

I F 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の特徴及び有用性..... 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分..... 4
2. 物理化学的性質..... 4
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点..... 4
 - (5) 酸塩基解離定数..... 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値..... 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4
4. 有効成分の確認試験法..... 5
5. 有効成分の定量法..... 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 6
 - (1) 剤形の区別及び性状..... 6
 - (2) 製剤の物性 6
 - (3) 識別コード 6
2. 製剤の組成..... 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量..... 6
 - (2) 添加物 6
3. 製剤の各種条件下における安定性... 7
4. 溶出試験..... 7
5. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 7
6. 製剤中の有効成分の定量法..... 7
7. 容器の材質..... 8
8. その他..... 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 9
 - (1) 臨床効果 9
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 9
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 ... 9
 - (4) 検証的試験 9
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 9
 - 2) 比較試験 9
 - 3) 安全性試験 10
 - 4) 患者・病態別試験 10
 - (5) 治療的使用 10
 - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 10
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 11
2. 薬理作用 11
 - (1) 作用部位・作用機序 11
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 11

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 13
 - (1) 治療上有効な血中濃度 13
 - (2) 最高血中濃度到達時間 13
 - (3) 通常用量での血中濃度 13
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 14
2. 薬物速度論的パラメータ 14
 - (1) 吸収速度定数 14
 - (2) バイオアベイラビリティ 14
 - (3) 消失速度定数 14
 - (4) クリアランス 14
 - (5) 分布容積 14
 - (6) 血漿蛋白結合率 14
3. 吸収 15
4. 分布 15
 - (1) 血液-脳関門通過性 15
 - (2) 胎児への移行性 15
 - (3) 乳汁中への移行性 15
 - (4) 髄液への移行性 15
 - (5) その他の組織への移行性 15
5. 代謝 16
 - (1) 代謝部位及び代謝経路 16

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16
6. 排泄	17
(1) 排泄部位	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. 透析等による除去率	17
(1) 腹膜透析	17
(2) 血液透析	17
(3) 直接血液灌流	17

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	19
(1) 併用禁忌とその理由	19
(2) 併用注意とその理由	19
8. 副作用	20
(1) 副作用の概要	20
1) 重大な副作用と初期症状	20
2) その他の副作用	20
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	21
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	23
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	23
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24

13. 過量投与	24
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	24
15. その他の注意	24
16. その他	24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	25
2. 毒性	25
(1) 単回投与毒性試験	25
(2) 反復投与毒性試験	25
(3) 生殖発生毒性試験	26
(4) その他の特殊毒性	27

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	28
2. 貯法・保存条件	28
3. 薬剤取扱い上の注意点	28
4. 承認条件	28
5. 包装	28
6. 同一成分・同効薬	28
7. 国際誕生年月日	28
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
9. 薬価基準収載年月日	29
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	29
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	29
12. 再審査期間	29
13. 長期投与の可否	29
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	30
15. 保険給付上の注意	30

XI. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	32
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	33
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

塩酸オキシブチニンは、1963年に合成された Aminoacetylene 類に属する薬理的に興味のある化合物として合成され、1975年米国において排尿障害治療剤として発売されている。また、わが国においては、弊社が1980年開発に着手し、2mg錠及び3mg錠においては、1988年3月29日、1mg錠においては、1992年3月10日に承認され、発売された。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 不安定膀胱、神経因性膀胱に伴う頻尿、尿意切迫感、尿失禁を改善する。
2. 抗ムスカリン作用及びカルシウム拮抗作用を併せ持ち、膀胱に選択的に作用する（イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、*in vitro*）。
3. 約0.5～1.0時間で最高血漿中濃度に達する（ヒト）。
4. 症状や状態に合わせた投与量の調節が可能である。
5. 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率は13.86%（5,359例中743例）であった。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）。また、重大な副作用として血小板減少、麻痺性イレウスが報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ポラキス®錠1

ポラキス®錠2

ポラキス®錠3

(2) 洋名

Pollakisu® 1mg Tablets

Pollakisu® 2mg Tablets

Pollakisu® 3mg Tablets

(3) 名称の由来

Pollakisuria (頻尿) に起因する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

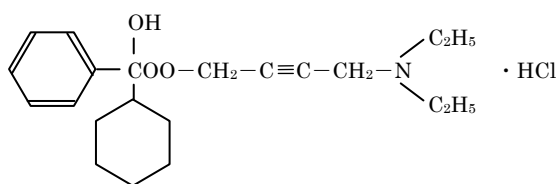
オキシブチニン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Oxybutynin Hydrochloride (JAN)

3. 構造式又は示性式

構造式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$

分子量 : 393.95

5. 化学名 (命名法)

4-Diethylamino-2-butynyl(±)- α -cyclohexyl- α -phenylglycollate hydrochloride (JAN)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：KL007

7. CAS 登録番号

1508-65-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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はほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：124～129℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.4

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1. 旋光度：本品の水溶液（1→50）は旋光性を示さない。
2. pH：本品の水溶液（1→20）はpH3.5～4.5である。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

1. 安定性

1) 長期保存試験

褐色ガラス瓶で25℃、75%RH 36ヵ月保存において、性状、含量など、全試験項目について開始時と比較してほとんど変化が認められず、安定であった。

2) 苛酷試験

55℃で12ヵ月、40℃、80%RH で3ヵ月、室内散光3ヵ月および紫外線照射7日保存において、全試験項目について、開始時と比較してほとんど変化が認められず、安定であった。しかし、7日間の紫外線照射により2日目にわずかに淡黄色に着色及び1日目に特異臭が認められたが、薄層クロマトグラフィー及び含量は開始時と比較してほとんど変化は認められず、その他の試験項目も同様であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 強制分解

