2024 年 12 月改訂（第 19 版）

日本標準商品分類番号
87259

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

過活動膀胱治療剤

イミダフェナシン錠・イミダフェナシン口腔内崩壊錠

ウリトス®錠0.1mg
ウリトス®OD錠0.1mg
URITOS® Tablets 0.1mg, OD Tablets 0.1mg

剤形	ウリトス®錠 0.1mg：フィルムコーティング錠 ウリトス®OD 錠 0.1mg：素錠（口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中 イミダフェナシン 0.1mg
一般名	和名：イミダフェナシン（ＪＡＮ） 洋名：Imidafenacin（ＪＡＮ）、imidafenacin（ＩＮＮ）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table><tr><td></td><td>ウリトス®錠 0.1mg</td><td>ウリトス®OD 錠 0.1mg</td></tr><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>2007 年 4 月 18 日</td><td>2010 年 11 月 9 日</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日</td><td>2007 年 6 月 8 日</td><td>2011 年 3 月 18 日</td></tr><tr><td>販売開始年月日</td><td>2007 年 6 月 11 日</td><td>2011 年 4 月 5 日</td></tr></table>
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社　くすり情報センター TEL　0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

本ＩＦは 2024 年 5 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(01)14987060006414

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「ＸⅡ．参考資料」、「ＸⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

略　語　集

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0 から無限時間までの濃度曲線下面積
B.A.	バイオアベイラビリティ
BSP	スルフォブロモフタレイン（ブロモサルファレン：肝機能試験）
CL/F	経口クリアランス
C_{max}	最高薬物濃度
CMG	膀胱内圧測定
CYP	チトクローム P450
GSI	真性腹圧性尿失禁
γ-GPT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
has	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50%抑制濃度
ID_{30}	30%抑制用量
ID_{50}	50%抑制用量
Kb	結合定数
Kel	消失速度定数
Ki	阻害定数
M1	ムスカリン受容体サブタイプ 1
M2	ムスカリン受容体サブタイプ 2
M3	ムスカリン受容体サブタイプ 3
MedDRA/J	ICH 国際医療用語集日本語版
OD	口腔内崩壊錠
PPK	母集団薬物動態
PSP	フェノールスルフォフタレイン（腎機能試験）
PTP	press through pack
QOL	生活の質
QT	QRS 群の開始から T 波終了までの時間
QTc	心拍数 RR 間隔による QT 間隔補正値
RH	相対湿度
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高薬物動態濃度到達時間
UGT	グルクロン酸転移酵素
V/F	分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

１． 開発の経緯

ウリトス®錠 0.1mg（一般名：イミダフェナシン）は、杏林製薬株式会社と小野薬品工業株式会社が共同開発した、M3 及び M1 両受容体に対する選択性が高く、かつ膀胱選択性の高い新規抗コリン剤である。
過活動膀胱の原因となる膀胱平滑筋の収縮は、主にムスカリン受容体を介して調節されている。そのため、過活動膀胱の治療には抗コリン剤が有用とされているが、同時に薬理作用に随伴する口渇・口内乾燥等の副作用も問題となっている。そこで副作用軽減を目指し抗コリン剤とムスカリン受容体サブタイプの研究を行ってきた。
本剤は 1993 年に創製され、非臨床試験において膀胱平滑筋収縮に対する拮抗作用、膀胱への選択性、排尿機能に対する作用が確認された。1997 年より臨床試験を開始し、過活動膀胱症状に対して優れた有効性及び安全性が確認され、2007 年 4 月に「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」の効能・効果、「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。」の用法・用量で製造承認を得た。
その後、本剤の通常量（0.2mg/日）投与で安全性に問題がなく、十分な有効性が得られない患者を対象として、通常量の 2 倍の用量である 0.4mg/日への増量後の安全性及び有効性の確認を主な目的とした国内第Ⅲ相増量長期投与試験を実施し、2009 年 12 月に「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。」との用法・用量の追加承認を得た。
更に、2010 年 11 月に水なしでも服用可能なウリトス®OD 錠 0.1mg（口腔内崩壊錠）の製造販売承認を得た。
その後の製造販売後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、2016 年 12 月 15 日に再審査を終了した。

２． 製品の治療学的特性

1. 過活動膀胱患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験において、本剤 1 回 0.1mg 1 日 2 回の投与で 1 週間あたりの合計尿失禁回数の変化率は本剤群で-68.24%、プラセボ群で-49.50%であり、有意な改善が認められた（p<0.001；t 検定）。また、国内第Ⅲ相増量長期投与試験において、1 週間あたりの合計尿失禁回数、1 日あたりの平均排尿回数、1 日あたりの平均尿意切迫感回数の投与前値に対する変化において、投与 4 週間後に改善が認められ、その効果は 52 週間後まで減弱することなく維持された。
（「Ⅴ．3．(2)臨床効果」の項参照）

2. 唾液腺に比べ、膀胱に選択的な作用を示す。（ラット）
（「Ⅵ．2．(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

3. ムスカリン受容体サブタイプの M3 及び M1 受容体に対して選択的に作用し、膀胱平滑筋収縮抑制作用とアセチルコリン遊離抑制作用を示す。（*in vitro*）
（「Ⅵ．2．(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

4. 重大な副作用として急性緑内障（0.06%）、尿閉、肝機能障害、麻痺性イレウス、幻覚・せん妄、QT 延長、心室性頻拍があらわれることがある。主な副作用は、口渇・口内乾燥（33.1%）、便秘（5%以上）等であった。
（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

4. 効能又は効果
過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等の下部尿路における新生物等）があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。

5.2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。
5.3 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。

6. 用法及び用量
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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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 0.2mg1 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。
7.2 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。[9.3.1 参照]
7.3 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。[9.2.1 参照]

３. 製品の製剤学的特性

1. 水なしでも服用可能な OD 錠（口腔内崩壊錠）もある。
（「Ⅳ.1.(1)剤形の区別」の項参照）

４. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
ＲＭＰ	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2024 年 12 月 2 日時点）

５. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

６. ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１． 販売名

(1)和名
ウリトス®錠 0.1mg

ウリトス®OD 錠 0.1mg

(2)洋名
URITOS® Tablets 0.1mg

URITOS® OD Tablets 0.1mg

(3)名称の由来
URI　　　　　　　　TOS
↓　　　　　　　　　↓
Urinary frequency Stop　　から命名
頻尿　　　　　　　ストップ

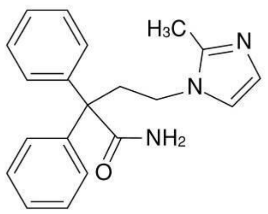
２． 一般名

(1)和名(命名法)
イミダフェナシン（ＪＡＮ）

(2)洋名(命名法)
Imidafenacin（ＪＡＮ）、imidafenacin（ＩＮＮ）

(3)ステム(stem)
ムスカリン受容体拮抗薬：-fenacin

３． 構造式又は示性式



４． 分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{21}N_3O$

分子量：319.40

５． 化学名(命名法)又は本質

4-(2-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2,2-diphenylbutanamide（ＩＵＰＡＣ）

６． 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：PSA-337、KRP-197（杏林製薬株式会社）
　　　　　ONO-8025　　　　（小野薬品工業株式会社）

Ⅲ．有効成分に関する項目

１． 物理化学的性質

(1)外観・性状
本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2)溶解性
本品は酢酸(100)に溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3)吸湿性
温度25℃、湿度32.8～93%RHに保存し、質量変化を調べた結果、各相対湿度において質量変化はほとんど認められず、イミダフェナシンには吸湿性がないと判断した。

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点
融点：192～196℃（日局 一般試験法 融点測定法第1法）

(5)酸塩基解離定数
pKa：7.45（イミダゾール環の解離に相当：中和滴定法）

(6)分配係数
1-オクタノールとpH緩衝液間の分配係数（25±2℃）

pH（McIlvaineの緩衝液使用）	分配係数	pH（Sörensenの緩衝液使用）	分配係数
2.19	8.18×10^{-3}	9.27	396
3.04	2.36×10^{-2}	10.07	420
4.03	6.64×10^{-2}	11.00	425
5.07	4.97×10^{-1}	12.22	423
6.08	4.47		
7.02	35.1		
8.07	240		

