³H]*N*-メチルスコポラミン結合を競合的に阻害し、ムスカリン M₃ 及び M₄ 受容体に対して高い親和性を示した。

(2) 摘出平滑筋に対する作用 (*in vitro*)¹³⁻¹⁶⁾

ラット、モルモット及びヒトの摘出膀胱平滑筋を用いた試験で、オキシブチニンはアセチルコリン及びカルバコールによる収縮を抑制し（抗コリン作用）、また、高用量でカリウム収縮を抑制した（膀胱平滑筋直接作用）。代謝物である DEO はオキシブチニンと同様に抗コリン作用及び膀胱平滑筋直接作用を示した。

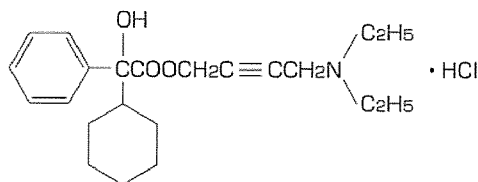
本剤は主として膀胱のムスカリン受容体を遮断することにより排尿筋過活動の改善効果を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オキシブチニン塩酸塩 (Oxybutynin hydrochloride)

化学名：4-diethylamino-2-butynyl(±)- α -cyclohexyl- α -phenylglycollate hydrochloride

構造式：



分子式：C₂₂H₃₁NO₃・HCl

分子量：393.95

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、水、エタノール（95）又は酢酸（100）に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液（1→50）は旋光性を示さない。

融点：124～129℃

【包装】

ネオキシテープ 73.5mg：70 枚（1 枚 / 1 袋 × 70 袋）
280 枚（1 枚 / 1 袋 × 280 袋）

【主要文献】

- 1) 久光製薬社内資料（第Ⅱ相貼付部位検討試験）
- 2) 久光製薬社内資料（第Ⅰ相反復投与試験）
- 3) 久光製薬社内資料（第Ⅲ相長期投与試験）
- 4) 久光製薬社内資料（ラットにおける単回投与組織分布試験）
- 5) 久光製薬社内資料（ラットにおける反復投与組織分布試験）
- 6) 秋本義雄 他：医薬品研究, 15, 519-535, 1984
- 7) Mizushima, H., et al. : Xenobiotica, 37, 59-73, 2007
- 8) Lukkari, E., et al. : Pharmacology & Toxicology, 82, 161-166, 1998
- 9) Yaïch, M., et al. : Pharmacogenetics, 8, 449-451, 1998
- 10) 久光製薬社内資料（第Ⅲ相比較試験）
- 11) 久光製薬社内資料（シストメトリー法を用いたラット排尿機能評価）
- 12) Maruyama, S., et al. : J. Urol., 175, 365-369, 2006
- 13) Uchida, M., et al. : J. Pharmacol. Sci., 94, 122-128, 2004
- 14) Mizushima, H., et al. : Biol. Pharm. Bull., 30, 955-962, 2007

15) Smith, E.R., et al. : Arzneimittelforschung, 48, 1012-1018, 1998

16) Waldeck, K., et al. : J. Urol., 157, 1093-1097, 1997

【文献請求先】

主要文献欄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。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6330 東京都千代田区丸の内 2-4-1

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町 408

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

過活動膀胱（Overactive Bladder；以下「OAB」と略）患者における本剤の臨床試験成績から効能・効果（案）を設定した。

第Ⅲ相比較試験では、OAB 患者を対象に本剤 73.5mg 製剤、プロピペリン塩酸塩錠 20mg 又はプラセボを 12 週間投与し、平均排尿回数の変化量を指標に本剤の有効性（プラセボに対する優越性及びプロピペリン塩酸塩に対する非劣性）を検証した。有効性の主要評価項目である平均排尿回数の変化量は本剤群、プロピペリン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ-1.89 回/day、-1.85 回/day 及び-1.44 回/day であり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に減少し（ $p=0.0015$, t 検定）、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されるとともに、本剤群のプロピペリン塩酸塩群に対する非劣性が検証された。副次評価項目である平均尿意切迫感回数の変化量においても、本剤群はプラセボ群に対し有意な改善効果が認められた。平均切迫性尿失禁回数の変化量では、投与群を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析（開鍵後の追加解析）において本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（2.5.4.4.2 参照）。

第Ⅲ相長期投与試験では、OAB 患者を対象に本剤 73.5mg 製剤 1 日 1 枚を 52 週間投与し、副作用発現率等より本剤の安全性及び有効性を検討した。本承認申請では「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日、薬審第 592 号）、「医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて」（平成 10 年 12 月 1 日、医薬審第 1061 号）及び「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について」（平成 22 年 6 月 9 日、事務連絡）を参考に、全症例（中止例を除く）が投与後 52 週に到達した時点までに得られた成績（432 例）を提出した。本剤を投与後 52 週の平均排尿回数の変化量は-2.31 回/day であり、投与後 4 週には改善が認められ、28 週まで経時的に改善し、52 週においてもその効果は持続した。平均尿意切迫感回数の変化量及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においても、ほぼ同様の改善効果を示した（2.5.4.4.3 参照）。

以上より、本剤は OAB 患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において平均排尿回数の変化量に対する改善効果は標準薬（プロピペリン塩酸塩）と同程度であることが示され、平均尿意切迫感回数の変化量及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においても改善効果が示された。また、第Ⅲ相長期投与試験の投与後 52 週までの結果においても持続した改善効果が認められた。このことから、本剤の効能・効果（案）は「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」と設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は OAB 患者及び健康成人における臨床試験成績から設定した。

(1) 用法・用量の検討

健康成人男子を対象とした HOB-294 21、63 及び 105mg の 48 時間単回投与（第Ⅰ相単回投与試験）において、オキシブチニンの $t_{\max}$ は 24 時間付近であったことから、反復投与時の定常状態において血中濃度の変動幅（ピーク / トラフ比）を小さくすることを意図した用法として 1 日 1 回の投与が最適であることを確認した。

健康成人男子を対象とした第Ⅰ相反復投与試験（2）の結果から、オキシブチニン塩酸塩錠 6 及び 9mg/日¹⁾を投与したときの推定 AUC（R-オキシブチニンの推定 AUC と R-DEO の推定 AUC の合算値）に相当する HOB-294 の用量はそれぞれ 73.5 及び 105mg と推定された。

よって、用量反応性を検討する第Ⅱ相比較試験では、OAB 患者を対象に HOB-294 73.5mg 1 日 1 回投与、105mg 1 日 1 回投与、プラセボの 3 群を設定し、投与期間を 8 週間とした。なお、治験薬投与部位は下腹部とした。その結果、最終評価時の平均排尿回数の変化量（平均値）は、プラセボ群-1.19 回/day、73.5mg 群-1.87 回/day 及び 105mg 群-1.80 回/day であり、最大対比法により用量反応性を検討した結果（有意水準片側 2.5%）、対比（プラセボ:73.5mg:105mg = 2:-1:-1）の用量反応性が認められた。また、群間比較を行った結果、73.5mg 群、105mg 群ともプラセボ群と比較して有意に減少した（有意水準両側 5%、t 検定）。平均尿意切迫感回数の変化量及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においても同様の用量反応性が認められた。このことから、HOB-294 73.5mg 及び 105mg の有効性に明らかな差は認められなかった。一方、安全性の評価において、73.5mg 群及び 105mg 群における治験薬貼付部位の有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して高かった。特に適用部位皮膚炎の発現率は、73.5mg 群よりも 105mg 群で高く、用量に相関する傾向が認められた。よって、HOB-294 の至適用量は 73.5mg と判断した（2.5.4.6 (1) 参照）。

(2) 投与部位の検討

第Ⅱ相貼付部位検討試験において、健康成人男女を対象に 4 部位 4 期のクロスオーバー法により、HOB-294 73.5mg を同一被験者の下腹部、腰部、大腿部及び上腕部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の血漿中薬物動態を検討した結果、オキシブチニン及び DEO の AUC_{0-t} 及び $C_{\max}$ は、下腹部投与時よりも腰部、大腿部及び上腕部で高い傾向が認められた。毎回投与部位（下腹部、腰部及び大腿部の 3 部位）を変えた反復投与シミュレーションを実施した結果、第Ⅱ相比較試験で安全性、忍容性が確認されている HOB-294 105mg を反復投与した際に予想される血漿中薬物濃度を上回らないと考えられたことから、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相長期投与試験における投与部位