酸性及びアルカリ性条件において加水分解をうけるが、中性条件ではほとんど分解物は認められない。

4. 有効成分の確認試験法

1. 本品の水溶液（1→40）2mL に、塩化コバルト溶液（1→100）0.1mL を加え、更にヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸カリウム試液0.1mL を加えるとき、緑色の沈澱を生じる。
2. 本品の水溶液（1→500）1mL に硝酸銀試液1滴を加えるとき、白色の沈澱を生じる。
3. 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、 3320cm^{-1} 、 2569cm^{-1} 、 2480cm^{-1} 、 1745cm^{-1} 、 1209cm^{-1} 及び 1143cm^{-1} 付近に吸収を認める。

5. 有効成分の定量法

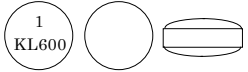
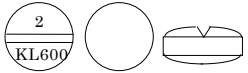
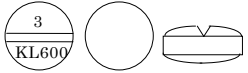
本品を乾燥し、その約0.5g を精密に量り、無水酢酸・氷酢酸混液（7：3）70mL を加えて溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸1mL = 39.395mg $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	外形	色 剤型	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	識別 コード
ポラキス錠1		白色素錠	8.1	3.4	178	1 KL600
ポラキス錠2		白色割線 入り素錠	8.1	3.4	178	2 KL600
ポラキス錠3		白色割線 入り素錠	8.1	3.4	178	3 KL600

(2) 製剤の物性

崩壊時間：30分以内（試験液：水）

(3) 識別コード

ポラキス錠1：1 KL600

ポラキス錠2：2 KL600

ポラキス錠3：3 KL600

表示部位：2mg、3mg 錠剤は割線のある面に刻印、1mg 錠剤は片面に刻印。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ポラキス錠1：1錠中オキシブチニン塩酸塩1mgを含有する。

ポラキス錠2：1錠中オキシブチニン塩酸塩2mgを含有する。

ポラキス錠3：1錠中オキシブチニン塩酸塩3mgを含有する。

(2) 添加物

ポラキス錠1、ポラキス錠2、ポラキス錠3

賦形剤：乳糖水和物

賦形剤：結晶セルロース

滑沢剤：ステアリン酸マグネシウム

IV. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性

ポラキス錠2・3の長期保存試験（25℃、75%RH、3年保存）及び温湿度苛酷条件下（25℃ 75% RH・3ヵ月 [未包装]、45℃・3ヵ月、40℃ 80% RH・3ヵ月）においても全試験項目について開始時と比較してほとんど変化は認められず安定であった。ただし、未包装では、紫外線ランプ24時間照射で錠剤表面のわずかな着色、及びかすかな特異臭が認められ、含量も若干低下が認められたが、UV カット PTP 包装では開始時に比較してほとんど変化は認められず、市販の包装形態では安定と考えられる。ポラキス錠1の最終包装形態（PTP 包装、プラスチック容器）による室温及び温湿度苛酷条件下（40℃、75%RH、6ヵ月）の安定性試験において、いずれの包装形態でも全試験項目について開始時と比べ変化は認められなかった。

4. 溶出試験

表IV-1. ポラキス錠2の溶出率（%）

時 間	10 分	20 分
ポラキス錠 2	98.9%	103.4%

（日局溶出試験法 第2法 pH3.5試験液 50rpm）

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 本品をクロロホルム抽出し、クロロホルムを留去後、残留物に塩化コバルト溶液を加え、更にフェロシアン化カリウム試液を加えるとき、緑色の沈殿を生じる。
2. 本品の0.1N 塩酸抽出液につき、紫外吸収スペクトルを測定する。（極大吸収：201～205nm）
3. 本品をクロロホルム抽出し、クロロホルムを減圧留去後の残留物をメタノールに溶かした液につき、薄層クロマトグラフィー試験を行う。

展開溶媒：クロロホルム・メタノール・酢酸（100）混液

薄 層 板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判 定：展開した薄層板に塩化白金酸・ヨウ化カリウム試液を噴霧するとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットは赤紫色を呈し、それらの Rf 値は等しい。

6. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

充 填 剤：オクチルシリル化したシリカゲル（5 μ m）

展開溶媒：アセトニトリル・トリエチルアミン混液

検 出：紫外吸光光度計（測定波長225nm）

IV. 製剤に関する項目

7. 容器の材質

[PTP]

シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー：ポリエチレン

[瓶]

本 体：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

8. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患又は状態における頻尿、尿意切迫感、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）

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

頻尿、尿意切迫感、尿失禁を主訴とする神経因性膀胱、不安定膀胱に対しての一般臨床試験で、有効率（有効以上）は神経因性膀胱56.7%（181/319）、不安定膀胱57.1%（96/168）であった。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験¹⁾

神経因性膀胱、不安定膀胱患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験で、改善率（改善以上）は、神経因性膀胱47.1%（32/68）、不安定膀胱60.0%（12/20）であった。

[小柳知彦 他：西日本泌尿器科48(3)：1051-1072, 1986]

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験²⁾

1. 長期投与試験

頻尿、尿意切迫感および尿失禁などを主訴とする過緊張性膀胱状態の神経因性膀胱および不安定膀胱患者149例（解析対象141例）を対象に、オキシブチニン塩酸塩1回1～3mg1日3回を長期投与（1～336日、平均161.7日）した結果、改善率（改善以上）は65.6%、副作用26.2%（37例/141例）であった。

主な副作用は口渇で26件（18.4%）、その他便秘等（5件）の消化器症状、排尿困難（5件）、尿閉（2件）等の泌尿器症状もみられたが、いずれも投与中止などにより速やかに消失した。投与期間が6ヵ月未満で副作用のため投与中止した症例は7例であった。臨床検査値においては、異常な変動はみられなかった。

[園田孝夫 他：泌尿紀要35(1)：167-178, 1989]

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

※「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」（平成5年6月28日薬安第54号）又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」（平成9年3月27日薬安第34号）による調査・試験は実施されていない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プロピペリン塩酸塩、酒石酸トルテロジン、コハク酸ソリフェナシン、イミダフェナシン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{3,4,5)}