3回の測定値の平均

(7)その他の主な示性値
該当資料なし

２． 有効成分の各種条件下における安定性

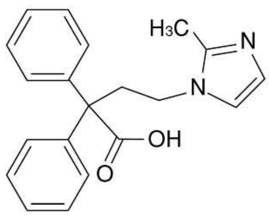
1)各種条件下における安定性試験

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25±2℃、60±5%RH 暗所	ポリエチレン袋（プラスチックタイで閉じる）＋エルテナー＋ファイバードラム	36箇月	規格内
加速試験		40±2℃、75±5%RH 暗所	ポリエチレン袋（プラスチックタイで閉じる）＋エルテナー＋ファイバードラム	6箇月	規格内
苛酷試験	温度	50±2℃、暗所	褐色ガラス瓶（密栓）	3箇月	規格内
		60±2℃、暗所			
	湿度	25±2℃、90±5%RH 暗所	褐色ガラス瓶（開栓）	3箇月	規格内
		60±2℃、90±5%RH 暗所			
	光	25±3℃、 光源：D65蛍光ランプ、 約1000 lx	透明のシャーレに入れポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー	120万lx・hr	規格内

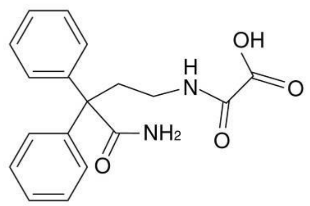
測定項目：性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル法、熱分析、粉末X線回析）、融点、純度試験（溶状、類縁物質）、水分、含量

2)強制分解による生成物

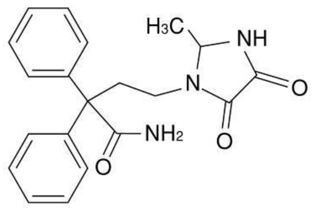
強制分解（PSA-402：溶液中での加水分解生成物、その他：過酸化水素添加による分解生成物）により、以下の構造式で示される化合物が認められた。



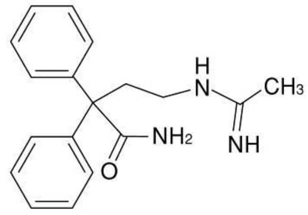
4-(2-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2,2-diphenylbutanoic acid (PSA－402)



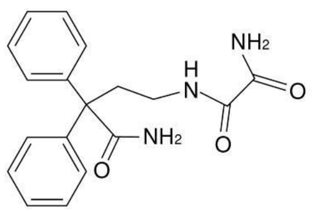
N-(3-Carbamoyl-3,3-diphenylpropyl) oxamic acid (M-5)



4-(2-Methyl-4,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2,2-diphenylbutanamide (M-2)



4-Acetimidoylamino-2,2-diphenylbutanamide (M-10)



N-(3-Carbamoyl-3,3-diphenylpropyl)oxamide (M-4)

３． 有効成分の確認試験法、定量法

1)確認試験法

日局　赤外吸収スペクトル測定法

本品につき、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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

2)定量法

日局　液体クロマトグラフィーにより定量する。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

充填剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：1-オクタンスルホン酸ナトリウム 1.08g を薄めたリン酸（1→1000）に溶かし、1000mL とする。
この液 700mL に液体クロマトグラフィー用アセトニトリル 300mL を加える。

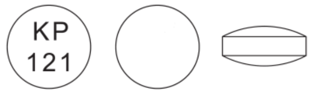
Ⅳ. 製剤に関する項目

1． 剤形

(1)剤形の区別

ウ リ ト ス®錠 0.1mg：フィルムコーティング錠
ウリトス®OD 錠 0.1mg：素錠（口腔内崩壊錠）

(2)製剤の外観及び性状

販売名	ウリトス®錠0.1mg	ウリトス®OD錠0.1mg
色　調	淡赤色～淡赤褐色又は淡赤紫色	白色
外　形	 表面　裏面　側面 直径：7.1mm、厚さ：3.5mm、質量：約140mg	 表面　裏面　側面 直径：7.6mm、厚さ：4.1mm、質量：約180mg

(3)識別コード

ウ リ ト ス®錠 0.1mg：ウリトス 0.1（薬物本体）、KP-197（包装）
ウリトス®OD 錠 0.1mg： KP-121

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2． 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ウリトス®錠0.1mg	ウリトス®OD錠0.1mg
有効成分	1錠中 イミダフェナシン0.1mg	
添加剤	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、クロスポビドン、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

該当しない

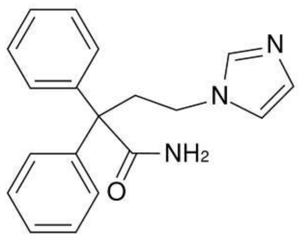
3． 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

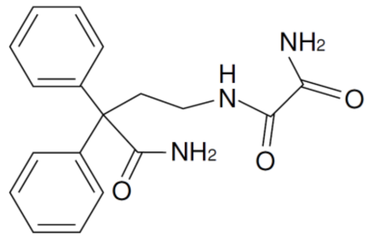
４． 力価

該当しない

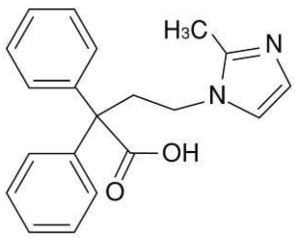
５． 混入する可能性のある夾雑物



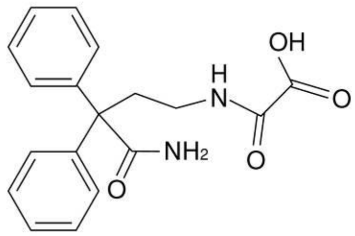
4-(1*H*-imidazol-1-yl)-2,2-diphenylbutanamide
(PSA-375)



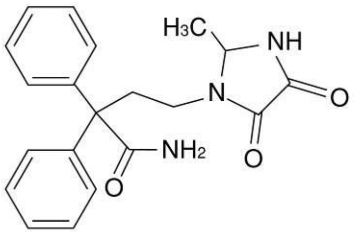
N-(3-Carbamoyl-3,3-diphenylpropyl)oxamide
(M-4)



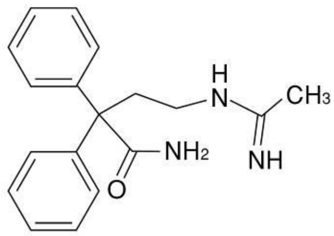
4-(2-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2,2-diphenylbutanoic acid (PSA-402)



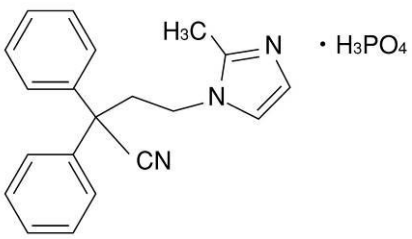
N-(3-Carbamoyl-3,3-diphenylpropyl) oxamic acid (M-5)



4-(2-Methyl-4,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-2,2-diphenylbutanamide (M-2)



4-Acetimidoylamino-2,2-diphenylbutanamide
(M-10)



1-(3-Cyano-3,3-diphenylpropyl)-2-methyl-1*H*-imidazolium phosphate

6．製剤の各種条件下における安定性

ウリトス®錠 0.1mg

<table>
<tr><th colspan="2">試　験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">長期保存試験</td><td rowspan="2">25±2℃、60±5%RH
暗所</td><td>PTP包装＋アルミラミネート袋包装、紙箱入り</td><td rowspan="2">36箇月</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>ポリ瓶</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">加速試験</td><td rowspan="2">40±2℃、75±5%RH
暗所</td><td>PTP包装＋アルミラミネート袋包装、紙箱入り</td><td rowspan="2">6箇月</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>ポリ瓶</td></tr>
<tr><td rowspan="7">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>50±2℃、暗所</td><td rowspan="2">PTP包装＋アルミラミネート袋包装、紙箱入り</td><td rowspan="2">3箇月</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>60±2℃、暗所</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>25±2℃、90±5%RH
暗所</td><td>無包装（シャーレ、蓋はなし）</td><td>3箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">光</td><td rowspan="3">25±3℃、
光源：D65蛍光ランプ、
約1000lx</td><td>無包装（シャーレ、ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆ったもの）</td><td rowspan="3">120万lx・hr</td><td rowspan="3">規格内</td></tr>
<tr><td>PTP包装</td></tr>
<tr><td>ポリ瓶</td></tr>
</table>

