

日本標準商品分類番号	87259
承認番号	22500AMX00881000
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年6月

## 経皮吸収型 過活動膀胱治療剤

# ネオキシテープ 73.5mg NEOXY<sup>®</sup> 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)

- 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。]
- 閉塞隅角線内障の患者[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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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)

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。

- 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)

- 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。]
- 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。]
- うつ血性心不全の患者[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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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

- 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。
- 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。

### 【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	香料(フェニルエチルアルコール)、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)	
大きさ	59.9mm × 59.9mm
面積	35cm <sup>2</sup>
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〉

- 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1,169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%）、適用部位うっかり感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

頻度 種類	5%以上	0.1%以上5%未満	頻度不明
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、適用部位うっかり感、適用部位湿疹、発汗障害	
循環器		心室性期外収縮	
過敏症 <sup>注)</sup>		荨麻疹、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	

頻度 種類	5%以上	0.1%以上5%未満	頻度不明
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	浮腫

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.妊娠、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、妊娠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ジン投与等、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

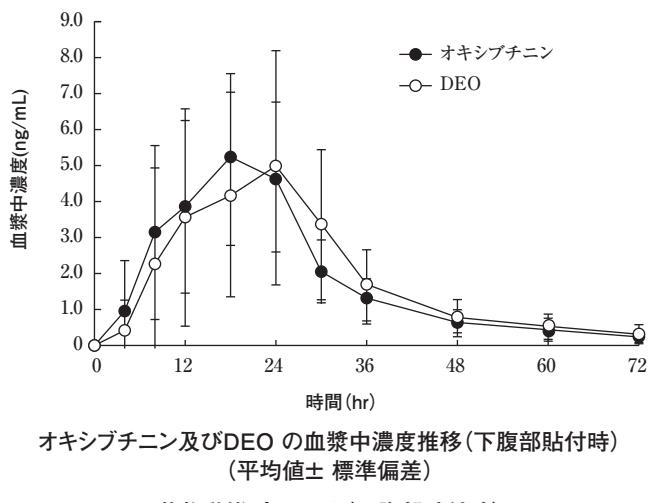
- (1)本剤を小児の手の届かない場所に保管すること。
- (2)高温を避けて保管すること。
- (3)貼付24時間後も本剤の成分が残っているので、使用済みの製剤は接着面を内側にして折りたたみ、小児の手及び目の届かない所に安全に廃棄すること。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与(健康成人)<sup>1)</sup>

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<sub>max</sub>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 <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub> 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<sub>0-t</sub>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)<sup>2)</sup>

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<sub>0-23.5</sub>及びC<sub>max</sub>)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 <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-23.5</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub> の最頻値

#### (3) 反復投与(過活動膀胱患者)<sup>3)</sup>

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ると考えられた。

### 2. 分布

#### (1) 組織分布(参考: ラット)<sup>4,5)</sup>

SD系雄性ラットの背部皮膚に[<sup>14</sup>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)<sup>6)</sup>

妊娠ラットに[<sup>14</sup>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<sup>7)</sup>

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)<sup>8,9)</sup>

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、ヒト肝ミクロソ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<sup>2)</sup>

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<sup>10)</sup>

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<sup>3)</sup>

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<sup>11)</sup>

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)ムスカリ受容体に対する親和性(in vitro)<sup>12)</sup>

ヒトムスカリ受容体(M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>及びM<sub>5</sub>)を用いた結合実験において、オキシブチニンは[<sup>3</sup>H]N-メチルスコポラミン結合を競合的に阻害し、ムスカリM<sub>3</sub>及びM<sub>4</sub>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)<sup>13-16)</sup>

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

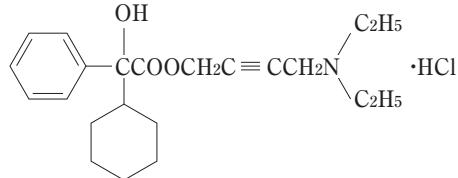
ムスカリ受容体を遮断することにより排尿筋過活動の改善効果を示すと考えられる。

## 【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(±)-*a*-cyclohexyl-*a*-phenylglycolate hydrochloride

構造式:



分子式:C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>·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°C

## 【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】

- 久光製薬社内資料(第II相貼付部位検討試験)
- 久光製薬社内資料(第I相反復投与試験)
- 久光製薬社内資料(第III相長期投与試験)
- 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)
- 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)
- 秋本義雄他:医薬品研究, 15, 519-535, 1984
- Mizushima, H., et al.: Xenobiotica, 37, 59-73, 2007
- Lukkari, E., et al.: Pharmacology & Toxicology, 82, 161-166, 1998
- Yaich, M., et al.: Pharmacogenetics, 8, 449-451, 1998
- 久光製薬社内資料(第III相比較試験)
- 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)
- Maruyama, S., et al.: J. Urol., 175, 365-369, 2006
- Uchida, M., et al.: J. Pharmacol. Sci., 94, 122-128, 2004
- Mizushima, H., et al.: Biol. Pharm. Bull., 30, 955-962, 2007
- Smith, E.R., et al.: Arzneimittelforschung, 48, 1012-1018, 1998
- 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二丁目4番1号

フリーダイヤル 0120-381332

FAX.(03)5293-1723

受付時間／9:00~17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

7J217A