は上腕部を除く下腹部、腰部及び大腿部とした（2.5.4.6 (2) 参照）。

(3) HOB-294 73.5mg 1 日 1 回投与での検証

OAB 患者を対象にした第Ⅲ相比較試験では、第Ⅱ相比較試験の結果に基づき設定した HOB-294 73.5mg 1 日 1 回の有効性を検証した。HOB-294 73.5mg 1 日 1 回投与、プロピペリン塩酸塩錠 20mg 1 日 1 回投与、プラセボの 3 群を設定し、投与期間を 12 週間とした。なお、HOB-294 73.5mg 及びそのプラセボの投与部位は下腹部、腰部及び大腿部の 3 部位とした。その結果、最終評価時の平均排尿回数の変化量（平均値）は、73.5mg 群-1.89 回/day、プロピペリン塩酸塩群-1.85 回/day 及びプラセボ群-1.44 回/day であり、73.5mg 群とプラセボ群の群間比較を検討した結果、群間で有意差が認められ（有意水準両側 5%、t 検定）、73.5mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。次いで、73.5mg 群及びプロピペリン塩酸塩群について、群間の平均値の差の 95%信頼区間を算出したところ、-0.28～0.21 回/day であり 95%信頼区間上限が 0.37 回/day を下回ったことから、プロピペリン塩酸塩群に対する HOB-294 73.5mg 群の非劣性が検証された（2.5.4.6 (3) 参照）。治療期の有害事象発現率は 73.5mg 群、プロピペリン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 74.8%（428/572 例）、64.9%（374/576 例）及び 56.4%（215/381 例）であった。治療期の副作用発現率はそれぞれ 51.2%（293/572 例）、32.3%（186/576 例）及び 20.2%（77/381 例）であった（2.7.6.6.5.2 参照）。73.5mg 群の副作用では適用部位皮膚炎の発現率が最も高く 31.8%（182/572 例）であったものの、貼付剤で一般的にみられる副作用症状であり、その大部分は軽度であった。また、有害事象のうち口内乾燥の発現率は 73.5mg 群、プロピペリン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 6.5%（37/572 例）、13.2%（76/576 例）及び 1.8%（7/381 例）であり、73.5mg 群はプラセボ群と比較して有意に高かったものの（ $p = 0.0007$ ）、プロピペリン塩酸塩群と比較して有意に低かった（ $p = 0.0001$ ）。便秘の発現率は 73.5mg 群、プロピペリン塩酸塩群及びプラセボ群でそれぞれ 0.7%（4/572 例）、5.0%（29/576 例）及び 1.0%（4/381 例）であり、73.5mg 群はプラセボ群と比較して有意差は認められず（ $p = 0.7201$ ）、プロピペリン塩酸塩群と比較して有意に低かった（ $p < 0.0001$ ）（2.7.6.6.5.3 参照）。

第Ⅲ相長期投与試験では、OAB 患者を対象に HOB-294 73.5mg 製剤 1 日 1 枚を 52 週間投与し、副作用発現率等より本剤の安全性及び有効性を検討した。本登録された症例は 432 例であり、すべてに治験薬が投与され、313 例が治験を完了した。有害事象発現率は 96.5%（417/432 例）であり、適用部位皮膚炎の発現率が最も高く 73.8%（319/432 例）であったものの、貼付剤で一般的にみられる副作用症状であり、その大部分は軽度であった。抗コリン作用による症状である口内乾燥の発現率は 10.0%（43/432 例）であり、その大部分は軽度であった（2.7.6.7.5.2 及び 2.7.6.7.5.3 参照）。最終評価時（投与後 52 週又は中止時）の平均排尿回数の変化量は、-2.31 回/day であり、投与後 4 週には改善が認められ、28 週まで経時的に改善し、52 週においてもその効果は持続した。平均尿意切迫感回数の変化量及び平均切迫性尿失禁回数の変化量においても、同様の改善効果を示した（2.5.4.4.3 参照）。

以上より、本剤の用法・用量（案）は「通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。」

と設定した。

1.8.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の有効成分であるオキシブチニン塩酸塩の経口剤は 1988 年に承認されていることから、効能・効果に関連する使用上の注意の記載については最近承認された抗コリン薬を参考に以下のとおり設定した。

効能・効果に関連する使用上の注意（案）	効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠
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。	1. OAB 診療ガイドラインに「OAB の診断は、症状の確認と他の疾患の除外でなされる」と記載されているため²⁾、OAB を診断する際に、OAB と類似した症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌などの下部尿路における新生物等）を鑑別する必要がある。したがって、本剤を使用すべきでない疾患に対する除外診断とその具体的方策について注意喚起するために、類薬の使用上の注意を参考に設定した。 2. OAB 患者の中には前立腺肥大症などの下部尿路閉塞疾患を合併している患者がおり、抗コリン薬投与により排尿筋が弛緩し、尿閉、排尿困難などの排出障害の悪化が危惧される。下部尿路閉塞疾患を合併している OAB 患者に対する初期治療が安全に行われるよう注意喚起するために、類薬の使用上の注意を参考に設定した。

1.8.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

用法・用量に関連する使用上の注意（案）	用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠
本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。[臨床試験において、本剤の貼付により高頻度に適用部位の皮膚症状が認められている。]（「副作用」の項参照）	本剤の臨床試験における適用部位皮膚炎の発現率は 46.6%（545/1169 例）であったことより（2.7.4.2.1.1 参照）、本剤による皮膚症状の発現を可能な限り防止するため、注意喚起することとした。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の有効成分であるオキシブチニン塩酸塩の経口剤は1988年に承認されていることから、使用上の注意の記載については最近承認された抗コリン薬を参考に以下のとおり設定した。

1.8.5.1 禁忌

禁忌（案）	禁忌（案）の設定根拠
1. 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。〕	1. 本薬の抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
2. 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。〕	2. 本剤の臨床試験での報告はないが、抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがあることから、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
3. 重篤な心疾患のある患者〔抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起こし心臓の仕事量が増加するおそれがある。〕	3. 本薬の抗コリン作用により、症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
4. 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者〔抗コリン作用により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。〕	4. 本薬の抗コリン作用により、胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化する可能性があることから、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
5. 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消化管運動が低下するため症状が悪化するおそれがある。〕	5. 本薬の抗コリン作用により、胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化する可能性があることから、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
6. 重症筋無力症の患者〔抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。〕	6. 本薬の抗コリン作用により、筋緊張の低下により症状が悪化する可能性があることから、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	7. 本剤の臨床試験での報告はないが、本薬の投与により、過敏症を発現するおそれがあることから、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
8. 授乳婦〔動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。〕（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	8. 本薬の動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されていることから、注意喚起するために設定した。

1.8.5.2 慎重投与

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
(1) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。〕	(1) 本薬の抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、前立腺肥大症がさらに悪化して尿閉を誘発する可能性があることから設定した。
(2) 甲状腺機能亢進症の患者〔抗コリン作用により、頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。〕	(2) 本薬の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り、甲状腺機能亢進症の患者における頻脈等の症状を悪化させる可能性があることから設定した。
(3) うっ血性心不全の患者〔代償性交感神経系の亢進を更に亢進させるおそれがある。〕	(3) 本薬の抗コリン作用によりうっ血性心不全で低下した左室機能を代償するための交感神経系の亢進作用をさらに亢進させる可能性があることから設定した。
(4) 不整脈のある患者〔頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こるおそれがある。〕	(4) 本薬の抗コリン作用により頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こる可能性があることから設定した。
(5) 潰瘍性大腸炎の患者〔中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。〕	(5) 類薬において中毒性巨大結腸が発現するおそれがあるとのことから設定されており、本剤においても発現する可能性が否定できないため設定した。
(6) 高温環境にある患者〔抗コリン作用により発汗抑制が起こり、外部の温度上昇に対する不耐性が生じて、急激に体温が上昇するおそれがある。〕	(6) 本薬の抗コリン作用により発汗抑制が起こり、外部の温度上昇に対する不耐性が生じて、急激に体温が上昇する可能性があることから設定した。
(7) 重篤な肝障害のある患者〔主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。〕	(7)(8) 肝機能障害患者及び腎機能障害患者では血中濃度が上昇する可能性が考えられるため、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
(8) 重篤な腎障害のある患者〔腎排泄が遅延するおそれがある。〕	
(9) 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)(10) 本薬の抗コリン作用により症状を悪化させる可能性があることから設定した。
(10) 認知症又は認知機能障害のある患者〔抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。〕	

1.8.5.3 重要な基本的注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
(1) 眼調節障害（視力障害、霧視等）、めまい、眠気があらわれることがあるので、本剤使用中の患者には、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に注意させること。	(1) 本剤投与中に視調節障害が発現する可能性があり、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合には注意するよう設定した。
(2) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤使用前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。使用後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。	(2) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対して本剤を使用した際に尿閉等の発現を抑えるため、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
(3) 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の使用対象とはならない。	(3) 過活動膀胱は尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、その症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は過活動膀胱とは診断されないため、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
(4) 本剤使用により効果が認められない場合には、漫然と使用せず、適切な治療を考慮すること。	(4) 本剤投与により効果が認められない場合は、本剤を長期間投与することは適切でないため、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
(5) 本剤の貼付により皮膚症状があらわれることがあるため、貼付箇所を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド外用剤又は抗ヒスタミン外用剤等を使用するか、本剤の一時休薬又は使用を中止するなど適切な処置を行うこと。	(5) 本剤の臨床試験における適用部位皮膚炎の発現率は46.6%（545/1169例）であったことより、本剤による皮膚症状が発現した場合の適切な処置について注意喚起することとした。

1.8.5.4 相互作用

使用上の注意（案）			使用上の注意（案）の設定根拠
本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び CYP3A5 により代謝される（【薬物動態】の項参照）。			本剤との薬力学的薬物相互作用の可能性が考えられ、抗コリン作用が増強される可能性のある抗コリン剤、三環系抗うつ薬などについて、注意喚起するために設定した。
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	口内乾燥、便秘、排尿困難、目のかすみ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。	
CYP3A4 を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し、併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	