測定項目：性状（外観）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル法）、類縁物質、溶出試験、含量、水分*、硬度*、色度*
*安定性試験において、規格値を設定しなかった項目

［参考データ］

<table>
<tr><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td rowspan="2">40±2℃
75±5%RH
暗所</td><td>無包装
（シャーレ、蓋なし）</td><td>6箇月</td><td>類縁物質は増加傾向を認めたが、その他の項目も含め規格内。</td></tr>
<tr><td>PTP包装、紙箱入り
（内袋なし）</td><td>6箇月</td><td>類縁物質の増加を認め、6箇月で規格外。類縁物質の4箇月まで及びその他の項目は規格内。</td></tr>
</table>

測定項目：性状、溶出試験、定量、類縁物質

ウリトス®OD 錠 0.1mg

<table>
<tr><th colspan="2">試　験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25±2℃、60±5%RH
暗所</td><td>PTP包装＋アルミラミネート袋＋乾燥剤、紙箱入り</td><td>36箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40±2℃、75±5%RH
暗所</td><td>PTP包装＋アルミラミネート袋＋乾燥剤、紙箱入り</td><td>6箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="5">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>50±2℃、暗所</td><td rowspan="2">PTP包装＋アルミラミネート袋＋乾燥剤、紙箱入り</td><td rowspan="2">4週間</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>60±2℃、暗所</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>25±2℃、90±5%RH
暗所</td><td>無包装（シャーレ、蓋なし）</td><td>3箇月</td><td>規格内注1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">25±2℃、60±5%RH
光源：D65蛍光ランプ、約1000lx</td><td>無包装（シャーレ、ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆ったもの）</td><td rowspan="2">120万lx・hr</td><td>120万lx・hrで類縁物質の合計の増加が認められ、規格外注2)。類縁物質を除くその他の項目は規格内。</td></tr>
<tr><td>PTP包装</td><td>規格内</td></tr>
</table>

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、定量、崩壊性*、質量変化*、硬度*
*安定性試験において、規格値を設定しなかった項目

注1）規格値は設定していないが崩壊時間が増加し、硬度が低下した。
注2）60万lx・hrでは規格内。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

ウリトス®錠 0.1mg

［方法］日局 溶出試験法（パドル法）により試験を行う。
［条件］回転数：50 回転/分
　　　　試験液：水 900mL
［結果］本品の 20 分間の溶出率は 85%以上。

ウリトス®OD 錠 0.1mg

［方法］日局 溶出試験法（パドル法）により試験を行う。
［条件］回転数：50 回転/分
　　　　試験液：溶出試験第 2 液 900mL
［結果］本品の 15 分間の溶出率は 85%以上。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ウリトス®錠 0.1 mg

100 錠［10 錠（PTP）×10］
500 錠［10 錠（PTP）×50］

ウリトス®OD 錠 0.1 mg

100 錠［10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］
500 錠［10 錠（PTP）×50、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) PTP 包装

P　T　P：アルミ、ポリプロピレン
アルミパック：アルミ、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート
バ　ン　ド：ポリプロピレン

2) バラ包装

瓶 本 体 ：ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患（尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等の下部尿路における新生物等）があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。

［解説］

過活動膀胱診療ガイドラインには過活動膀胱とは「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴うものである。切迫性尿失禁は必須ではない。」と定義されている[参考文献1)]。過活動膀胱の診断を進める際には、類似の症状を有する疾患（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）を除外診断することが重要となる[参考文献2, 3)]。

本剤を過活動膀胱患者に投与する際には、問診や尿検査等により過活動膀胱と類似した症状を有する疾患の可能性を考慮しながら除外診断を行うこと。また、問診や尿検査等で除外すべき疾患が疑われた場合には、必要に応じて専門的検査の実施も考慮することも必要であるため設定した。

除外すべき主たる疾患・状態[参考文献3)]

1.膀胱の異常	膀胱癌、膀胱結石、間質性膀胱炎（膀胱痛症候群）
2.膀胱周囲の異常	子宮内膜症等
3.前立腺・尿道の異常	前立腺癌、尿道結石
4.尿路性器感染症	細菌性膀胱炎、前立腺炎、尿道炎
5.その他	尿閉、多尿、心因性頻尿

5.2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。

［解説］

過活動膀胱患者のうち、前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を合併する患者では、抗コリン剤投与により膀胱平滑筋（排尿筋）の収縮が抑制され、尿閉、排尿困難等の症状が悪化する可能性がある。このため、下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併する患者では、本剤の投与を考慮する前に、前立腺肥大症等の治療を優先すること[参考文献4)]が必要であるため設定した。

本剤の臨床試験（承認時、用法・用量追加承認時）において、副作用として尿閉1件（0.1%）、排尿困難16件（1.0%）、残尿（感）8件（0.5%）、残尿量（増加）19件（1.2%）が報告されている。

また、尿閉を有する患者には本剤の投与は禁忌である。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

5.3 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。

［解説］

過活動膀胱診療ガイドラインには過活動膀胱とは「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴うものである。切迫性尿失禁は必須ではない。」と定義されており、症状に基づいて診断される。このため、過活動膀胱の自覚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診断されず、本剤の投与対象とはならないため設定した。

３． 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
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。

［解説］

健康成人への単回投与試験において、食後投与では空腹時投与に比し C_{max} は 1.3 倍、$AUC_{0\text{-}12}$ は 1.2 倍であった。

（「Ⅶ. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

後期第Ⅱ相二重盲検用量反応試験 [1] において本剤 1 回 0.1mg、1 日 2 回投与が国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 [2] の用量として設定された。国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 [2] においてプラセボに対する優越性及びプロピベリン塩酸塩に対する非劣性が検証されたこと、また、国内第Ⅲ相長期投与試験 [3] において有効性及び安全性が確認されたことから、通常用量を 1 回 0.1mg、1 日 2 回と設定した。

健康成人への単回投与試験において、食後投与では空腹時投与に比し C_{max} は 1.3 倍、$AUC_{0\text{-}12}$ は 1.2 倍と食事の影響は大きくなかったことから、消化器への影響や服用の意識付けを考慮して食後投与とした。

さらに、国内第Ⅲ相増量長期投与試験 [4] において 0.4mg/日への増量後の安全性及び有効性が確認されたことから、効果不十分な場合は、1 回 0.2mg、1 日 0.4mg まで増量可能と設定した。

（「Ⅴ． 5． (3)用量反応探索試験」、「Ⅴ． 5． (4)検証的試験」及び「Ⅶ． 1． (4)食事・併用薬の影響」の項参照）

４． 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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0.2mg1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。

［解説］

国内第Ⅲ相増量長期投与試験 [4] では、過活動膀胱患者 435 例を対象として 0.2mg/日で 12 週間経口投与し、その後増量基準に従い安全性に問題がなく、十分な有効性が得られない患者 182 例を対象として、0.4mg/日に増量し 52 週間経口投与した。

このため、0.4mg/日で投与を開始した使用経験はなく、有効性及び安全性が確立していないことから設定した。

（「Ⅴ． 5． (4) 2)②国内第Ⅲ相増量長期投与試験」の項参照）

7.2 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。［9.3.1参照］

［解説］

本剤は主として肝で代謝されることから、肝障害のある患者では本剤の血中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなる可能性が考えられる。

国内第Ⅲ相増量長期投与試験 [4] において、中等度以上の肝障害のある患者では増量経験がなく、0.4mg/日投与での安全性は確立されていないことから設定した。

（「Ⅷ． 6． (3)肝機能障害患者」の項参照）

7.3 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。［9.2.1参照］

［解説］

海外での臨床試験において、本剤の尿中への排泄率は 65.6%となっており、腎障害のある患者では腎排泄が遅延するおそれがある。

国内第Ⅲ相増量長期投与試験 [4] において、重度の腎障害のある患者では増量経験がなく、0.4mg/日投与での安全性は確立されていないことから設定した。

（「Ⅷ． 6． (2)腎機能障害患者」の項参照）

５． 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

1)単回投与試験

健康成人男性 32 例を対象として、本剤 0.025、0.05、0.1、0.25 及び 0.5mg を空腹時に単回経口投与した。副作用として、口渇 4 例（0.25mg 群 1 例、0.5mg 群 3 例）、疲れ目 1 例（0.5mg 群）、short run 型心室性期外収縮の疑い 1 例（0.05mg 群）、上室性調律異常 3 例（0.1mg 群）、上室性期外収縮 1 例（0.5mg 群）、心室性期外収縮 2 例（0.5mg 群）、尿沈渣白血球数増加 2 例（0.1mg、0.5mg 群各 1 例）がみられたが、重篤なものはなかった [5)]。