1. 膀胱平滑筋直接作用

細胞内カルシウムの遊離及び細胞外カルシウムの流入の阻害作用が関与しているものと考えられる。

2. 向神経作用

アセチルコリン及び非コリン作動性神経の伝達物質の候補として知られる ATP に対し拮抗作用を示す。

オキシブチニン塩酸塩は向神経作用（抗ムスカリン作用）及び膀胱平滑筋直接作用（カルシウム拮抗作用）を有し、膀胱に選択的かつ協力的に作用することにより、膀胱の過緊張状態を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 膀胱運動抑制作用^{3,4)}

ネコ、イヌを用いた実験で、オキシブチニン塩酸塩は骨盤神経刺激、下腹神経刺激及びアセチルコリン等による膀胱収縮をいずれも抑制し、また、カルバコール等による膀胱運動亢進を抑制した。

2. 排尿調節作用⁴⁾

ウサギ及びラットのシストメトログラム（膀胱内圧曲線）において、オキシブチニン塩酸塩は、膀胱容積及び排尿閾値圧を増加した。

3. 膀胱平滑筋直接作用及び向神経作用⁵⁾

ウサギ、ラット、モルモットの摘出平滑筋（膀胱、回腸）を用いた *in vitro* 試験で、オキシブチニン塩酸塩は、塩化カルシウム、塩化バリウム及び塩化カリウムによる収縮を抑制し（膀胱平滑筋直接作用）、また、アセチルコリン及び ATP による収縮を抑制した（向神経作用）。

VI. 薬効薬理に関する項目

<参考>

2施設における成人男性及び女性の神経因性膀胱、不安定膀胱患者に対する、オキシブチニン塩酸塩の6~9mg/日経口投与は、初発尿意量、最大膀胱容量を増加させた^{6,7)}。

表VI-1. 下部尿路機能検査成績

検査項目					
1日用量		膀胱内圧測定			残尿量測定
		初発尿意量 (mL)	最大膀胱容量 (mL)	最高内圧 (cmH ₂ O)	残尿量 (mL)
9mg ⁶⁾	投与前	136.7 ± 17.8	177.8 ± 30.9	————	20.1 ± 9.3
	投与後	174.4 ± 26.4	275.6 ± 46.9	————	53.1 ± 18.7
	例数	9	9	————	9
	検定	N.S.	*		N.S.
6mg ⁷⁾	投与前	124.4 ± 20.6	176.0 ± 27.5	72.9 ± 8.8	56.4 ± 27.8
	投与後	162.2 ± 20.1	204.0 ± 25.2	72.7 ± 6.1	79.0 ± 28.9
	例数	9	10	10	7
	検定	*	N.S.	N.S.	N.S.

平均値±S.E. * : P<0.05 (t-検定)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁸⁾

健康成人男子にオキシブチニン塩酸塩2~9mg を単回経口投与した場合、速やかに吸収され、血漿中濃度は約0.7時間後に最高に達し、その半減期は約1時間であった。

(3) 通常用量での血中濃度

1. 健康成人における検討

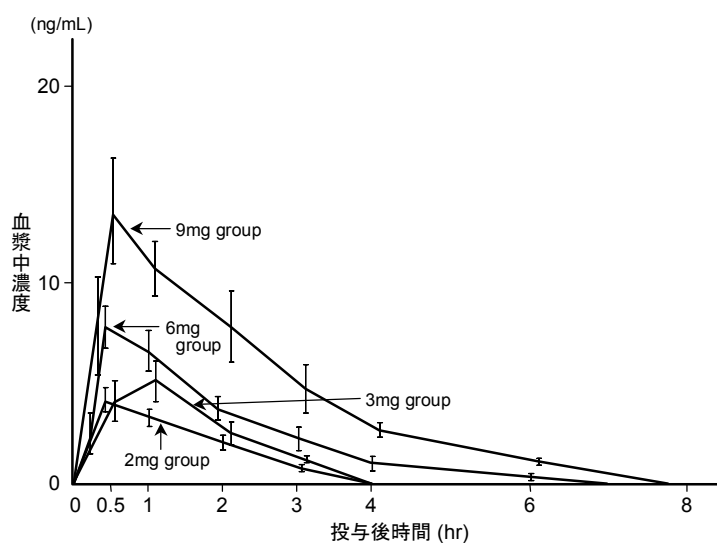
(1) 単回投与⁸⁾

健康成人男子にオキシブチニン塩酸塩2~9mg を単回経口投与した場合、速やかに吸収され、血漿中濃度は約0.7時間後に最高に達し、その半減期は約1時間であった。

表VII-1. オキシブチニン塩酸塩を単回経口投与したときの
血漿中薬物動態学的パラメータ (n=6)

用量 (mg/body)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
2	5.22±0.39	0.67±0.11	0.94±0.12	8.21±1.15
3	6.67±0.99	0.75±0.11	0.97±0.13	10.53±1.67
6	9.28±1.01	0.67±0.11	1.40±0.26	19.16±2.77
9	16.32±1.71	0.67±0.11	1.38±0.22	35.92±4.45

(平均値±標準偏差)

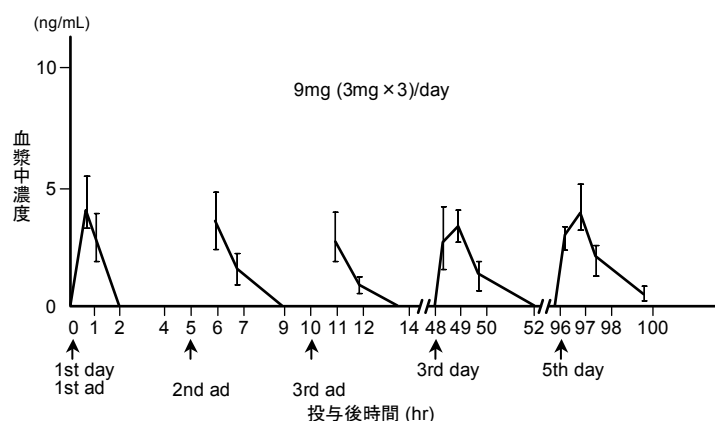


図VII-1. 健康成人男子に本剤2~9mg を単回経口投与した時の
オキシブチニンの血漿中濃度推移 (n=6, 平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 反復投与⁹⁾