1.8.5.5 副作用

使用上の注意（案）		使用上の注意（案）の設定根拠																																	
総症例 1169 例中、743 例（63.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 その主なものは適用部位皮膚炎 545 例（46.6%）、口内乾燥 98 例（8.4%）、適用部位紅斑 53 例（4.5%）、適用部位そう痒感 29 例（2.5%）、便秘 25 例（2.1%）、好酸球百分率増加 36 例（3.1%）等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少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、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 麻痺性イレウス（頻度不明）：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使用を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 尿閉（頻度不明）：尿閉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使用を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table border="1"> <tr> <th>種類</th><th>頻度</th><th></th></tr> <tr> <td></td><td>5%以上</td><td>0.1%以上 5%未満</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>口内乾燥</td><td>便秘、上腹部痛、胃炎、下痢、口内炎、口唇炎、消化不良、腹痛</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td></td><td>傾眠、浮動性めまい</td></tr> <tr> <td>泌尿器・腎臓</td><td></td><td>排尿困難、膀胱炎、残尿、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性</td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td>適用部位皮膚炎</td><td>適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、発汗障害</td></tr> <tr> <td>循環器</td><td></td><td>心室性期外収縮</td></tr> <tr> <td>過敏症^(注)</td><td></td><td>蕁麻疹、湿疹</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td></td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン上昇、尿中ウロビリノーゲン上昇</td></tr> <tr> <td>血液</td><td></td><td>好酸球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少、好中球増加、好中球減少、好塩基球増加、血小板数増加</td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td>倦怠感、LDH 増加、LDH 減少、血中コレステロール増加</td></tr> </table> 注) このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。		種類	頻度			5%以上	0.1%以上 5%未満	消化器	口内乾燥	便秘、上腹部痛、胃炎、下痢、口内炎、口唇炎、消化不良、腹痛	精神神経系		傾眠、浮動性めまい	泌尿器・腎臓		排尿困難、膀胱炎、残尿、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性	皮膚	適用部位皮膚炎	適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、発汗障害	循環器		心室性期外収縮	過敏症 ^(注)		蕁麻疹、湿疹	肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン上昇、尿中ウロビリノーゲン上昇	血液		好酸球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少、好中球増加、好中球減少、好塩基球増加、血小板数増加	その他		倦怠感、LDH 増加、LDH 減少、血中コレステロール増加	本剤の臨床試験における副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現頻度に基づき、類薬の使用上の注意を参考に設定した。
種類	頻度																																		
	5%以上	0.1%以上 5%未満																																	
消化器	口内乾燥	便秘、上腹部痛、胃炎、下痢、口内炎、口唇炎、消化不良、腹痛																																	
精神神経系		傾眠、浮動性めまい																																	
泌尿器・腎臓		排尿困難、膀胱炎、残尿、尿中蛋白陽性、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性																																	
皮膚	適用部位皮膚炎	適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、発汗障害																																	
循環器		心室性期外収縮																																	
過敏症 ^(注)		蕁麻疹、湿疹																																	
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン上昇、尿中ウロビリノーゲン上昇																																	
血液		好酸球増加、単球増加、白血球数増加、白血球数減少、リンパ球減少、好中球増加、好中球減少、好塩基球増加、血小板数増加																																	
その他		倦怠感、LDH 増加、LDH 減少、血中コレステロール増加																																	

1.8.5.6 高齢者への投与

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に使用すること。	一般に高齢者では生理機能が低下していると考えられることから、高齢者への投与について注意喚起するために設定した。

1.8.5.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
妊娠中の使用に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。 動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されているので授乳中の女性には使用しないこと。	妊婦、産婦、授乳婦での臨床検討は行っておらず、安全性は確立していない。さらに本薬の動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されていることから ³⁾ 注意喚起するために設定した。

1.8.5.8 小児等への投与

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
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（使用経験がない）。	小児における臨床検討は行っておらず、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ことから注意喚起するために設定した。

1.8.5.9 過量投与

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
症状：尿閉、散瞳、興奮、頻脈等 処置：本剤を貼付している場合には、直ちに本剤を剥離すること。 尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行うこと。	類薬の使用上の注意を参考に設定した。

1.8.5.10 適用上の注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
貼付部位 (1) 衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、ベルトラインを避けること。 (2) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。 (3) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔な皮膚に本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。	貼付部位 (1) 本剤が衣服との摩擦ではがれるおそれがあることから注意喚起するために設定した。 (2) 本薬の動物実験で損傷皮膚では正常皮膚に比べ血漿中薬物濃度の上昇が報告されていることから（4.2.2.2-1 参照）注意喚起するために設定した。 (3) 貼付部位を清潔に保つことにより、皮膚症状の発現を抑制するために設定した。また、本剤を確実に皮膚に密着させるために設定した。
貼付時 (1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。 (2) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。 (3) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。	貼付時 (1) 本剤の安定性は包装袋に入った状態で確認しているため、開封後は速やかに使用するよう注意喚起するために設定した。 (2) 本剤を適切に使用するために設定した。 (3) 本剤の臨床試験において本剤を貼付したままでの入浴等は避けることとしており、入浴等に対する安全性は確立されていないことから注意喚起するために設定した。
貼り替え時 (1) 本剤を剥離する際は皮膚の損傷を避けるため、ゆっくりと慎重に剥離すること。 (2) 本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。	貼り替え時 (1) 急速に本剤を剥離した場合に、皮膚へ損傷を与える可能性があり、注意喚起するために設定した。 (2) 本剤が途中ではがれた落ちた場合は、効果が減弱する可能性があり、注意喚起するために設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
(3) 皮膚刺激及び皮膚の角質層剥離等による血中濃度の上昇を避けるため、貼付箇所を毎回変更し、繰り返し同一箇所には貼付しないこと。 保管・廃棄 (1) 本剤を小児の手の届かない場所に保管すること。 (2) 高温を避けて保管すること。 (3) 貼付 24 時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。	(3) 本剤の臨床試験における適用部位皮膚炎の発現率は 46.6%（545/1169 例）であったことより、本剤による皮膚症状の発現を可能な限り防止するため、注意喚起することとした。 また、同一箇所へ繰り返し貼付した場合に、角質層の剥離により血中濃度が上昇する可能性があることを踏まえ、注意喚起することとした。 保管・廃棄 (1)(3) 小児への誤投与を防止するために設定した。 (2) 高温（50℃以上）での保管により品質の変化を生じるために設定した。

1. 8. 6 参考文献

- 1) サノフィ・アベンティス株式会社: ポラキス錠 1, 錠 2, 錠 3 添付文書. 改訂第 8 版, 2011. (参考文献 5.4.2-4)
- 2) 本間之夫. 1 診断. 1 症状に基づく診断. In: 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会, 編集. 過活動膀胱診療ガイドライン. 第 1 版. 東京: ブラックウェルパブリッシング; 2005. p. 24-8. (参考文献 5.4.2-5)
- 3) 秋本義雄, 小林秀子, 篠崎 豊, 浦久保五郎. 塩酸オキシブチニンの体内運命 (第 1 報) ラット, イヌにおける吸収, 分布及び排泄. 医薬品研究 1984; 15: 519-35. (参考文献 5.4.2-6)

ネオキシテープ 73.5mg

1.9

一般的名称に係る文書

久光製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称は、以下のとおりである(昭和 61 年 7 月 2 日 薬審 1 第 42 号、平成 19 年 8 月 6 日 薬食審査発第 0806001 号)。

日本名：オキシブチニン塩酸塩

英 名：oxybutynin hydrochloride

ネオキシテープ 73.5mg

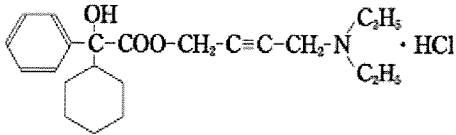
1. 10

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

久光製薬株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[現行]

化学名・別名	4-ジエチルアミノ-2-ブチニル（±）-α-シクロヘキシル-α-フェニルグリコラート（別名オキシブチニン）、その塩類及びそれらの製剤					
構 造 式						
効 能 ・ 効 果	下記疾患又は状態における頻尿、尿意切迫感、尿失禁 神経因性膀胱 不安定膀胱（無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態）					
用 法 ・ 用 量	通常成人 1 回オキシブチニン塩酸塩として 2～3mg を 1 日 3 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。					
劇薬等の指定	劇 薬	原体・製剤（ただし、1 個中オキシブチニンとして 3mg 以下を含有する内用剤を除く）				
市 販 名 及 び 有効成分・分量	原体：オキシブチニン塩酸塩 製剤：ボラキス錠 1（1 錠中オキシブチニン塩酸塩 1mg 含有） ボラキス錠 2（1 錠中オキシブチニン塩酸塩 2mg 含有） ボラキス錠 3（1 錠中オキシブチニン塩酸塩 3mg 含有）					
毒 性	急性 LD ₅₀ (mg/kg)					
			経口	皮下	腹腔	静脈
	マウス	♀	1200	2225	280	77
	ラット	♀	460	740	223	61
	亜急性					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	特記所見
	ラット	15 週	経口	5, 20, 80, 200	5	なし
	慢性					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	特記所見
	ラット	6 ヶ月	経口	20, 80, 160	< 20	なし
	ラット	2 年	経口	20, 80, 160	< 20	なし
	イヌ	1 年	経口	2, 4, 8	< 2	なし
	副 作 用	副作用発現率 311 / 1098 = 28.3% 副作用の種類 件数 口渇 214 排尿困難 19 下痢 17 便秘 17 胃腸障害 13				
	会 社	サノフィ株式会社 輸入・製造				