2)反復投与試験

健康成人男性 6 例を対象として、本剤 0.25mg を 1 日 2 回（0.5mg/日）、5 日間（5 日目は 1 回のみ）12 時間間隔で経口投与した。副作用として、口渇が 1 例、ALT 値及び AST 値の上昇が 1 例みられたが、重篤な副作用はなかった [6)]。

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(3)用量反応探索試験

1)前期第Ⅱ相用量反応探索試験

無抑制収縮を有する神経因性膀胱及び不安定膀胱患者 73 例を対象として、本剤 0.1、0.2 及び 0.5mg/日を 1 日 2 回 28 日間経口投与し、有効性、安全性を各用量群間で比較し至適用量を検討した結果、後期第Ⅱ相二重盲検用量反応試験での用量幅を 0.1mg/日から 0.5mg/日として至適用量の検討を実施することとした [7)]。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	無抑制収縮を有する神経因性膀胱及び不安定膀胱による頻尿・尿失禁患者（73 例）
主な登録基準	・20 歳以上 80 歳未満の男女 ・被験者本人又は介護者が排尿日誌を記録できる患者 ・膀胱内圧測定（CMG）において無抑制収縮が確認され、投与開始日の前 3 日間の平均排尿回数が 1 日 10 回以上の患者、あるいは投与開始日の前 3 日間の平均尿失禁回数が 1 日 1 回以上の患者、等
主な除外基準	・尿路感染症又は膀胱炎を合併する患者 ・カテーテル留置をしている患者、間歇導尿を実施している患者 ・尿意を欠く患者 ・真性腹圧性尿失禁（GSI:genuine stress incontinence）の患者 ・抗コリン薬の投与が不適当な疾患（緑内障等）を合併している患者 ・明らかな排出障害のある患者（残尿量が 50mL 以上） ・他の頻尿・尿失禁治療薬（抗コリン薬）が無効であった患者 ・投与開始前 3 ヵ月以内に電気刺激療法又は膀胱訓練を受け、効果が認められた患者 ・脳血管障害に伴う諸症状が安定していない患者、等

試験方法	本剤 0.05mg、0.1mg 又は 0.25mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 28 日間経口投与した。
主要評価項目	1 日あたりの平均排尿回数及び 3 日間の合計尿失禁回数
副次評価項目	1 回あたりの排尿量、等
結果	（下記参照）

＜有効性＞
主要評価項目として 1 日あたりの平均排尿回数及び 3 日間の合計尿失禁回数を設定した。0.1mg/日群及び 0.5mg/日群において、投与開始時に比べ投与終了時に有意な排尿回数の減少が認められた。また、0.2mg/日群及び 0.5mg/日群において有意な尿失禁回数の減少が認められた。

主要評価項目	投与群	症例数	28 日後又は中止時
1 日あたりの排尿回数（変化量：回）	0.1mg/日群	21 例	-1.6±2.2**
	0.2mg/日群	21 例	-1.1±2.9
	0.5mg/日群	20 例	-2.8±2.4***
3 日間の合計尿失禁回数（変化量：回）	0.1mg/日群	13 例	-3.2±5.7
	0.2mg/日群	16 例	-4.6±4.1***
	0.5mg/日群	16 例	-4.1±6.6*

平均値±標準偏差　*：p＜0.05、**：p＜0.01、***：p＜0.001[vs 投与前値 対応のある t 検定]

副次評価項目	投与群	症例数	28 日後又は中止時
1 回あたりの排尿量（変化量：mL）	0.1mg/日群	21 例	8.1±28.1
	0.2mg/日群	21 例	11.1±30.5
	0.5mg/日群	19 例	22.5±33.8*

平均値±標準偏差　　*：差の 95%信頼区間、6.2～38.8[vs 投与前値]

＜安全性＞
主な副作用は口渇、便秘、排尿困難、霧視であった。
重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.5mg/日群
副作用発現率	60.0%（15/25例）	76.0%（19/25例）	69.6%（16/23例）

事象名別副作用発現率	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.5mg/日群
安全性評価対象例数	25例	25例	23例
動悸	4.0%（1例）	8.0%（2例）	－
霧視	－	4.0%（1例）	8.7%（2例）
便秘	8.0%（2例）	16.0%（4例）	4.3%（1例）
胃不快感	8.0%（2例）	－	－
下腹部痛	－	－	8.7%（2例）
口喝	44.0%（11例）	44.0%（11例）	52.2%（12例））
血中トリグリセリド上昇	－	8.0%（2例）	－
残尿量	－	8.0%（2例）	－
血中乳酸脱水素酵素増加	－	8.0%（2例）	－
血中ビリルビン増加	－	－	10.0%（2例）
傾眠	－	4.0%（1例）	8.7%（2例）
浮動性めまい	－	12.0%（3例）	－
排尿困難	8.0%（2例）	12.0%（3例）	－

注：いずれかの投与群で2例以上発現した副作用
　　臨床検査項目の発現率は観察期及び投与開始後に検査値が存在する症例を集計したため、
　　例数が異なることがある

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

2) 後期第Ⅱ相二重盲検用量反応試験

過活動膀胱患者 401 例を対象として、本剤 0.1、0.2、0.5mg/日及びプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与する二重盲検無作為化並行群間比較用量反応試験を実施した結果、「1 回 0.1mg、1 日 2 回投与」が国内第Ⅲ相二重盲検比較試験の用量として設定された[1)]。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量反応試験
対象	過活動膀胱患者（401 例）
主な登録基準	・20 歳以上の男女 ・観察期終了前 1 週間の症状日誌において以下の基準を全て満たす患者 ①1 週間あたりの合計尿失禁回数が 5 回以上 ②1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上 ③1 日あたりの尿意切迫感の平均回数が 1 回以上 ・症状日誌を正確に記載できると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者、等
主な除外基準	・真性腹圧性尿失禁（GSI:genuine stress incontinence）の患者 ・膀胱腫瘍、膀胱結石、膀胱炎、尿路感染症を合併する患者 ・カテーテルを留置又は間歇導尿を実施している患者 ・観察期前 3 ヵ月間以内に電気刺激療法又は膀胱訓練を受け、効果が認められた患者 ・抗コリン薬の投与が禁忌な疾患を合併する患者 ・残尿量が 100mL 以上の患者、等
試験方法	本剤 0.05mg、0.1mg、0.25mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 12 週間経口投与した。
主要評価項目	1 週間あたりの合計尿失禁回数
副次評価項目	1 日あたりの平均排尿回数、1 日あたりの尿意切迫感の平均回数、等
結果	（下記）

＜有効性＞

主要評価項目は 1 週間あたりの合計尿失禁回数の変化率とした。投与終了時の投与前値に対する変化率は、0.2mg/日群及び 0.5mg/日群でプラセボ群に対し有意な改善効果を示した。また、頻尿(排尿回数)、尿意切迫感の減少についても、プラセボ群に対する本剤の優越性及びプラセボ群を含む 4 群の用量反応性が認められた。

表　1 週間あたりの合計尿失禁回数（変化率：%）

主要評価項目	投与群	観察期終了時（実測値：回）		終了時（変化率：%）		最大対比法		Dunnett 検定	
		例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差	対比(4 群)	p 値 1)	p 値 2)	
1 週間あたりの合計尿失禁回数	プラセボ群	95	18.18±17.65	94	-42.86±70.17	(-3 1 1 1)	P<0.0001 *	P VS 0.1mg	P=0.0906 N.S.
	0.1mg/日群	91	15.73±10.81	91	-59.81±61.48	(-5 -1 3 3)	P<0.0001 *	P VS 0.2mg	P=0.0010 **
	0.2mg/日群	93	15.76±14.33	93	-71.61±43.95	(-3 -1 1 3)	P<0.0001 *	P VS 0.5mg	P<0.0001 ***
	0.5mg/日群	76	17.64±16.11	76	-82.19±28.68				