健康成人男子にオキシブチニン塩酸塩2～6mg を1日3回5日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は0.5時間後に最高に達し、投与後4時間で血漿中から消失した。各投与量群とも投与2回目以降の血漿中オキシブチニンの濃度推移は、第1回投与後と類似していた。また、5日間の反復投与試験において蓄積を思わせる変化も認められなかった。



図VII-2. 健康成人に本剤1回3mg を1日3回5日間連続投与したときのオキシブチニンの血漿中濃度推移 (n=5)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率¹⁰⁾

アルブミン82～85%

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

経口投与後消化管の小腸以下の部位で速やかに吸収された（ラット）¹¹⁾。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

組織内放射濃度およびオートラジオグラフィーの検討では脳内への分布は少なく、血液脳関門は通過しにくいと推定される（ラット）¹¹⁾。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

胎盤を通過し、胎児の組織中に分布が認められるが、その濃度は母動物の血中濃度の数分の1である（ラット）¹¹⁾。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

乳汁中への移行が認められた。乳汁中のオキシブチニン濃度は投与後経時的に増加したが、投与24時間後でも血中濃度を越えなかった（ラット）¹¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

1. 単回投与¹¹⁾

雄ラットに標識オキシブチニン $23.4\mu\text{Ci}/\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与し、臓器、組織中の放射能濃度を測定した。雌については肝臓及び生殖器について測定した。雄ラットで特に高濃度を示したのは消化器系、肝臓及び腎臓で、雌の肝臓も高濃度であった。低濃度を示したのは中枢神経系、脂肪、筋肉、骨及び睪丸、雌の卵巣及び子宮であった。

2. 反復投与¹¹⁾

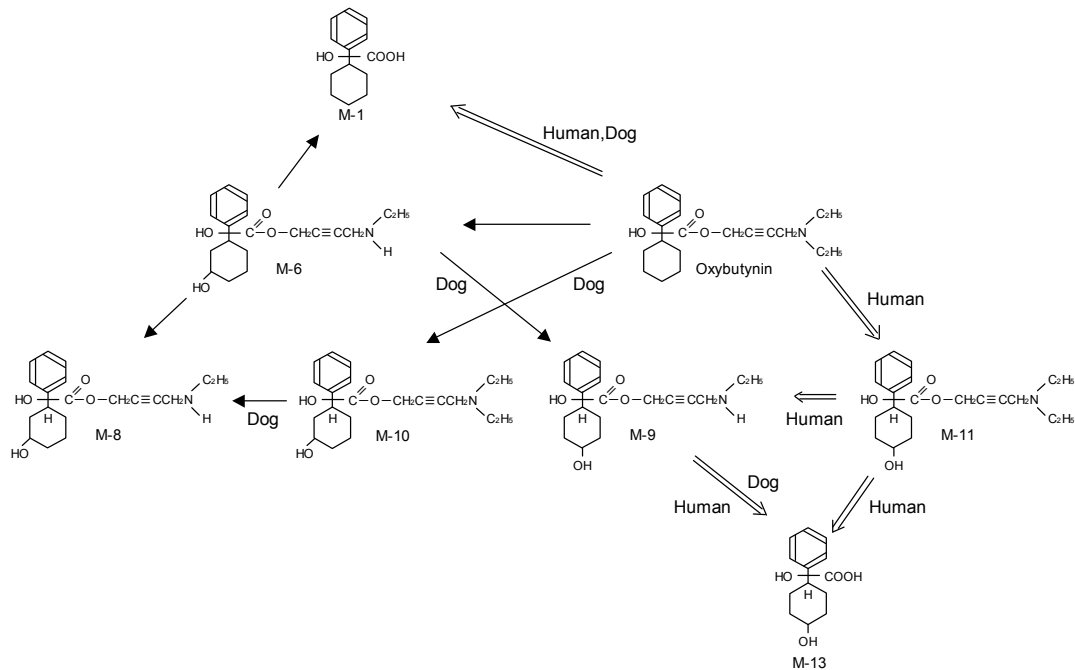
雄ラットの標識オキシブチニン $23.4\mu\text{Ci}/\text{mg}/\text{kg}$ 1日1回7日間連続経口投与し、単回投与時と同様に放射能を測定した結果、高濃度を示したのは肝臓、腸及び腎臓で、中枢神経系は低濃度であった。また、単回投与の結果と同様、蓄積を示した臓器はみられなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹²⁾

健康成人男子にオキシブチニン塩酸塩6mg を経口投与した場合、尿中代謝物としてシクロヘキサン環の水酸化、エステル加水分解、脱エチル反応による代謝物が数種同定されている。



⇒主代謝経路と思われるもの。

(未抱合体および抱合体)

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種^{13,14)}

主に CYP3A サブファミリー (CYP3A4、CYP3A5等)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率¹⁵⁾

M-6はオキシブチニンと同程度の活性。

M-1の活性は殆ど無い。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位

尿、糞

(2) 排泄率

1. 単回投与¹²⁾

健康成人男子にオキシブチニン塩酸塩3mg 及び9mg を投与した結果、投与後短時間の内に排泄され（ピークは0～4時間）、48時間後に投与量の8.2%及び22.2%が尿中に排泄された。

2. 反復投与¹²⁾

健康成人男子にオキシブチニン塩酸塩3mg を1日3回5日間反復投与した結果、最終投与後62時間迄に総投与量の27.4%が尿中に排泄された。

<参考>

ラットに¹⁴C-標識オキシブチニン塩酸塩を経口投与した場合、投与後24時間以内に雄では投与量の約17%が尿に、約72%が糞に排泄され、雌では尿に約22%糞に約30%が排泄された。また、投与後48時間以内に投与量の約68%が胆汁中に排泄された。