[追加]

化学名・別名																																								
構 造 式																																								
効 能 ・ 効 果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁																																							
用 法 ・ 用 量	通常、成人に対し本剤 1 日 1 回、1 枚（オキシブチニン塩酸塩として 73.5mg）を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。																																							
劇薬等の指定																																								
市 販 名 及 び 有効成分・分量	製剤：ネオキシテープ 73.5mg（1 枚（35cm ² ）中オキシブチニン塩酸塩 73.5mg 含有）																																							
毒 性	単回投与毒性 概略の致死量（mg/body（mg/kg）） <table><tr><td rowspan="2">動物種</td><td colspan="2">経皮</td></tr><tr><td>♂</td><td>♀</td></tr><tr><td>ラット</td><td>> 52.1（261.5）</td><td>> 41.2（290.7）</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>> 882（110.5）</td><td>> 882（111.4）</td></tr></table> 反復投与毒性 <table><tr><td>動物種</td><td>投与 期間</td><td>投与 経路</td><td>投与量</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>ラット</td><td>2 週</td><td>経皮</td><td>♂：13.0, 26.0, 52.1^{a)} （ 62.7, 128, 263^{b)} ♀：10.3, 20.6, 41.2^{a)} （ 66.9, 134, 271^{b)}</td><td>♂：< 13.0^{a)} (< 62.7^{b)} ♀：< 10.3^{a)} (< 66.9^{b)}</td><td>≥13.0、10.3mg/body：散瞳、 体重↓、投与部位皮膚所見（う っ血、紅斑、鱗屑、浮腫、肥 厚）、摂餌量↓（♂） 52.1、41.2mg/body：赤血球数↑、 BUN↑、総蛋白質↑（♂）、アル ブミン↑（♂）、α₁-グロブリン↓ （♂）</td></tr><tr><td>ラット</td><td>4 週</td><td>経皮</td><td>♂♀：31.5, 63, 126^{b)}</td><td>♂♀：31.5^{b)}</td><td>≥31.5mg/kg：投与部位皮膚所 見（刺激性、紅斑、うっ血、 鱗屑、浮腫）、散瞳（♂） ≥63mg/kg：散瞳、体重↓（♀）、 PT 延長（♂） 126mg/kg：体重↓、摂餌量↓</td></tr><tr><td>ラット</td><td>13 週</td><td>経皮</td><td>♂♀：31.5, 63, 126^{b)}</td><td>♂♀：31.5^{b)}</td><td>≥31.5mg/kg：投与部位皮膚所 見 [刺激性（♀）、紅斑、鱗屑] ≥63mg/kg：投与部位皮膚所見 （刺激性）、散瞳、体重↓、α₁- グロブリン比↓（♂）、BUN↑ （♀）、尿浸透圧↓、尿比重↓ （♂）、角膜の上皮細胞過形 成、角膜の好中球浸潤・血管 新生 126mg/kg：投与部位皮膚所見 （うっ血）、摂水量↑（♂）、 A/G 比↑（♂）、アルブミン↑ （♂）、BUN↑（♂）、クロライ ド↑（♂）、無機リン↑（♀）、 グルコース↑（♀）、総コレス テロール↓（♀）</td></tr></table>					動物種	経皮		♂	♀	ラット	> 52.1（261.5）	> 41.2（290.7）	イヌ	> 882（110.5）	> 882（111.4）	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量	無毒性量	主な所見	ラット	2 週	経皮	♂：13.0, 26.0, 52.1 ^{a)} （ 62.7, 128, 263 ^{b)} ♀：10.3, 20.6, 41.2 ^{a)} （ 66.9, 134, 271 ^{b)}	♂：< 13.0 ^{a)} (< 62.7 ^{b)} ♀：< 10.3 ^{a)} (< 66.9 ^{b)}	≥13.0、10.3mg/body：散瞳、 体重↓、投与部位皮膚所見（う っ血、紅斑、鱗屑、浮腫、肥 厚）、摂餌量↓（♂） 52.1、41.2mg/body：赤血球数↑、 BUN↑、総蛋白質↑（♂）、アル ブミン↑（♂）、α ₁ -グロブリン↓ （♂）	ラット	4 週	経皮	♂♀：31.5, 63, 126 ^{b)}	♂♀：31.5 ^{b)}	≥31.5mg/kg：投与部位皮膚所 見（刺激性、紅斑、うっ血、 鱗屑、浮腫）、散瞳（♂） ≥63mg/kg：散瞳、体重↓（♀）、 PT 延長（♂） 126mg/kg：体重↓、摂餌量↓	ラット	13 週	経皮	♂♀：31.5, 63, 126 ^{b)}	♂♀：31.5 ^{b)}	≥31.5mg/kg：投与部位皮膚所 見 [刺激性（♀）、紅斑、鱗屑] ≥63mg/kg：投与部位皮膚所見 （刺激性）、散瞳、体重↓、α ₁ - グロブリン比↓（♂）、BUN↑ （♀）、尿浸透圧↓、尿比重↓ （♂）、角膜の上皮細胞過形 成、角膜の好中球浸潤・血管 新生 126mg/kg：投与部位皮膚所見 （うっ血）、摂水量↑（♂）、 A/G 比↑（♂）、アルブミン↑ （♂）、BUN↑（♂）、クロライ ド↑（♂）、無機リン↑（♀）、 グルコース↑（♀）、総コレス テロール↓（♀）
動物種	経皮																																							
	♂	♀																																						
ラット	> 52.1（261.5）	> 41.2（290.7）																																						
イヌ	> 882（110.5）	> 882（111.4）																																						
動物種	投与 期間	投与 経路	投与量	無毒性量	主な所見																																			
ラット	2 週	経皮	♂：13.0, 26.0, 52.1 ^{a)} （ 62.7, 128, 263 ^{b)} ♀：10.3, 20.6, 41.2 ^{a)} （ 66.9, 134, 271 ^{b)}	♂：< 13.0 ^{a)} (< 62.7 ^{b)} ♀：< 10.3 ^{a)} (< 66.9 ^{b)}	≥13.0、10.3mg/body：散瞳、 体重↓、投与部位皮膚所見（う っ血、紅斑、鱗屑、浮腫、肥 厚）、摂餌量↓（♂） 52.1、41.2mg/body：赤血球数↑、 BUN↑、総蛋白質↑（♂）、アル ブミン↑（♂）、α ₁ -グロブリン↓ （♂）																																			
ラット	4 週	経皮	♂♀：31.5, 63, 126 ^{b)}	♂♀：31.5 ^{b)}	≥31.5mg/kg：投与部位皮膚所 見（刺激性、紅斑、うっ血、 鱗屑、浮腫）、散瞳（♂） ≥63mg/kg：散瞳、体重↓（♀）、 PT 延長（♂） 126mg/kg：体重↓、摂餌量↓																																			
ラット	13 週	経皮	♂♀：31.5, 63, 126 ^{b)}	♂♀：31.5 ^{b)}	≥31.5mg/kg：投与部位皮膚所 見 [刺激性（♀）、紅斑、鱗屑] ≥63mg/kg：投与部位皮膚所見 （刺激性）、散瞳、体重↓、α ₁ - グロブリン比↓（♂）、BUN↑ （♀）、尿浸透圧↓、尿比重↓ （♂）、角膜の上皮細胞過形 成、角膜の好中球浸潤・血管 新生 126mg/kg：投与部位皮膚所見 （うっ血）、摂水量↑（♂）、 A/G 比↑（♂）、アルブミン↑ （♂）、BUN↑（♂）、クロライ ド↑（♂）、無機リン↑（♀）、 グルコース↑（♀）、総コレス テロール↓（♀）																																			

毒性
(続き)

反復投与毒性

動物種	投与 期間	投与 経路	投与量	無毒性量	主な所見
イヌ	2 週	経皮	♂:220.5, 441, 882 ^{a)} (30.1, 60.0, 127.7 ^{b)}) ♀:220.5, 441, 882 ^{a)} (32.1, 65.7, 130.4 ^{b)})	♂:220.5 ^{a)} (30.1 ^{b)}) ♀:220.5 ^{a)} (32.1 ^{b)})	≥220.5mg/body:散瞳、鼻端乾燥、投与部位皮膚所見(紅斑、丘疹)、顎下腺重量↑(♀)、舌下腺の粘液細胞肥大、漿液細胞の萎縮 ≥441mg/body:摂餌量↓(♂)、体重増加抑制 882mg/body:眼脂(♂)、体重↓、摂餌量↓、心拍数↑(♂)、QTc延長(♂)、尿量↓(♂)、クロライド排泄↓(♂)、顎下腺重量↑(♂)、顎下腺の粘液細胞肥大(♂)
イヌ	4 週	経皮	♂♀:15.75, 31.5, 63 ^{b)}	♂♀:31.5 ^{b)}	15.75mg/kg:投与部位皮膚所見[紅斑(♂)、丘疹(♂)] ≥15.75mg/kg:散瞳 ≥31.5mg/kg:鼻端乾燥(♂)、舌下腺の粘液細胞肥大 31.5mg/kg:投与部位皮膚所見(丘疹:♂) 63mg/kg:鼻端乾燥、体重↓、摂餌量↓
イヌ	13 週	経皮	♂、♀:15.75, 31.5, 63 ^{b)}	♂:31.5 ^{b)} ♀:15.75 ^{b)}	≥15.75mg/kg:散瞳 ≥31.5mg/kg:血小板数(♀)、胆嚢膨満(胆汁貯留)(♀)、舌下腺の粘液細胞肥大(♂)、投与部位皮膚所見(紅斑:♂) 31.5mg/kg:投与部位皮膚所見(丘疹:♂) 63mg/kg:鼻端乾燥、眼脂、体重↓、体重増加抑制傾向、角膜混濁(♂)、眼瞼下垂(♂)、角膜の血管新生(♂)、舌下腺の粘液細胞肥大