1) Permutation 法により多重性を調整した p 値（片側検定、有意水準：0.025）
2) p 値（両側検定、有意水準：0.05）

表　1 日あたりの平均排尿回数（変化量：回）

副次評価項目	投与群	観察期終了時（実測値：回）		終了時（差：%）		最大対比法		Dunnett 検定	
		例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差	対比(4 群)	p 値 1)	p 値 2)	
1 日あたりの平均尿回数	プラセボ群	95	11.42±2.79	94	-1.07±1.93	(-3 1 1 1)	P=0.0014 *	P VS 0.1mg	P=0.0791 N.S.
	0.1mg/日群	90	11.76±2.56	90	-1.72±2.11	(-5 -1 3 3)	P<0.0014 *	P VS 0.2mg	P=0.1920 N.S.
	0.2mg/日群	93	11.18±2.48	93	-1.59±1.89	(-3 -1 1 3)	P<0.0003 *	P VS 0.5mg	P=0.0002 ***
	0.5mg/日群	76	12.79±3.51	76	-2.33±2.20				

1) Permutation 法により多重性を調整した p 値（片側検定、有意水準：0.025）
2) p 値（両側検定、有意水準：0.05）

表　1 日あたりの平均尿意切迫感回数（変化率：%）

副次評価項目	投与群	観察期終了時（実測値：回）		終了時（変化率：%）		最大対比法		Dunnett 検定	
		例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差	対比(4 群)	p 値 1)	p 値 2)	
1 日あたりの尿意切迫感の平均回数	プラセボ群	95	4.86±3.72	94	-38.12±62.58	(-3 1 1 1)	P=0.0008 *	P VS 0.1mg	P=0.0079 **
	0.1mg/日群	91	4.77±2.95	91	-60.29±43.51	(-5 -1 3 3)	P<0.0026 *	P VS 0.2mg	P=0.0246 *
	0.2mg/日群	93	4.40±3.13	93	-57.37±53.28	(-3 -1 1 3)	P<0.0047 *	P VS 0.5mg	P=0.0053 **
	0.5mg/日群	76	5.83±4.58	76	-62.31±32.64				

1) Permutation 法により多重性を調整した p 値（片側検定、有意水準：0.025）
2) p 値（両側検定、有意水準：0.05）

結果

＜安全性＞

副作用発現率はプラセボ群を含む 4 群の用量依存性が認められた（p=0.0001、Cochran-Armitage 傾向検定)。
主な副作用は口渇、便秘、悪心、目の異常感、味覚異常であった。
重篤な副作用は 0.1mg/日群の 1 例（胸痛）に認められた。
胸痛（冠血管攣縮による異型狭心症の疑い）は、薬剤処置により速やかに回復した。
死亡例は認められなかった。
有害事象による投与中止率はプラセボ群 0.0%、0.1mg/日群 5.1%（5/99 例)、0.2mg/日群 3.0%（3/100 例)、0.5mg/日群 16.8%（17/101 例）であった。

	プラセボ群	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.5mg/日群
副作用発現率	20.8%（21/101例）	30.3%（30/99例）	37.0%（37/100例）	62.4%（63/101例）

事象名別副作用発現率	プラセボ群	0.1mg/日群	0.2mg/日群	0.5mg/日群
安全性評価対象例数	101例	99例	100例	101例
羞明	－	－	－	3.0%（3例）
霧視	－	－	1.0%（1例）	4.0%（4例）
目の異常感	1.0%（1例）	1.0%（1例）	－	5.0%（5例）
便秘	2.0%（2例）	3.0%（3例)）	10.0%（10例）	5.0%（5例）
悪心	－	1.0%（1例）	1.0%（1例）	5.9%（6例）
口喝	7.9%（8例）	13.1%（13例）	23.0%（23例）	46.5%（47例）
血中尿酸増加	－	－	3.1%（3例）	2.1%（2例）
傾眠	1.0%（1例）	－	－	3.0%（3例）
味覚異常	－	－	2.0%（2例）	5.0%（5例）
浮動性めまい	－	－	1.0%（1例）	3.0%（3例）

注：いずれかの投与群で 3 例以上発現した副作用
臨床検査項目の発現率は観察期及び投与開始後に検査値が存在する症例を集計したため、例数が異なることがある

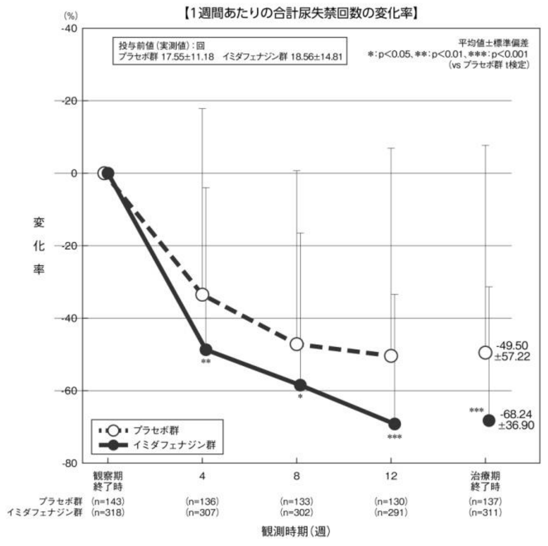
注）本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはイミダフェナシンとして 1 回 0.1mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして 1 回 0.2mg、1 日 0.4mg まで増量できる。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

目的：過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの有効性及び安全性について、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討する[2)]。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>過活動膀胱患者（781 例）</td></tr>
<tr><td>主な
登録基準</td><td>・20 歳以上の男女
・観察期終了前 1 週間の症状日誌において以下の基準を全て満たす患者
①1 週間あたりの合計尿失禁回数が 5 回以上
②1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上
③1 日あたりの尿意切迫感の平均回数が 1 回以上
・症状日誌を正確に記載できると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者、等</td></tr>
<tr><td>主な
除外基準</td><td>・真性腹圧性尿失禁（GSI:genuine stress incontinence）の患者
・前立腺癌、膀胱腫瘍、膀胱結石、尿路感染症を合併する患者
・カテーテルを留置又は間歇導尿を実施している患者
・観察期前 3 ヵ月以内に電気刺激療法又は膀胱訓練を受けた患者
・抗コリン薬の投与が禁忌な疾患を合併する患者
・残尿量が 100mL 以上の患者、又は臨床的に問題となる前立腺肥大症等の下部尿路閉塞性疾患を合併する患者
・観察期の症状日誌において 1 日排尿量が 3000mL 以上の多尿の患者、等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>本剤 0.1mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 12 週間経口投与した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>1 週間あたりの合計尿失禁回数</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>1 日あたりの平均排尿回数、1 日あたりの尿意切迫感の平均回数、QOL（キング健康調査票）、等</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主要評価項目は、投与群ごとに観察期終了時から治療期終了時に対する 1 週間あたりの合計尿失禁回数の変化率の要約統計量を算出し、本剤群とプラセボ群の平均値の差の両側 95%信頼区間を算出し、本剤群とプラセボ群の群間比較を t 検定で行った。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>＜有効性＞
<u>主要評価項目</u>
1 週間あたりの合計尿失禁回数の投与前値に対する変化率において、イミダフェナシン群はプラセボ群に対し有意な改善効果を示した（p<0.01 及び p<0,001 t 検定）。
<table>
<tr><td>主要評価項目</td><td>投与群</td><td>投与前[注)]</td><td>4 週間後</td><td>12 週間後又は
中止時</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1 週間あたりの合計尿失禁回数（変化率：%）</td><td>プラセボ群</td><td>17.55±
11.18</td><td>-33.50±
51.34</td><td>-49.50±
57.22</td></tr>
<tr><td>イミダフェナシン群</td><td>18.56±
14.81</td><td>-48.67±
44.75**</td><td>-68.24±
36.90***</td></tr>
</table>
プラセボ群 143 例、イミダフェナシン群 318 例
平均値±標準偏差　**：p<0.01、***：p<0.001　［vs プラセボ 対比の t 検定］
注)：投与前は各評価項目とも実測値（回）