イヌでは経口投与後48時間以内に尿中に56%、糞中に39%排泄された¹¹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

【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. 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. 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、症状を悪化させるおそれがある。〕
6. 授乳婦（「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由

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、排尿障害を来していない場合でも、抗コリン剤の投与により排尿障害を起こすおそれがある。〕
- (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) 重篤な肝又は腎疾患のある患者
- (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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

視調節障害、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口渇、便秘、排尿困難、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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) 重大な副作用と初期症状

(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。
（自発報告によるため、頻度不明）
- 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。

<初期症状>

血小板減少：手足に赤い点（点状出血）、赤いあざ（紫斑）、出血しやすい（歯ぐきの出血・鼻血など）、悪寒、発熱など

麻痺性イレウス：急におなかがはるような感じ、頑固な便秘、腹痛、腹部膨満感、悪心・吐き気、腹痛、嘔吐など

尿閉：下腹部の疼痛、排尿できない苦痛および不安などによる頻脈や血圧上昇など

2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神神経系		めまい、眠気、頭痛	しびれ、振戦等	認知機能障害、抑うつ
循環器				頻脈
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	嚥下障害
過敏症		発疹等		血管浮腫、蕁麻疹
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、皮膚乾燥、嗝声等	眼乾燥、潮紅

注) 市販後の国内報告あるいは海外で認められた副作用のため頻度不明

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－１．承認時及び使用成績調査の集計結果

		承認時までの 調査累計	使用成績調査の累計 (1988年3月29日～ 1994年3月28日)	合計
調査対象症例数		1,098	4,261	5,359
副作用発現例数		311	432	743
副作用発現件数		428	502	930
副作用発現率 (%)		28.32	10.14	13.86

副作用症状		発現件数 (%)		合計
		承認時までの 調査累計	使用成績調査の累計 (1988年3月29日～ 1994年3月28日)	
精神 神経 系	嘔声	1(0.09)		1(0.02)
	手指振戦	0	1(0.02)	1(0.02)
	頭痛	2(0.18)	2(0.05)	4(0.07)
	頭重(感)	1(0.09)	1(0.02)	2(0.04)
	頭部不快感	1(0.09)		1(0.02)
	知覚減退	5(0.46)		5(0.09)
	四肢疼痛	0	1(0.02)	1(0.02)
	めまい	12(1.09)	2(0.05)	14(0.26)
	流涙	0	1(0.02)	1(0.02)
	眠気	4(0.36)	4(0.09)	8(0.15)
	不眠(症)	1(0.09)	1(0.02)	2(0.04)
	消化 器 系	嚥下障害	0	1(0.02)
嘔気(悪心)		10(0.92)	5(0.12)	15(0.28)
嘔吐		3(0.27)		3(0.06)
ゲップ		1(0.09)		1(0.02)
しゃっくり		1(0.09)		1(0.02)
口角炎		0	1(0.02)	1(0.02)
口唇のあれ		0	1(0.02)	1(0.02)
口内炎		1(0.09)	1(0.02)	2(0.04)
口腔内粘膜付着		1(0.09)		1(0.02)
口内疼痛		0	1(0.02)	1(0.02)
口内のあれ		0	1(0.02)	1(0.02)
舌炎		0	1(0.02)	1(0.02)
舌荒れ		1(0.09)	1(0.02)	2(0.04)
舌苔		0	1(0.02)	1(0.02)
口渇(口渇感)		216(19.67)	265(6.22)	481(8.97)
胸のつかえ		1(0.09)		1(0.02)
胸やけ		9(0.82)	1(0.02)	10(0.19)
胃もたれ感		0	1(0.02)	1(0.02)
胃悪い		1(0.09)		1(0.02)
食欲不振		9(0.82)	4(0.09)	13(0.24)
腹痛		4(0.36)	5(0.12)	9(0.17)
胃腸障害		13(1.18)	9(0.21)	22(0.41)
胃不快感		8(0.73)	6(0.14)	14(0.26)
胃痛		2(0.18)	3(0.07)	5(0.09)
下腹部痛	1(0.09)	1(0.02)	2(0.04)	
便秘	17(1.55)	28(0.66)	45(0.84)	
下痢	17(1.55)	4(0.09)	21(0.39)	
軟便	3(0.27)	1(0.02)	4(0.07)	
腹部膨満	5(0.46)	2(0.05)	7(0.13)	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．承認時及び使用成績調査の集計結果（つづき）