毒性 (続き)	反復投与毒性					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量	無毒性量	主な所見
	イヌ	39 週	経皮	♂、♀ : 7.875, 15.75, 31.5 ^{b)}	♂ : 7.875 ^{b)} ♀ : 15.75 ^{b)}	7.875mg/kg : 投与部位皮膚所見 (表皮の炎症性細胞浸潤 : ♂) ≥ 7.875mg/kg : 投与部位皮膚所見 (表皮の肥厚) 15.75mg/kg : 赤色尿 (♂)、尿潜血 (♂)、蛋白陽性 (♂)、膀胱結石 (♂)、膀胱粘膜固有層の炎症性細胞浸潤・出血 (♂)、前立腺部尿道移行上皮の過形成 (♂) ≥ 15.75mg/kg : 散瞳、投与部位皮膚所見 (紅斑 : ♂)、膀胱移行上皮の過形成 (♂)、前立腺部尿道腔内の顆粒状様結石 (♂) 31.5mg/kg : 体重増加抑制、投与部位皮膚所見 (表皮の炎症性細胞浸潤)
	a : mg/body/日、b : mg/kg/日					
副 作 用	副作用発現率		689 / 1169 = 58.9%		臨床検査異常発現率 179 / 1169 = 15.3%	
	副作用の種類		件数		臨床検査異常の種類 件数	
	適用部位皮膚炎		545		好酸球百分率増加 36	
	口内乾燥		98		単球百分率増加 21	
	適用部位紅斑		53		白血球数減少 16	
	適用部位そう痒感		29		白血球数増加 15	
	便秘		25		リンパ球百分率減少 15	
会 社	久光製薬株式会社 製剤 : 製造					

ネオキシテープ 73.5mg

1. 12

添付資料一覧

久光製薬株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2.S 原薬

- 3.2.S.1 一般情報
- 3.2.S.2 製造
- 3.2.S.3 特性
- 3.2.S.4 原薬の管理
- 3.2.S.5 標準品又は標準物質
- 3.2.S.6 容器及び施栓系
- 3.2.S.7 安定性

3.2.P 製剤

- 3.2.P.1 製剤及び処方
- 3.2.P.2 製剤開発の経緯
- 3.2.P.3 製造
- 3.2.P.4 添加剤の管理
- 3.2.P.5 製剤の管理
- 3.2.P.6 標準品又は標準物質
- 3.2.P.7 容器及び施栓系
- 3.2.P.8 安定性

3.2.A その他

- 3.2.A.1 製造施設及び設備
- 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価
- 3.2.A.3 添加剤
 - 3.2.A.3 添加剤 ()
 - 3.2.A.3 添加剤 ()

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

- 3.3-1 日本医薬品添加剤協会, 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. p. 124-5.

- 3.3-2 日本医薬品添加剤協会, 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. p. 149.
- 3.3-3 日本医薬品添加剤協会, 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. p. 329.
- 3.3-4 日本医薬品添加剤協会, 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. p. ■■■.
- 3.3-5 医薬品添加物規格検討委員会, 編集. 医薬品添加物規格 2003. 東京: 薬事日報社; 2003. p. ■■■.
- 3.3-6 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. OXYBUTYNIN RELATED COMPOUND A. Material Safety Data Sheet; Revision date: January 9, 2006.
- 3.3-7 日本公定書協会, 監修. 日本薬局方外医薬品規格 2002. 東京: じほう; 2002. p. ■■■.

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1-1 試験番号 : 072722

試験表題 : 覚醒下ラットを用いたシストメトリー法による HOB-294 の薬効
評価

試験実施施設 : [REDACTED]

試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

該当資料なし

4.2.1.3-1 試験番号 : [REDACTED]18

(GLP 適合) 試験表題 : Safety pharmacology study of bulk of HOB-294 Effects on the central nervous system and the peripheral nervous system in rats

試験実施施設 : [REDACTED]

試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

試験実施施設： 久光製薬株式会社
試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

試験実施施設： [redacted]
試験実施期間： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験実施施設： [redacted]
試験実施期間： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

- 3 -

試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日
 4.2.1.3-6 試験番号： 0799
 試験表題： ラットを用いた HOB-294 経皮投与及びオキシブチニン塩酸塩経口投与時における血漿中薬物濃度測定試験
 試験実施施設：
 試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

4.2.2.1-1 試験番号： 90153
 試験表題： Bioanalytical method validation for determination of oxybutynin concentration in rat plasma
 試験実施施設：
 試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日
 4.2.2.1-2 試験番号： 90154
 試験表題： Bioanalytical method validation for determination of oxybutynin concentration in dog plasma
 試験実施施設：
 試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日
 4.2.2.1-3 試験番号： 1583
 試験表題： Bioanalytical method validation for determination of oxybutynin concentration in rat plasma by LC/MS/MS (Partial validation)
 試験実施施設：
 試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日
 4.2.2.1-4 試験番号： 1462
 試験表題： Bioanalytical method validation for determination of oxybutynin concentration in rabbit plasma by LC/MS/MS
 試験実施施設：
 試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日
 4.2.2.1-5 試験番号： HOB-294/薬動/0807
 試験表題： LC/MS/MS によるラット血漿中オキシブチニン及び *N*-デスエチルオキシブチニン定量法バリデーション
 試験実施施設： 久光製薬株式会社
 試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

4.2.3.1-1 試験番号 : 10119

(GLP 適合) 試験表題 : Single dose dermal toxicity study of HOB-294 (15) in rats

試験実施施設 : [REDACTED]

試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

4.2.3.1-2 試験番号 : 10105

(GLP 適合) 試験表題 : Single dose dermal toxicity study of HOB-294 (15) in beagle dogs

試験実施施設 : [REDACTED]

試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

4.2.3.2 反復投与毒性試験

4.2.3.2-1 試験番号 : 20119

(GLP 適合) 試験表題 : 2-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 (15) in rats

試験実施施設 : [REDACTED]

試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

4.2.3.2-2 試験番号 : [REDACTED]0467

(GLP 適合) 試験表題 : 4-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 in rats and subsequent 4-week recovery study

試験実施施設 : [REDACTED]

試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

4.2.3.2-3 試験番号 : [REDACTED]0099

(GLP 適合) 試験表題 : 13-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 in rats

試験実施施設 : [REDACTED]

試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

4.2.3.2-4 試験番号 : 20115

(GLP 適合) 試験表題 : 2-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 (15) in beagle dogs

試験実施施設 : [REDACTED]

試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

4.2.3.2-5 試験番号 : [REDACTED]0395

(GLP 適合) 試験表題 : 4-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 in beagle

- dogs and subsequent 4-week recovery study
- 試験実施施設： [REDACTED]
- 試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
- 4.2.3.2-6 試験番号： [REDACTED]0100
- (GLP 適合) 試験表題： 13-week repeated dose dermal toxicity study of HOB-294 in beagle dogs
- 試験実施施設： [REDACTED]
- 試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
- 4.2.3.2-7 試験番号： [REDACTED]0069
- (GLP 適合) 試験表題： 39-week repeated dose percutaneous toxicity study of HOB-294 in dogs and subsequent 4-week recovery study
- 試験実施施設： [REDACTED]
- 試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
- 該当資料なし
- 4.2.3.4 がん原性試験
- 該当資料なし
- 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
- 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 4.2.3.5.1-1 試験番号： [REDACTED]R003
- (参考資料) 試験表題： A dose range finding study of fertility and early embryonic development to implantation in rats by dermal administration of HOB-294
- 試験実施施設： [REDACTED]
- 試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
- 4.2.3.5.1-2 試験番号： [REDACTED]860
- (GLP 適合) 試験表題： Study of fertility and early embryonic development to implantation in rats by dermal administration of HOB-294
- 試験実施施設： [REDACTED]
- 試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
- 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
- 4.2.3.5.2-1 試験番号： [REDACTED]R005
- (参考資料) 試験表題： A dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rats by dermal administration of HOB-294
- 試験実施施設： [REDACTED]
- 試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
- 4.2.3.5.2-2 試験番号： [REDACTED]895