</td></tr>
</table>

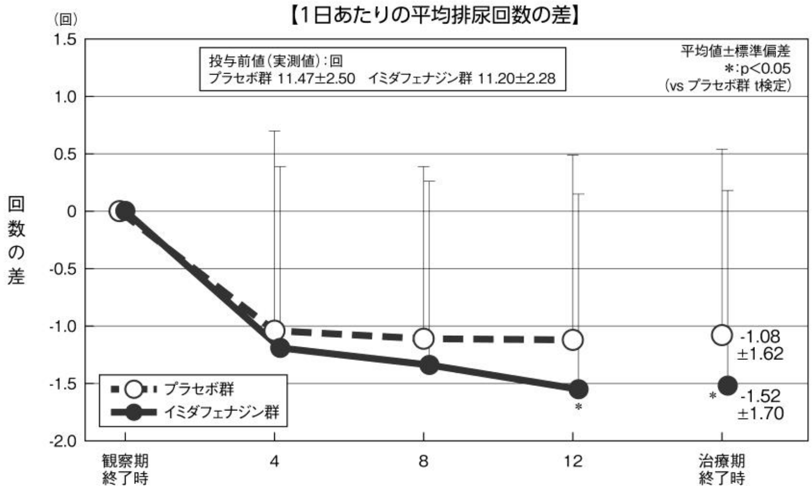
結果

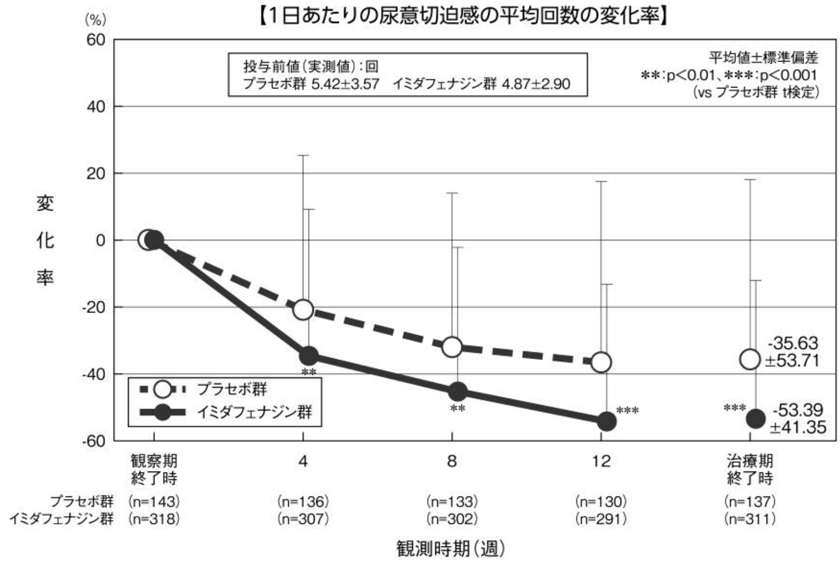
副次評価項目

1 日あたりの平均排尿回数の投与前値に対する変化量、1 日あたりの平均尿意切迫感回数の投与前値に対する変化率において、イミダフェナシン群はプラセボ群に対し有意な改善を示した（p<0.05 及び p<0.001、t 検定）。

副次評価項目	投与群	投与前注)	4 週間後	12 週間後又は中止時
1 日あたりの平均排尿回数（変化量：回）	プラセボ群	11.47±2.50	-1.04±1.74	-1.08±1.62
	イミダフェナシン群	11.20±2.28	-1.19±1.58	-1.52±1.70*
1 日あたりの平均尿意切迫感回数（変化率：%）	プラセボ群	5.42±3.57	-20.83±46.24	-35.63±53.71
	イミダフェナシン群	4.87±2.90	-34.58±43.83**	-53.39±41.35***

プラセボ群 143 例、イミダフェナシン群 318 例
平均値±標準偏差　*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001　［vs プラセボ 対比の t 検定］
注)：投与前は各評価項目とも実測値（回）





参考情報：QOL スコアの変化量

投与終了時における各 QOL スコア（キング健康調査票）の投与前値に対する差において、「身体的制限」、「個人的な人間関係」、「自覚的重症度」の 3 項目で、イミダフェナシン群がプラセボ群と比較して有意な減少を示した（p<0.05、t 検定）。

<table>
<tr><td>結果</td><td>＜安全性＞
副作用発現率はプラセボ群 26.2%（38/145）、イミダフェナシン群 40.5%（130/321）であった。イミダフェナシン群の主な副作用は口渇、便秘、胃不快感等であり、また羞明、霧視等の眼障害の発現率は 1.6%（5/321 例）であった。
死亡例はイミダフェナシン群で 1 例認められた。投与 15 日後に胸部大動脈瘤破裂により左胸腔内出血がおこり、死亡に至った。合併症に起因するものと考えられ、本剤との因果関係は否定された。
有害事象による投与中止率はプラセボ群 5.5%（8/145 例）、イミダフェナシン群 3.4%（11/321 例）であった。

<table>
<tr><th></th><th>プラセボ群</th><th>イミダフェナシン群</th></tr>
<tr><td>副作用発現率</td><td>26.2%（38/145例）</td><td>40.5%（130/321例）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>事象名別副作用発現率</th><th>プラセボ群</th><th>イミダフェナシン群</th></tr>
<tr><td>安全性評価対象例数</td><td>145例</td><td>321例</td></tr>
<tr><td>口喝</td><td>9.7%（14例）</td><td>27.1%（87例）</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>4.8%（7例）</td><td>9.3%（30例）</td></tr>
<tr><td>血中トリグリセリド増加</td><td>1.4%（2例）</td><td>2.2%（7例）</td></tr>
<tr><td>胃不快感</td><td>－</td><td>1.6%（5例）</td></tr>
<tr><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>1.4%（2例）</td><td>1.3%（4例）</td></tr>
<tr><td>排尿困難</td><td>－</td><td>0.9%（3例）</td></tr>
</table>
注：イミダフェナシン群で 3 例以上発現した副作用
臨床検査項目の発現率は観察期及び投与開始後に検査値が存在する症例を集計したため、例数が異なることがある</td></tr>
</table>

※プラセボに対する優越性及びプロピベリン塩酸塩に対する非劣性の検証を目的とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験の成績より抜粋

2) 安全性試験

①国内第Ⅲ相長期投与試験

目的：過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの長期投与時の安全性及び有効性について、多施設共同非盲検非対照試験により検討する[3)]。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験
対象	過活動膀胱患者（481 例）
主な登録基準	・20 歳以上の男女 ・観察期終了前 1 週間の症状日誌において以下の基準を全て満たす患者 ①1 週間あたりの合計切迫性尿失禁の回数が 1 回以上 ②1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上 ③1 日あたりの尿意切迫感の平均回数が 1 回以上 ・症状日誌を正確に記載できると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者、等
主な除外基準	・真性腹圧性尿失禁（GSI:genuine stress incontinence）の患者 ・前立腺癌、膀胱腫瘍、膀胱結石、尿路感染症を合併する患者 ・カテーテルを留置又は間歇導尿を実施している患者 ・観察期前 3 ヵ月以内に電気刺激療法又は膀胱訓練を受け、効果が認められた患者 ・抗コリン薬の投与が禁忌な疾患を合併する患者 ・残尿量が 100mL 以上の患者、又は臨床的に問題となる前立腺肥大症等の下部尿路閉塞性疾患を合併する患者 ・観察期の症状日誌において 1 日排尿量が 3000mL 以上の多尿の患者、等
試験方法	本剤 0.1mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 52 週間経口投与した。
評価項目	安全性：副作用、心電図、等 有効性：1 週間あたりの合計尿失禁回数、1 日あたりの平均排尿回数、1 日あたりの尿意切迫感の平均回数、QOL（キング健康調査票）、等