副作用症状		発現件数 (%)		合計
		承認時までの調査累計	使用成績調査の累計 (1988年3月29日～ 1999年3月28日)	
過敏症	痒痒（症）	3(0.27)		3(0.06)
	発疹	4(0.36)	1(0.02)	5(0.09)
	皮疹	0	1(0.02)	1(0.02)
	薬疹	2(0.18)		2(0.04)
泌尿器系	血尿	0	1(0.02)	1(0.02)
	尿失禁	0	1(0.02)	1(0.02)
	尿閉	4(0.36)	11(0.26)	15(0.28)
	排尿困難	23(2.09)	78(1.83)	101(1.88)
	排尿障害	0	5(0.12)	5(0.09)
	残尿	1(0.09)	12(0.28)	13(0.24)
	残尿感	3(0.27)	3(0.07)	6(0.11)
	頻尿	1(0.09)	3(0.07)	4(0.07)
	排尿痛	0	1(0.02)	1(0.02)
	BUN 上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
肝臓胆管系	肝機能障害	0	1(0.02)	1(0.02)
	AST (GOT) 上昇	3(0.27)	2(0.05)	5(0.09)
	ALT (GPT) 上昇	4(0.36)	4(0.09)	8(0.15)
	AL-P 上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
血液	白血球減少（症）	0	1(0.02)	1(0.02)
	血小板減少（症）	1(0.09)		1(0.02)
その他の	眼瞼結膜充血	1(0.09)		1(0.02)
	目のかすみ	1(0.09)	1(0.02)	2(0.04)
	耳鳴	1(0.09)		1(0.02)
	味覚喪失	0	1(0.02)	1(0.02)
	にがみ	2(0.18)	3(0.07)	5(0.09)
	味覚異常	0	1(0.02)	1(0.02)
	味覚変化	1(0.09)		1(0.02)
	動悸	0	2(0.05)	2(0.04)
	心房細動（発作性）	0	1(0.02)	1(0.02)
	静脈瘤	1(0.09)		1(0.02)
	息苦しい	0	1(0.02)	1(0.02)
	胸苦しい	1(0.09)	1(0.02)	2(0.04)
	圧迫感（胸部）	0	1(0.02)	1(0.02)
	咽喉頭疼痛	1(0.09)		1(0.02)
	月経異常	0	1(0.02)	1(0.02)
	顔面浮腫	1(0.09)	1(0.02)	2(0.04)
	眼瞼浮腫	0	1(0.02)	1(0.02)
	浮腫	2(0.18)		2(0.04)
	腫脹（手足の）	1(0.09)		1(0.02)
	手指腫脹感	2(0.18)		2(0.04)
発熱	2(0.18)		2(0.04)	
易疲労感	1(0.09)		1(0.02)	
倦怠（感） [全身]	4(0.36)	1(0.02)	5(0.09)	
脱力（感）	1(0.09)		1(0.02)	
顔面潮紅	1(0.09)		1(0.02)	
熱感	1(0.09)	1(0.02)	2(0.04)	
のぼせ（感）	1(0.09)		1(0.02)	
乾皮症様皮膚	1(0.09)		1(0.02)	
発汗減少	1(0.09)	1(0.01)	2(0.04)	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表Ⅷ－２．年齢別の副作用の発現状況

1日投与量	年 齢	調査症例数	副作用発現例数	副作用発現率
3mg	60歳未満	17	2	11.8%
	60歳以上	45	2	4.4%
6mg	60歳未満	107	29	27.1%
	60歳以上	171	24	14.1%
9mg	60歳未満	257	85	33.1%
	60歳以上	326	109	33.4%
12mg	60歳未満	44	21	47.7%
	60歳以上	57	21	36.8%
その他の用量 及び用量変更	60歳未満	33	13	39.4%
	60歳以上	41	5	12.2%
合 計	60歳未満	458	150	32.8%
	60歳以上	640	161	25.2%

(承認時)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

その他の副作用

過敏症（0.1～5%未満）：発疹等

9. 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。

10. 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。

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

Ditropan（イギリス）の添付文書には次のように記載されている。

本剤の過量投与による症状は中枢神経系障害（情動不安及び興奮から精神病的行動まで）の増強から、循環異常（潮紅、血圧低下、循環不全等）、呼吸不全、麻痺そして、昏睡へ及ぶ。対応策は、（1）速やかな胃洗浄、及び（2）フィゾスチグミン1.0～2.0mgの緩徐な静注、必要に応じて総量5mgまでくり返し静注。発熱に対しては対症的に微温のスポンジで拭う。あるいはアイスパックを用いて対処する。著しい情動不安や興奮においてはジアゼパム10mgの静注が可能、頻拍はプロプラノロール静注による治療が可能であり、尿閉はカテーテル法による管理が可能である。クラレー様作用が呼吸筋麻痺に進行した場合には機械呼吸が必要となるだろう。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

局所麻酔作用として角膜表面麻酔作用、浸潤麻酔作用がみられたが、腎機能に対しては尿生成に殆ど影響を及ぼさず、その他に特記すべきものはみられなかった。中枢神経系では自発運動及び闘争行動の軽度な抑制、ペントバルビタール睡眠時間のわずかな延長、条件回避反応の抑制傾向、抗トレモリン作用、脳波の抑制が軽度に認められた^{16,17)}。

呼吸循環系の作用として、血圧降下、心機能抑制、血管拡張、呼吸数の軽度増加が認められた¹⁸⁾。

自律神経系への作用として散瞳、唾液分泌抑制、腸管輸送能の抑制がみられ、自律神経作動薬の血圧反応に対しては、コリン作動薬の反応を抑制し、アドレナリン作動薬の反応を増大した^{18,19)}。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験²⁰⁾

表Ⅹ-1. LD₅₀値 (mg/kg)

動物種 投与経路	ddy 系マウス		Wistar 系ラット	
	雄	雌	雄	雌
p.o.	1200	1200	520	460
s.c.	2250	2225	770	740
i.p.	225	280	223	223
i.v.	83	77	69	61

中毒症状及び死因：

自発運動亢進、眼球突出、瞳孔散大、痙攣が認められた。死亡例の大部分は呼吸麻痺により早期に死亡した。

(2) 反復投与毒性試験

1. ラットにおける15週毒性試験²¹⁾

ラットに5、20、80、200mg/kg/日を15週間経口投与した。20mg/kg/日以上で投与期間中散瞳、自発運動の亢進、80mg/kg/日以上で摂水量増加、食餌効率の低下、軟便がみられ、200mg/kg 雄では体重増加抑制が示されたが、散瞳及び摂水量の増加は本薬の主作用に起因するものと考えられた。20mg/kg/日以上では、血液及び生化学的検査で幾つかの項目に変化がみられた。5週間の休薬後は200mg/kg/日雌で ALT (GPT)、Al-P の低下がみられた。他は対照群と差がなかった。

これらの変化に重篤なものはなく、剖検所見、病理組織学的検査でも対照群と差は殆ど認められなかった。無毒性量は全項目について殆ど変化がみられなかった5mg/kg/日と推察された。

2. ラットにおける6ヵ月慢性毒性試験^{*1)}

20、80、160mg/kg/日投与により全例に散瞳、興奮状態がみられた。160mg/kg/日では雌雄とも体重増加抑制、雄に2例の死亡がみられ血液・生化学的検査では雄に好中球の増加、リンパ球の減少、ビリルビンの上昇が、雌に GPT の上昇がみられた。その他の検査項目に関しては全て対照群との差は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