- (GLP 適合) 試験表題 : Study for effects on embryo-fetal development in rats by dermal administration of HOB-294
 試験実施施設 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 試験実施期間 : 20XX年XX月XX日～20XX年XX月XX日
- 4.2.3.5.2-3 試験番号 : XXR006
- (参考資料) 試験表題 : A dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rabbits by dermal administration of HOB-294
 試験実施施設 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 試験実施期間 : 20XX年XX月XX日～20XX年XX月XX日
- 4.2.3.5.2-4 試験番号 : XX863
- (GLP 適合) 試験表題 : Study for effects on embryo-fetal development in rabbits by dermal administration of HOB-294
 試験実施施設 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 試験実施期間 : 20XX年XX月XX日～20XX年XX月XX日
- 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- 4.2.3.5.3-1 試験番号 : XXR004
- (参考資料) 試験表題 : A dose range finding study for effects on pre-and postnatal development, including maternal function in rats by dermal administration of HOB-294
 試験実施施設 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 試験実施期間 : 20XX年XX月XX日～20XX年XX月XX日
- 4.2.3.5.3-2 試験番号 : XX861
- (GLP 適合) 試験表題 : Study for effects on pre-and postnatal development, including maternal function in rats by dermal administration of HOB-294
 試験実施施設 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 試験実施期間 : 20XX年XX月XX日～20XX年XX月XX日
- 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
 該当資料なし
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.6-1 試験番号 : XX1653
- (GLP 適合) 試験表題 : A primary skin irritation study of HOB-294 (15) in rabbits
 試験実施施設 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 試験実施期間 : 20XX年XX月XX日～20XX年XX月XX日
- 4.2.3.6-2 試験番号 : XX1654
- (GLP 適合) 試験表題 : A 14-day cumulative skin irritation study of HOB-294 (15) in rabbits
 試験実施施設 : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 試験実施期間 : 20XX年XX月XX日～20XX年XX月XX日

試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

(GLP 適合) 試験表題 : An eye irritation study of [REDACTED] in rabbits

- 試験実施施設： [REDACTED]
 試験実施期間： 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日～20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日
- 4.2.3.7.7-4 試験番号： [REDACTED]1713
 (GLP 適合) 試験表題： A skin sensitization study of [REDACTED] in guinea pigs
 (Buehler test)
 試験実施施設： [REDACTED]
 試験実施期間： 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日～20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日
- 4.2.3.7.7-5 試験番号： [REDACTED]1714
 (GLP 適合) 試験表題： A skin phototoxicity study of [REDACTED] in guinea pigs
 試験実施施設： [REDACTED]
 試験実施期間： 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日～20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日
- 4.2.3.7.7-6 試験番号： [REDACTED]1715
 (GLP 適合) 試験表題： A skin photosensitization study of [REDACTED] in guinea
 pigs (Adjuvant and strip method)
 試験実施施設： [REDACTED]
 試験実施期間： 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日～20[REDACTED]年 [REDACTED]月 [REDACTED]日

4.3 参考文献

- 4.3-1 関 成人. 排尿障害治療薬の現状と問題点. 日薬理誌 2007; 129: 368-73.
- 4.3-2 「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」について (薬食審査
 発第 0628001 号, 平成 18 年 6 月 28 日)
- 4.3-3 山口 脩. 過活動膀胱の病態と薬物療法. 日薬理誌 2003; 121: 331-8.
- 4.3-4 吉田正貴, 井川靖彦, 小原健司, 関 成人. 2 治療. 2 薬物療法. In: 日本排尿機能
 学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会, 編集. 過活動膀胱診療ガイドライン.
 改訂ダイジェスト版. 第 1 版. 東京: ブラックウェルパブリッシング株式会社;
 2008. p. 10-25.
- 4.3-5 Eglen RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle
 function. Pharmacol Rev 1996; 48: 531-65.
- 4.3-6 枝長正修, 今田中伸哉, 末武和己. Oxybutynin Hydrochloride の代謝物
 Phenyl-cyclohexylglycolic Acid (KL-007-M1) のマウスおよびラットにおける急性
 毒性試験. 基礎と臨床 1985; 19: 5182-94.
- 4.3-7 Maruyama S, Oki T, Otsuka A, Shinbo H, Ozono S, Kageyama S, et al. Human
 muscarinic receptor binding characteristics of antimuscarinic agents to treat overactive
 bladder. J Urol 2006; 175: 365-9.
- 4.3-8 Uchida M, Koganei M, Murata N, Yamaji T. Effects of 4-ethylamino-2-butynyl
 (2-cyclohexyl-2-phenyl)glycolate hydrochloride, a metabolite of oxybutynin, on bladder
 specimens and rhythmic bladder contraction in rats in comparison with oxybutynin. J

- Pharmacol Sci 2004; 94: 122-8.
- 4.3-9 Mizushima H, Kinoshita K, Abe K, Ishizuka H, Yamada Y. Pharmacokinetics / pharmacodynamics analysis of the relationship between the *in vivo* micturition pressure and receptor occupancy of (*R*)-oxybutynin and its metabolite in rats. Biol Pharm Bull 2007; 30: 955-62.
- 4.3-10 Smith ER, Wright SE, Aberg G, Fang Y, McCullough JR. Comparison of the antimuscarinic and antispasmodic actions of racemic oxybutynin and desethyloxybutynin and their enantiomers with those of racemic terodiline. Arzneimittelforschung 1998; 48: 1012-8.
- 4.3-11 Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, *N*-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. J Urol 1997; 157: 1093-7.
- 4.3-12 内田勝幸, 中島 学, 小金井 恵, 山地健人. 麻酔下イヌでのアセチルコリンによる膀胱収縮に対するオキシブチニンの代謝物である 4-ethylamino-2-butynyl (2-cyclohexyl-2-phenyl)glycolate (DEOB) の作用. 日薬理誌 2004; 123: 363-71.
- 4.3-13 Modiri AR, Alberts P, Gillberg PG. Effect of muscarinic antagonists on micturition pressure measured by cystometry in normal, conscious rats. Urology 2002; 59: 963-8.
- 4.3-14 Oki T, Kawashima A, Uchida M, Yamada S. *In vivo* demonstration of muscarinic receptor binding activity of *N*-desethyl-oxybutynin, active metabolite of oxybutynin. Life Sci 2005; 76: 2445-56.
- 4.3-15 Oki T, Toma-Okura A, Yamada S. Advantages for transdermal over oral oxybutynin to treat overactive bladder: Muscarinic receptor binding, plasma drug concentration, and salivary secretion. J Pharmacol Exp Ther 2006; 316: 1137-45.
- 4.3-16 Jones SE, Kasamaki Y, Shuba LM, Ogura T, McCullough JR, McDonald TF. Analysis of the electrophysiologic effects of short-term oxybutynin on guinea pig and rabbit ventricular cells. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 334-40.
- 4.3-17 亀山 勉, 鶴飼 良, 山田重行, 山内富美子. 中枢神経系に対する Oxybutynin hydrochloride の作用. 応用薬理 1985; 29: 315-25.
- 4.3-18 Yamamoto T, Honbo T, Tokoro K, Kojimoto Y, Kodama R, Ohtsuka M, et al. General pharmacology of the new antimuscarinic compound vamicamide. Arzneimittelforschung 1995; 45: 1274-84.
- 4.3-19 三澤美和, 細川友和, 亀井淳三, 柳浦才三, 藤井祐一, 渡辺 潔ほか. 鎮痙薬 Oxybutynin hydrochloride の心血管系に対する作用. 日薬理誌 1984; 84: 395-406.
- 4.3-20 黛 清, 会田陽子, 渡辺 潔, 上原美弥子, 藤井祐一, 笠間俊男. Oxybutynin hydrochloride の一般薬理作用, 特に運動神経, 自律神経系に対する作用. 応用薬理 1986; 31: 223-32.
- 4.3-21 上野光一, 五十嵐 隆, 佐藤哲男, 北川晴雄. Oxybutynin chloride の一般薬理作用.