結果

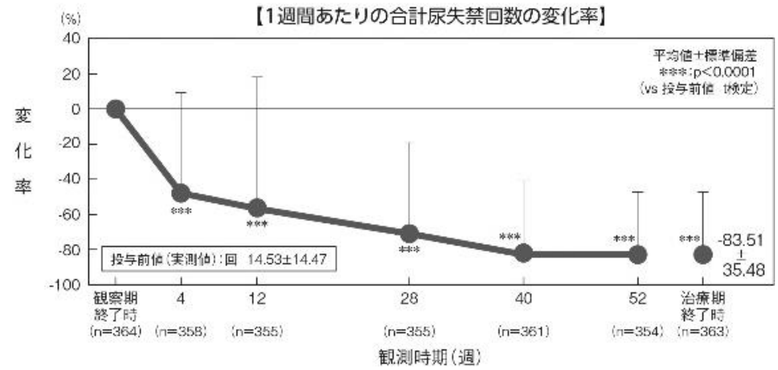
＜有効性＞

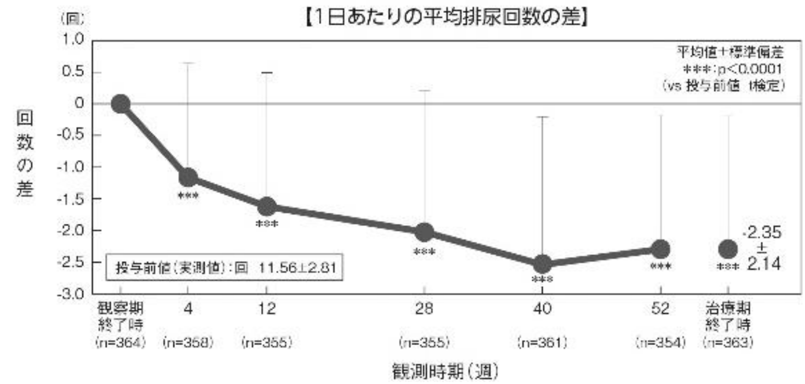
1 週間あたりの合計尿失禁回数、1 日あたりの平均排尿回数及び 1 日あたりの平均尿意切迫感回数の投与前値に対する変化において、投与 4 週間後に改善が認められ、その効果は投与 52 週間後まで減弱することなく維持された。

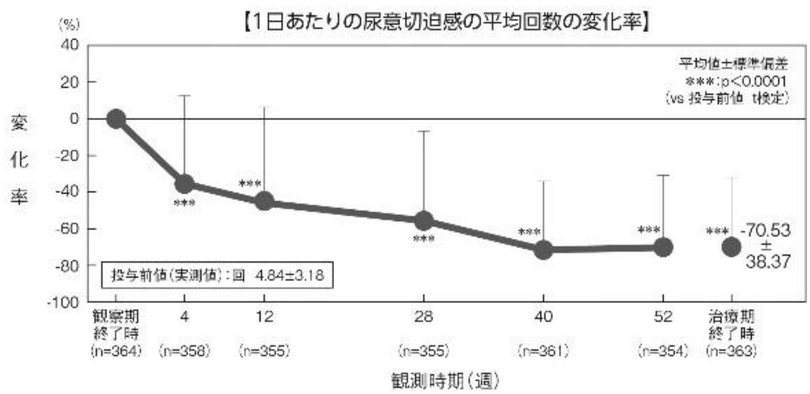
評価項目	投与前[注)]	12週間後	28週間後	52週間後又は中止時
症例数	364	355	355	363
1週間あたりの合計尿失禁回数(変化率：%)	14.53±14.47	-55.92±72.52*	-70.83±50.56*	-83.51±35.48*
1日あたりの平均排尿回数(変化量：回)	11.56±2.81	-1.65±2.12*	-2.05±2.26*	-2.35±2.14*
1日あたりの平均尿意切迫感回数(変化率：%)	4.84±3.18	-45.81±53.37*	-55.67±48.65*	-70.53±38.37*

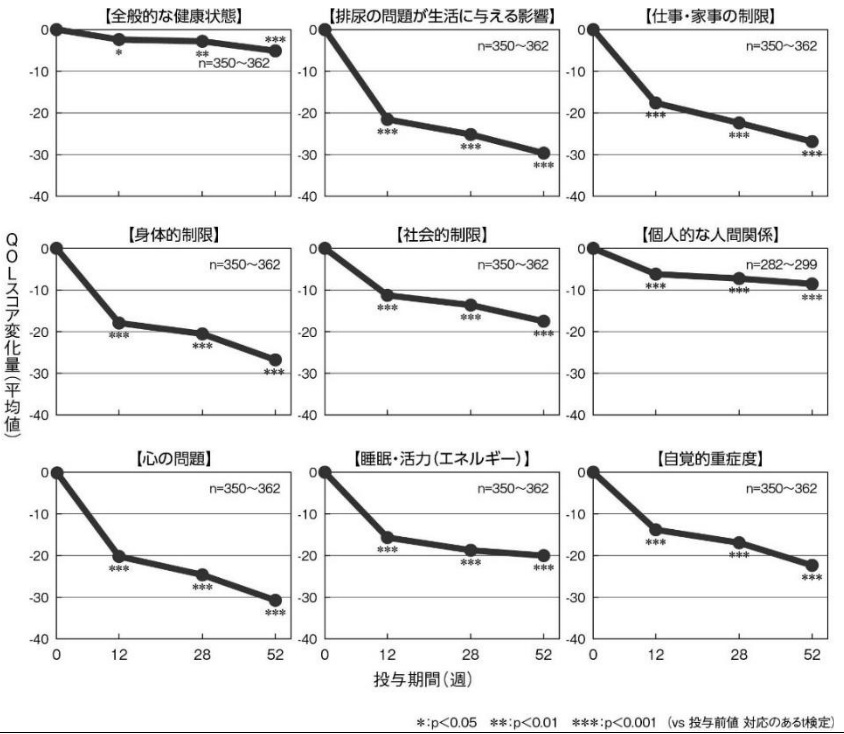
平均値±標準偏差　*：p＜0.05［vs 投与前値 対応のある t 検定］

注)：投与前は各評価項目とも実測値（回）







<table>
<tr><td rowspan="2">結果</td><td>参考情報：QOL スコアの変化量
投与 52 週間後における各 QOL スコア（キング健康調査票）の投与前値に対する差において、全ての項目（「全般的な健康状態」「排尿の問題が生活に与える影響」「仕事・家事の制限」「身体的制限」「社会的制限」「個人的な人間関係」「個人的な人間関係」「心の問題」「睡眠／活力(エネルギー)」「自覚的重症度」）で有意な改善を示した（p＜0.01 [vs 投与前値 対応のある t 検定]）。
</td></tr>
<tr><td>＜安全性＞
副作用発現率は、46.7%（223/478 例）であり、主な副作用（2%以上）は口渇 34.3%（164/478 例）、便秘 9.0%（43/478 例）、羞明 2.5%（12/478 例）、傾眠 2.1%（10/478 例）であった。
副作用の発現率及び口渇の発現率において長期投与に起因した発現率の上昇は認められず、発現時期別の副作用発現頻度は、投与 12 週までの 41.4%に比べ、投与 12 週以降は 5.7%と低かった。
死亡例は 1 例認められた。投与 94 日後に虚血性心不全がおこり、死亡に至った。合併症に起因するものと考えられ、本剤との因果関係は否定された。
重篤な副作用は 1 例（緑内障）認められた。
症例の詳細は、「Ⅷ. 8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照のこと。
有害事象による投与中止率は 8.4%（40/478 例）であった。
心電図を治療期 12 週後（437 例）、28 週後（412 例）、52 週後（374 例）、終了時（52 週後又は中止時：444 例）に実施したが、いずれの評価時期においても観察期終了時（477 例）からの QTc の平均値の延長は認められなかった。60ms 以上延長した症例が 6 例認められ、QTc の最大値は 478.6ms であった。</td></tr>
<tr><td colspan="2">以上より、過活動膀胱患者に対する本剤 0.2mg/日の長期投与における有効性及び安全性が確認された。</td></tr>
</table>