3. ラットにおける2年間の慢性毒性試験*2)

20、80、160mg/kg/日の経口投与により、投与全群に用量依存的な散瞳、80mg/kg 以上で雌雄とも緊張、自発運動亢進、流涎、体重増加抑制が見られた。

尿検査では80mg/kg 以上で投与末期に尿沈渣異常が見られ、血液生化学的検査では160mg/kg 雌雄で Al-P 値の上昇と投与末期に尿素窒素の軽度上昇が見られた。その他の検査並びに肉眼的・組織学的検査、器官重量並びに腫瘍発生に関しては対照群と差は認められなかった。

4. イヌにおける1年間の慢性毒性試験*3)

2、4、8mg/kg の1日2回投与により全例に口腔粘膜の乾燥、用量依存的な散瞳がみられた。4mg/kg 以上では鼻の乾燥、8mg/kg では眼と鼻より膿性分泌、瘦衰、自発運動亢進、脱水症状が示されたが死亡例はなかった。

血液生化学的検査では8mg/kg の全検査時で、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下が見られた。また、その他の各検査に関して、全て対照群との差は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1. ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験*4)

3、15、75mg/kg/日の経口投与により投与期間中雌雄の親動物とも15mg/kg/日以上で唾液分泌亢進、散瞳、75mg/kg/日で摂餌量、摂水量の増加、同群雄で体重増加抑制と3例の死亡がみられた。交尾能、妊娠率及び剖検所見では異常はみられていない。

胎児に対しては75mg/kg 群で過剰肋骨の発生の軽度増加が見られた以外は対照群と差がなく、無毒性量は親動物では3mg/kg/日、胎児に対しては15mg/kg/日と推察された。

2. ラットにおける器官形成期投与試験*5,6)

4、20、100mg/kg/日を妊娠7～17日目まで母動物に経口投与した。20mg/kg/日以上で唾液分泌亢進、散瞳、摂餌量低下、体重増加抑制、100mg/kg で鎮静状態、摂水量増加、妊娠期間の延長及び難産が4例みられた。

胎児に対しては100mg/kg/日で心室中隔欠損が別々の腹より3例みられたが、再試験の結果、心室中隔欠損発生頻度の軽度の増加はバックグラウンドデータとほぼ同等であり偶発的なものと考えられた。

出生児 (F1) に対しては、100mg/kg/日投与で耳介展開並びに飛び上がり反応の遅延と死亡率の上昇がみられた以外は異常はみられていない。

これらの結果より無毒性量は母動物に対しては4mg/kg/日、胎児及び F1に対しては20mg/kg/日と推察された。

3. ウサギにおける器官形成期投与試験*7)

3、20、48mg/kg/日を妊娠6日～18日目まで母動物に経口投与した。

12mg/kg/日以上で散瞳、嗜眠、48mg/kg/日で便秘、摂餌量低下、軽度の体重増加抑制がみられたが投与終了後に回復が見られている。胎児に対しては48mg/kg/日で平均体重が低い傾向であった。

その他の検査項目には異常がみられず、無毒性量は母動物に対しては3mg/kg/日、胎児に対しては48mg/kg/日と推察された。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

4. ラットにおける周産期及び授乳期投与試験*8)

4、20、50mg/kg を妊娠17日目から分娩21日目まで経口投与した。母動物に対しては20mg/kg/日以上で唾液分泌、散瞳、体重増加抑制、出産後に摂水量の軽度減少がみられた。妊娠率、妊娠期間、分娩等には影響がなかった。

出生児（F1）に対しては、50mg/kg/日以上で体重増加の軽度抑制、生後4日後の死亡率が軽度上昇、耳介展開、飛び上がり反応並びに開眼の遅延傾向、同群雄で体重増加の軽度抑制と Hole board 試験にて運動性とリアリングの低下が6週齢時でみられたが9週齢時で回復が認められている。

これらの結果より無毒性量は、母動物に対してはほとんど異常のみられなかった4mg/kg/日、F1に対しては20mg/kg/日と推察された。

(4) その他の特殊毒性

抗原性：モルモット、ウサギ、マウスの試験で抗原性はほとんど認められなかった²²⁾。

依存性：ラットに2.5～40mg/kg 1日2回経口投与して検討したが、依存性は認められなかった²³⁾。

変異原性：Rec- Assay、Ames テスト、染色体異常試験及び小核試験を実施したが、Rec- Assay では500µg/disk 以上の用量で H17Rec+と M45Rec-の成育阻害に差が認められた。しかし Ames テストでは0.1～500µg/plate の範囲の用量で、小核試験では150～1200mg/kg のマウスの経口投与でいずれも対照群との差を認めなかった。染色体異常試験では染色体の構造異常の細胞の出現率は0.5～3.0%（直接法²⁴及び48時間）及び4.5%（代謝活性化法）でいずれも陰性であった。

以上の結果から変異原性はないものと考えられる^{24,*9)}。

毒性における動物差、性差、系統差：特になし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ポラキス錠1：

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

ポラキス錠2：

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

1000錠 (バラ)

1050錠 [21錠 (PTP) × 50]

ポラキス錠3：

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

1000錠 (バラ)

1050錠 [21錠 (PTP) × 50]

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：オリベート錠1・2・3、ポスチニン錠1mg・2mg・3mg、

ポラチール1mg錠・2mg錠・3mg錠、ファンデヒーデ錠2mg

ウルгент錠1mg・2mg・3mg、デライブ錠1mg・2mg・3mg、

オキシブチニン塩酸塩錠1mg・2mg・3mg「タイヨー」

同効薬：プロピペリン塩酸塩、酒石酸トルテロジン、コハク酸ソリフェナシン、

イミダフェナシン、ミラベグロン

X. 取扱い上の注意等に関する項目

7. 国際誕生年月日

1975年7月1日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：ポラキス錠1 1992年（平成 4年）3月10日