- 応用薬理 1984; 27: 931-40.
- 4.3-22 Fredericks CM, Green RL, Anderson GF. Comparative *in vitro* effects of imipramine, oxybutynin, and flavoxate on rabbit detrusor. *Urology* 1978; 12: 487-91.
- 4.3-23 笠間俊男, 藤井祐一, 金子洋子, 黛 清. Oxybutynin hydrochloride の胃・十二指腸潰瘍および胃酸分泌に及ぼす影響. 応用薬理 1986; 31: 713-9.
- 4.3-24 渡辺 潔, 黛 清, 笠間俊男. Oxybutynin hydrochloride の消化管および膀胱運動に対する作用. 応用薬理 1986; 31: 995-1006.
- 4.3-25 Kimura Y, Fukui H, Hamada K, Ogasawara T, Yamazaki C, Ukai Y, et al. Effect of the anticholinergic drug with calcium antagonistic activity, (±)-4-diethylamino-1,1-dimethylbut-2-yn-1-yl 2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenylacetate monohydrochloride monohydrate, on lower urinary tract function in decerebrated dogs. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 182-9.
- 4.3-26 石浦嘉之. 脳梗塞ラットの膀胱機能障害に関する実験的研究. 日泌尿会誌 1996; 87: 1221-30.
- 4.3-27 増田典之, 鈴木雅徳. 排尿障害治療薬の基礎. 日薬理誌 2007; 129: 361-7.
- 4.3-28 山田静雄, 丸山修治, 瀧 優子, 藤野知美. 排尿障害治療薬の *in vivo* 受容体結合動態から見た下部尿路選択性. 臨床薬理 2009; 40: 229-34.
- 4.3-29 篠崎 豊, 中井美枝子, 岩田義則, 笠間俊男, 中浜隆之, 秋本義雄ほか. Oxybutynin Hydrochloride の体内運命 (第2報) *In situ* における吸収部位及び血中での存在様式. 医薬品研究 1986; 17: 1063-9.
- 4.3-30 Mizushima H, Takanaka K, Abe K, Fukazawa I, Ishizuka H. Stereoselective pharmacokinetics of oxybutynin and *N*-desethyloxybutynin *in vitro* and *in vivo*. *Xenobiotica* 2007; 37: 59-73.
- 4.3-31 秋本義雄, 小林秀子, 篠崎 豊, 浦久保五郎. 塩酸オキシブチニンの体内運命 (第1報) ラット, イヌにおける吸収, 分布及び排泄. 医薬品研究 1984; 15: 519-35.
- 4.3-32 篠崎 豊, 門田隆二, 間中明彦, 比佐英之, 内藤寿真子, 五十嵐貴子ほか. 塩酸オキシブチニンの体内運命 (第3報) イヌ・ヒトにおける代謝およびラットにおける代謝部位・酵素誘導. 薬物動態 1986; 1: 341-52.
- 4.3-33 秋本義雄, 小林秀子, 篠崎 豊, 浦久保五郎. Oxybutynin Hydrochloride の体内運命 (第4報) ラットにおける代謝. 医薬品研究 1986; 17: 1070-7.
- 4.3-34 Lukkari E, Taavitsainen P, Juhakoski A, Pelkonen O. Cytochrome P450 specificity of metabolism and interactions of oxybutynin in human liver microsomes. *Pharmacology & Toxicology* 1998; 82: 161-6.
- 4.3-35 Yaïch M, Popon M, Médard Y, Aigrain EJ. In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to *N*-deethyloxybutynin in humans. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 449-51.
- 4.3-36 Lukkari E, Juhakoski A, Aranko K, Neuvonen PJ. Itraconazole moderately increases

- serum concentrations of oxybutynin but does not affect those of the active metabolite. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 403-6.
- 4.3-37 岩田寿雄, 国場節子, 山口和政, 有賀文彦, 平松保造. Oxybutynin Hydrochloride の変異原性試験. 薬理と治療 1985; 13: 6637-43.
- 4.3-38 [REDACTED] (Oxybutynin chloride tablets), Review Document (NDA [REDACTED]), 1975.
- 4.3-39 Greaves P. Chapter 10 Urinary tract. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. third edition. Oxford: Elsevier Inc; 2007. p. 625.
- 4.3-40 サノフィ・アベンティス株式会社: ポラキス錠 1, 錠 2, 錠 3 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 4 版, 2008. p. 13.
- 4.3-41 [REDACTED] (Oxybutynin transdermal system), Review Document (NDA [REDACTED]), 2003.
- 4.3-42 日本医薬品添加剤協会, 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007. p. [REDACTED].
- 4.3-43 OECD SIDS Initial Assessment Report, [REDACTED].
- 4.3-44 International Uniform Chemical Information Database (IUCLID), [REDACTED].
- 4.3-45 Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem Toxicol 1984; 22: 623-36.
- 4.3-46 Latt SA, Allen J, Bloom SE, Carrano A, Falke E, Kram D, et al. Sister-chromatid exchanges: A report of the gene-tox program. Mutat Res 1981; 87: 17-62.
- 4.3-47 宮川義史. 22 章 皮膚 / 乳腺 / 外耳道脂腺. In: 日本毒性病理学会, 編集. 毒性病理組織学. 名古屋: 日本毒性病理学会; 2000. p. 539-44.
- 4.3-48 Jones TC, et al. Urolithiasis. Capter 24 The urinary system. In: Veterinary pathology. sixth edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1996. p. 1138-41.
- 4.3-49 伊東信行. d 結石. In: 横山 武, 福西 亮, 綿貫 勤, 喜納 勇, 編集. 現代の病理学各論. 改訂第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 1984. p. 617.
- 4.3-50 [REDACTED] (Tolterodine tartrate tablets), Review Document (NDA [REDACTED]), 1998.
- 4.3-51 CFR title 21 part [REDACTED], Direct food substances affirmed as generally recognized as safe. Sec. [REDACTED]. [REDACTED].
- 4.3-52 CFR title 21 part [REDACTED], Direct food substances affirmed as generally recognized as safe. Sec. [REDACTED]. [REDACTED].
- 4.3-53 Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Seventeenth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. 1974. No.539 (WHO), No.53 (FAO).
- 4.3-54 久光製薬株式会社社内資料. HOB-294 製剤中の塩酸オキシブチニンの定量 (試験番号: [REDACTED]102) . 20[REDACTED].
- 4.3-55 久光製薬株式会社社内資料. Determination for residual amount of HOB-294-(2)

- (Study No.: ■■■0067) . 20■■.
- 4.3-56 公表特許公報. 特表■■■■■■■■■■.
- 4.3-57 ■■■■ NDA ■■■■ Final Labeling approved on 01/31/2011.
- 4.3-58 久光製薬株式会社社内資料. ヘアレスラットを用いた HOB-294 および ■■■■
経皮投与時の血中および皮膚中薬物動態試験 (試験番号: HOB-294/PMK/■■■1210).
20■■.
- 4.3-59 日本医薬品添加剤協会, 編集. 医薬品添加物事典 2007. 東京: 薬事日報社; 2007.
p. 124-5, 149, 329.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In vitro-In vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.1.4-1 試験番号 : 76/23272

試験表題 : Validation of a chiral liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) assay for oxybutynin and *N*-desethyloxybutynin in human plasma

試驗實施施設：

試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

5.3.1.4-2 試験番号 : 76/23272-Urine

試驗標題 : Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) assay for oxybutynin and four metabolites in human urine

試驗實施施設：

試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

5.3.1.4-3 試験番号 : ■■■76/23646■■■-Plasma

試験標題 : Partial validation of a chiral liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) assay for oxybutynin and *N*-desethyloxybutynin in japanese human plasma

試驗實施施設：

試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

5.3.1.4-4 試験番号 : 76/23646-Urine

試驗標題 : Partial validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) assay for oxybutynin and four metabolites in japanese human urine

試驗實施施設：

試験実施期間： 20 年 月 日～20 年 月 日

5.3.1.4-5 試験番号 : 42023

試験標題 : LC/MS/MS 法によるヒト血漿中オキシブチニン及び *N*-デスエチルオキシブチニン濃度測定の方法バリデーション

試験実施施設： [REDACTED]
試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

- 5.3.3.1-1 試験番号 : HOB-294-01-JP
試験標題 : HOB-294 の単回投与試験
試験実施施設： [REDACTED]
試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
- 5.3.3.1-2 試験番号 : HOB-294-02-JP
試験標題 : HOB-294 の反復投与試験
試験実施施設： [REDACTED]
試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
- 5.3.3.1-3 試験番号 : HOB-294-03-JP
試験標題 : HOB-294 の反復投与試験
試験実施施設： [REDACTED]
試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
- 5.3.3.1-4 試験番号 : HOB-294-JP-06
試験標題 : HOB-294 の薬物動態試験－貼付部位の検討－
試験実施施設： [REDACTED]
試験実施期間： 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

- 5.3.5.1-1 試験番号 : HOB-294-05-JP
試験標題 : HOB-294 の過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照並行群間比較試験
試験実施施設 : [REDACTED] ほか、計 42 施設
試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日
- 5.3.5.1-2 試験番号 : HOB-294-JP-07
試験標題 : HOB-294 の過活動膀胱患者を対象とした第Ⅲ相並行群間比較試験
試験実施施設 : [REDACTED] ほか、計 112 施設
試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

5.3.5.2 非対照試験報告書

- 5.3.5.2-1 試験番号 : HOB-294-JP-08
試験標題 : HOB-294 の過活動膀胱患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験
試験実施施設 : [REDACTED] ほか、計 22 施設
試験実施期間 : 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

- 5.3.5.3-1 HOB-294 PPK 解析
5.3.5.3-2 HOB-294 の製造販売承認申請のための統合解析
5.3.5.3-3 HOB-294 の製造販売承認申請のための薬物動態解析

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

- 5.3.7.1-1 症例一覧表 第Ⅱ相比較試験
5.3.7.1-2 症例一覧表 第Ⅲ相比較試験
5.3.7.1-3 症例一覧表 第Ⅲ相長期投与試験
5.3.7.2-1 有害事象が観察された症例の一覧表
5.3.7.3-1 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表
5.3.7.4-1 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表
5.3.7.5-1 臨床検査の変動を適切に示した図表

5.4 参考文献

5.4.1 臨床概括評価参考文献

- 5.4.1-1 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林 邦彦. 排尿に関する疫学的研究. 日本排尿機能学会誌 2003; 14: 266-77.
- 5.4.1-2 本間之夫. 1 基礎知識の解説. 3 疫学. In: 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会, 編集. 過活動膀胱診療ガイドライン. 第1版. 東京: ブラックウェルパブリッシング; 2005. p. 14-6.
- 5.4.1-3 北川定謙, 阿曾佳郎, 阿南節代, 石井敏子, 石橋幸子, 小川秋實ほか. 1) 尿失禁の現状. In: 尿失禁にどう対処するか 保健・医療・福祉関係者のためのガイドライン. 東京: 財団法人日本公衆衛生協会; 1993. p. 3-4.
- 5.4.1-4 平成 22 年簡易生命表の概況 (厚生労働省, 平成 23 年 7 月 27 日)
- 5.4.1-5 厚生労働白書 平成 20 年版.
- 5.4.1-6 葛谷雅文. 嚥下困難. 日老医誌 2010; 47: 390-2.
- 5.4.1-7 溝神文博, 小出由美子, 古田勝経, 野呂岳志. 高齢者の薬物療法で薬剤師の機能を発揮する. 月刊薬事 2011; 53: 477-81.
- 5.4.1-8 山口 脩. 過活動膀胱の病態と薬物療法. 日薬理誌 2003; 121: 331-8.
- 5.4.1-9 Staskin DR, Salvatore S. Oxybutynin topical and transdermal formulations: an update. *Drugs of Today* 2010; 46: 417-25.
- 5.4.1-10 Sathyan G, Chancellor MB, Gupta SK. Effect of OROS controlled-release delivery on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxybutynin chloride. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 409-17.
- 5.4.1-11 Appell RA, Chancellor MB, Zobrist RH, Thomas H, Sanders SW. Pharmacokinetics, metabolism, and saliva output during transdermal and extended-release oral oxybutynin administration in healthy subjects. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 696-702.
- 5.4.1-12 Davila GW, Daugherty CA, Sanders SW. A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. *J Urol* 2001; 166: 140-5.
- 5.4.1-13 Mizushima H, Takanaka K, Abe K, Fukazawa I, Ishizuka H. Stereoselective pharmacokinetics of oxybutynin and *N*-desethyloxybutynin *in vitro* and *in vivo*. *Xenobiotica* 2007; 37: 59-73.
- 5.4.1-14 篠崎 豊, 門田隆二, 間中明彦, 比佐英之, 内藤寿真子, 五十嵐貴子ほか. 塩酸オキシブチニンの体内運命 (第3報) イヌ・ヒトにおける代謝およびラットにおける代謝部位・酵素誘導. 薬物動態 1986; 1: 341-52.
- 5.4.1-15 秋本義雄, 小林秀子, 篠崎 豊, 浦久保五郎. Oxybutynin Hydrochloride の体内運命 (第4報) ラットにおける代謝. 医薬品研究 1986; 17: 1070-7.
- 5.4.1-16 Mizushima H, Kinoshita K, Abe K, Ishizuka H, Yamada Y. Pharmacokinetics /

- pharmacodynamics analysis of the relationship between the *in vivo* micturition pressure and receptor occupancy of (*R*)-oxybutynin and its metabolite in rats. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 955-62.
- 5.4.1-17 Lukkari E, Taavitsainen P, Juhakoski A, Pelkonen O. Cytochrome P450 specificity of metabolism and interactions of oxybutynin in human liver microsomes. *Pharmacology & Toxicology* 1998; 82: 161-6.
- 5.4.1-18 Yaïch M, Popon M, Médard Y, Aigrain EJ. In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to *N*-deethyloxybutynin in humans. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 449-51.
- 5.4.1-19 Lukkari E, Juhakoski A, Aranko K, Neuvonen PJ. Itraconazole moderately increases serum concentrations of oxybutynin but does not affect those of the active metabolite. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 403-6.
- 5.4.1-20 岸本 孝, 滝本至得, 森田博人, 岡田清己, 笠間俊男, 清水誠一郎ほか. 塩酸オキシブチニン (Oxybutynin Hydrochloride KL007) の第 I 相試験 (第 1 報) - 単回投与試験 - . 基礎と臨床 1986; 20: 1343-51.
- 5.4.1-21 Gupta SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 289-96.
- 5.4.1-22 Lukkari E, Hakonen T, Neuvonen PJ. The pharmacokinetics of oxybutynin is unaffected by gender and contraceptive steroids. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 351-4.
- 5.4.1-23 山田静雄, 丸山修治, 瀧 優子, 藤野知美. 排尿障害治療薬の *in vivo* 受容体結合動態から見た下部尿路選択性. 臨床薬理 2009; 40: 229-34.
- 5.4.1-24 「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」について (薬食審査発第 0628001 号, 平成 18 年 6 月 28 日)
- 5.4.1-25 後藤百万. 1 基礎知識の解説. 4 QOL. In: 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会, 編集. 過活動膀胱診療ガイドライン. 第 1 版. 東京: ブラックウェルパブリッシング; 2005. p. 17-22.
- 5.4.1-26 サノフィ・アベンティス株式会社: ポラキス錠 1, 錠 2, 錠 3 添付文書. 改訂第 6 版, 2006.
- 5.4.1-27 大鵬薬品工業株式会社: バップフォー錠 10, 錠 20, 細粒 2%添付文書. 改訂第 12 版, 2011.
- 5.4.1-28 杏林製薬株式会社: ウリトス錠 0.1mg, OD 錠 0.1mg 添付文書. 改訂第 8 版, 2011.
- 5.4.1-29 アステラス製薬株式会社: ベシケア錠 2.5mg, 錠 5mg 添付文書. 改訂第 7 版, 2011.
- 5.4.1-30 PTP 包装シート誤飲防止対策について (医政総発 0915 第 2 号・薬食総発 0915 第 5 号・薬食安発 0915 第 1 号, 平成 22 年 9 月 15 日)
- 5.4.2 その他参考文献
- 5.4.2-1 関 成人. 排尿障害治療薬の現状と問題点. 日薬理誌 2007; 129: 368-73.

- 5.4.2-2 山口 脩. 排尿障害治療剤. 泌尿器外科 1996; 9: 373-7.
- 5.4.2-3 Barkin J, Corcos J, Radomski S, Jammal MP, Miceli PC, Reiz JL, et al. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of controlled- and immediate-release oxybutynin chloride in urge urinary incontinence. Clin Ther 2004; 26: 1026-36.
- 5.4.2-4 サノフィ・アベンティス株式会社: ポラキス錠 1, 錠 2, 錠 3 添付文書. 改訂第 8 版, 2011.
- 5.4.2-5 本間之夫. 1 診断. 1 症状に基づく診断. In: 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会, 編集. 過活動膀胱診療ガイドライン. 第 1 版. 東京: ブラックウェルパブリッシング; 2005. p. 24-8.
- 5.4.2-6 秋本義雄, 小林秀子, 篠崎 豊, 浦久保五郎. 塩酸オキシブチニンの体内運命 (第 1 報) ラット, イヌにおける吸収, 分布及び排泄. 医薬品研究 1984; 15: 519-35.
- 5.4.2-7 後藤百万. 頻尿・尿失禁の QOL. Prog Med 2003; 23: 2037-43.
- 5.4.2-8 石塚 修. 過活動膀胱. Prog Med 2003; 23: 2087-90.
- 5.4.2-9 北村唯一. 泌尿器科領域における老年医学. 日老医誌 2007; 44: 46-7.
- 5.4.2-10 西沢 理, 井川靖彦, 石塚 修, 加藤晴朗, 関 聡. 過活動膀胱の概念. 泌尿器外科 2003; 16: 1039-42.
- 5.4.2-11 篠崎 豊, 中井美枝子, 岩田義則, 笠間俊男, 中浜隆之, 秋本義雄ほか. Oxybutynin Hydrochloride の体内運命 (第 2 報) *In situ* における吸収部位及び血中での存在様式. 医薬品研究 1986; 17: 1063-9.
- 5.4.2-12 本間之夫. 1 診断. 1 症状に基づく診断. In: 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会, 編集. 過活動膀胱診療ガイドライン. 改訂ダイジェスト版. 第 1 版. 東京: ブラックウェルパブリッシング; 2008. p. 1-5.
- 5.4.2-13 久光製薬株式会社社内資料. A parallel group, escalating dose, open study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of 7-day repeated transdermal applications of HOB-294 in healthy volunteers (HOB-294-I-02). 2011.
- 5.4.2-14 Diokno AC, Appell RA, Sand PK, Dmochowski RR, Gburek BM, Klimberg IW, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. Mayo Clin Proc 2003; 78: 687-95.
- 5.4.2-15 本間之夫, 安藤高志, 吉田正貴, 武井実根雄, 後藤百万, 大川麻子ほか. 尿失禁 QOL 質問票日本語版の妥当性の検討. 日神因勝会誌 2002; 13: 247-57.
- 5.4.2-16 西山 智, 柳原宏和, 吉村 功. 最大対比法を活用するための SAS/IML プログラム. 計量生物学 2004; 24: 57-70.
- 5.4.2-17 浜田知久馬, 安藤英一. POWER プロシジャによる症例数設計. In: SAS Forum ユーザー会. SAS Forum ユーザー会学術総会 2005. SAS Forum ユーザー会学術総会 2005 論文集; 2005 Jul 28-29; 東京, 日本. 東京: SAS Institute Japan; 2005. p. 127-51.
- 5.4.2-18 久光製薬株式会社社内資料. A partial crossover dose-escalation study to investigate

the safety, tolerability and pharmacokinetics of increasing doses of transdermal HOB-294 in healthy volunteers (HOB-294-01). 2014.

- 5.4.2-19 大鵬薬品工業株式会社: バップフォー錠 10, 錠 20, 細粒 2%添付文書. 改訂第 11 版, 2009.