ポラキス錠2 1988年（昭和63年）3月29日

ポラキス錠3 1988年（昭和63年）3月29日

承認番号：ポラキス錠1 20400AMZ00551000

ポラキス錠2 16300AMZ00503000

ポラキス錠3 16300AMZ00504000

9. 薬価基準収載年月日

ポラキス錠1：1992年（平成 4年）5月29日

ポラキス錠2：1988年（昭和63年）5月27日

ポラキス錠3：1988年（昭和63年）5月27日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1998年（平成10年）3月12日

再審査結果：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

（効能又は効果、用法及び用量の変更はなかった）

12. 再審査期間

6年間：1988年（昭和63年）3月29日～1994年（平成6年）3月28日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ポラキス錠1：2590005F3025

ポラキス錠2：2590005F1022

ポラキス錠3：2590005F2029

15. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 小柳知彦 他：西日本泌尿器科 **48**(3) : 1051-1072, 1986 [PK_0001]
- 2) 園田孝夫 他：泌尿紀要 **35**(1) : 167-178, 1989 [PK_0002]
- 3) 渡辺 潔 他：応用薬理 **31**(5) : 995-1006, 1986 [PK_0003]
- 4) 黛 清 他：日薬理誌 **87**(5) : 557-571, 1986 [PK_0004]
- 5) 会田陽子 他：日薬理誌 **87**(6) : 629-639, 1986 [PK_0005]
- 6) 服部孝道 他：神経内科治療 **2**(4) : 335-343, 1985 [PK_0006]
- 7) 東間 紘 他：泌尿紀要 **32**(6) : 907-911, 1986 [PK_0008]
- 8) 岸本 孝 他：基礎と臨床 **20**(2) : 1343-1351, 1986 [PK_0009]
- 9) 岸本 孝 他：基礎と臨床 **20**(2) : 1353-1362, 1986 [PK_0010]
- 10) 篠崎 豊 他：医薬品研究 **17**(5) : 1063-1069, 1986 [PK_0011]
- 11) 秋本義雄 他：医薬品研究 **15**(4) : 519-535, 1984 [PK_0012]
- 12) 篠崎 豊 他：薬物動態 **1**(4) : 341-352, 1986 [PK_0013]
- 13) Lukkari E., et al : Pharmacol. Toxicol. **82**(4) : 161-166, 1998 [PK_0014]
- 14) Yaïch M., et al. : Pharmacogenetics **8**(5) : 449-451, 1998 [PK_0015]
- 15) 公開特許公報, 昭和62年 第267224号 [PK_0016]
- 16) 上野光一 他：応用薬理 **27**(5) : 931-940, 1984 [PK_0017]
- 17) 亀山 勉 他：応用薬理 **29**(3) : 315-325, 1985 [PK_0018]
- 18) 三澤美和 他：日薬理誌 **84**(4) : 395-406, 1984 [PK_0019]
- 19) 黛 清 他：応用薬理 **31**(1) : 223-232, 1986 [PK_0020]
- 20) 伊藤隆太 他：基礎と臨床 **18**(9) : 4373-4382, 1984 [PK_0021]
- 21) 梶原三郎 他：基礎と臨床 **19**(1) : 449-467, 1985 [PK_0022]
- 22) 会田陽子 他：医薬品研究 **16**(3) : 429-439, 1985 [PK_0023]
- 23) Algate D. A., et al. : Arzneim. Forsch **35**(II) : 1577-1579, 1985 [PK_0024]
- 24) 岩田寿雄 他：薬理と治療 **13** (11) : 6637-6643, 1985 [PK_0025]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

オキシブチニン塩酸塩は、アメリカをはじめ世界20カ国において発売されており、主な発売国は以下のとおりである。

表XII-1

国名	販売名	発売年	剤型	含量
アメリカ	Ditropan XL	1998	徐放剤	5mg、10mg、15mg
	Oxytrol	2003	経皮吸収型製剤	36mg/39cm ²
カナダ	Albert oxybutyuin	1996	錠剤	5mg
イギリス	Ditropan	1991	錠剤	5mg
ドイツ	Dridase	1987	錠剤	5mg
フランス	Ditropan	1984	錠剤	5mg
イタリア	Ditropan	1984	錠剤	5mg
オーストリア	Ditropan	1989	錠剤	5mg
オランダ	Dridase	1986	錠剤	5mg
韓国	Ditropan	1986	錠剤	3mg
	Ditropan	1986	シロップ	1mg/mL
香港	Ditropan	1985	錠剤	5mg
シンガポール	Ditropan	1989	錠剤	5mg
	Ditropan	1989	シロップ	1mg/mL
オーストラリア	Ditropan	1994	錠剤	5mg
ニュージーランド	Ditropan	1982	錠剤	5mg

(2006年2月現在)

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

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）

【用法及び用量】

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。

ⅩⅢ. 備 考

その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- *1) Berte F., et al. : 薬理－毒性試験－ダイトロパン, 1980年
- *2) Wazeter F. X., et al. : ラットによる2年間経口投与による毒性試験, 1973年
- *3) Wazeter F. X., et al. : イヌにおける1年間の毒性試験, 1972年
- *4) Edwards J. A., et al. : Oxybutynin Chloride のラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験, 1984年
- *5) Edwards J. A., et al. : Oxybutynin Chloride のラットにおける器官形成期投与試験, 1984年
- *6) James P., et al. : 塩酸オキシブチニンによるラットの心室中隔欠損, 1987年
- *7) Edwards J. A., et al. : Oxybutynin Chloride のウサギにおける器官形成期投与試験, 1983年
- *8) Edwards J. A., et al. : Oxybutynin Chloride のラットにおける周産期及び授乳期投与試験, 1983年
- *9) 山本武人 他 : Oxybutynin hydrochloride の in vitro 染色体異常試験, 1987年