②国内第Ⅲ相増量長期投与試験

目的：過活動膀胱患者を対象として、通常量の 2 倍の用量である 0.4mg/日への増量時の有効性及び安全性を増量長期投与試験により検証する[4)]。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験
対象	過活動膀胱患者（435 例）
主な登録基準	・20 歳以上の男女 ・観察期終了前 1 週間の症状日誌において以下の基準を全て満たす患者 ①1 週間あたりの合計切迫性尿失禁の回数が 1 回以上 ②1 日あたりの平均排尿回数が 8 回以上 ③1 日あたりの尿意切迫感の平均回数が 1 回以上 ・症状日誌を正確に記載できると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者、等
主な除外基準	・真性腹圧性尿失禁（GSI:genuine stress incontinence）の患者 ・前立腺癌、膀胱癌、尿路結石、尿路感染症を合併する患者 ・カテーテルを留置又は間歇導尿を実施している患者 ・観察期前 3 ヵ月以内に電気刺激療法、磁気刺激療法又は膀胱訓練を受けた患者 ・抗コリン薬の投与が禁忌の疾患を合併する患者 ・残尿量が 100mL 以上の患者、又は臨床的に問題となる前立腺肥大症等の下部尿路閉塞性疾患を合併する患者 ・観察期の症状日誌において 1 日排尿量が 3000mL 以上の多尿の患者、等
試験方法	本剤 0.1mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 12 週間経口投与し、その後増量基準※に従い、増量しない群は本剤 0.1mg を 1 日 2 回 40 週間（0.2mg/日として 52 週間）経口投与し、増量する群は、本剤 0.2mg を 1 日 2 回 52 週間経口投与した。 ※増量基準：投与 12 週後の来院時において、過活動膀胱のいずれの症状も正常化の定義（1 日あたりの尿意切迫感の平均回数：0 回（消失）、1 日あたりの平均排尿回数：8 回未満、1 週間あたりの合計切迫性尿失禁回数：0 回（消失））を満たさない場合を参考に、治験担当医師が増量を必要と判断し、かつ被験者も増量を希望した場合に増量した。ただし、投与 12 週後の来院時までに中等度以上の副作用が発現した場合は、増量しないこととした。
評価項目	1 週間あたりの合計尿失禁回数、1 日あたりの平均排尿回数、1 日あたりの尿意切迫感の平均回数、QOL（キング健康調査票）、副作用、心電図、等
解析方法	有効性の解析については、0.2mg/日継続例と 0.4mg/日増量例における各症例群のデータそれぞれに対して次の解析を行った。また、治療期 12 週後までのデータに関して、全症例における解析を行った。 ① 1 週間あたりの合計尿失禁回数、1 日あたりの平均排尿回数及び 1 日あたりの平均尿意切迫感回数、それぞれについて、評価時期ごとに実測値、変化量、及び変化率の要約統計量を算出し、経時的推移について検討した。また、投与前後の比較を対応のある t 検定により行った。 ② QOL スコア（キング健康調査票）の各ドメインについて、評価時期ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出し、経時的推移について検討した。また、投与前後の比較を対応のある t 検定により行った。
結果	＜有効性＞ 本剤を 0.4mg/日に増量した結果、1 週間あたりの合計尿失禁回数、1 日あたりの平均排尿回数及び 1 日あたりの平均尿意切迫感回数の投与前値に対する変化において改善が認められ、その効果は 64 週間後（増量 52 週間後）まで減弱することなく維持された（p<0,001、t 検定）。また、0.4mg/日に増量された患者は、増量されなかった患者に比べ、投与前の過活動膀胱の諸症状がいずれも重い患者であったが、0.4mg/日に増量することで、最終評価時の投与前値に対する変化では、0.2mg/日継続群と同程度まで改善効果が認められた。

【0.4mg/日増量群（増量例）】

評価項目	投与前注)	12週間後（0.2mg/日投与）	24週間後（増量12週間後）	64週間後（増量52週間後）又は中止時
症例数	159	159	158	159
1週間あたりの合計尿失禁回数（変化率：%）	14.01±13.29	−22.92±75.22***	−69.97±42.93***	−79.30±41.01***
1日あたりの平均排尿回数（変化量：回）	11.86±2.44	−0.82±1.70***	−2.03±2.01***	−2.11±2.06***
1日あたりの平均尿意切迫感回数（変化率：%）	4.96±2.99	−23.67±43.29***	−58.58±40.25***	−65.62±38.69***

平均値±標準偏差　***：p＜0.001［vs 投与前値 対応のある t 検定］

注)：投与前は各評価項目とも実測値（回）

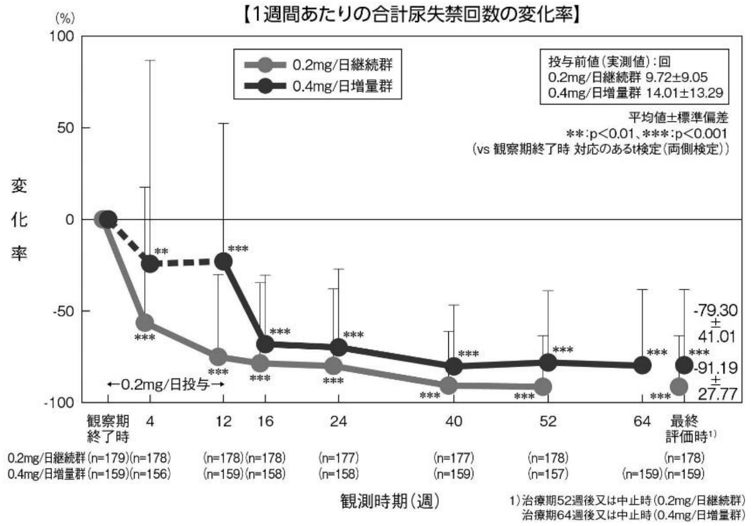
結果

【0.2mg/日継続群（非増量例）】

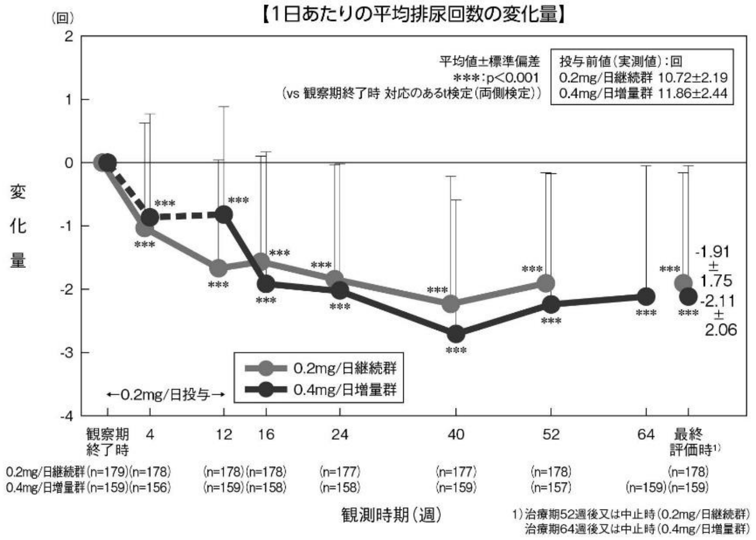
評価項目	投与前注)	12週間後	24週間後	52週間後又は中止時
症例数	179	178	177	178
1週間あたりの合計尿失禁回数（変化率：%）	9.72±9.05	−75.02±44.94***	−79.71±41.87***	−91.19±27.77***
1日あたりの平均排尿回数（変化量：回）	10.72±2.19	−1.66±1.70***	−1.84±1.81***	−1.91±1.75***
1日あたりの平均尿意切迫感回数（変化率：%）	3.72±2.34	−55.91±59.69***	−63.95±70.07***	−68.67±67.77***

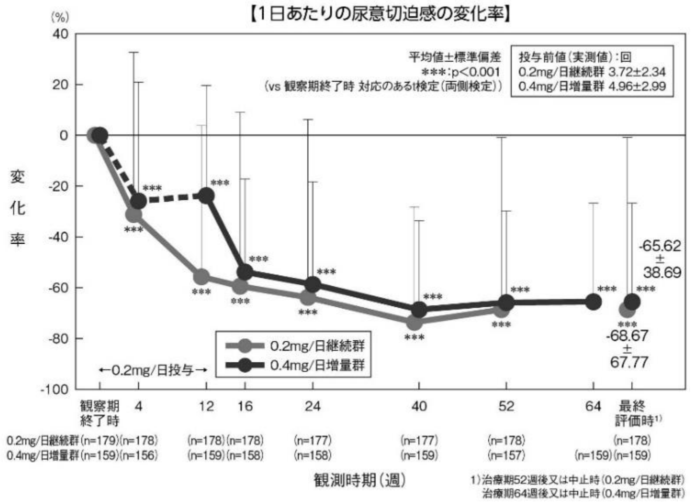
平均値±標準偏差　***：p＜0.001［vs 投与前値 対応のあるｔ検定］
注)：投与前は各評価項目とも実測値（回）

【1週間あたりの合計尿失禁回数の変化率】



【1日あたりの平均排尿回数の変化量】

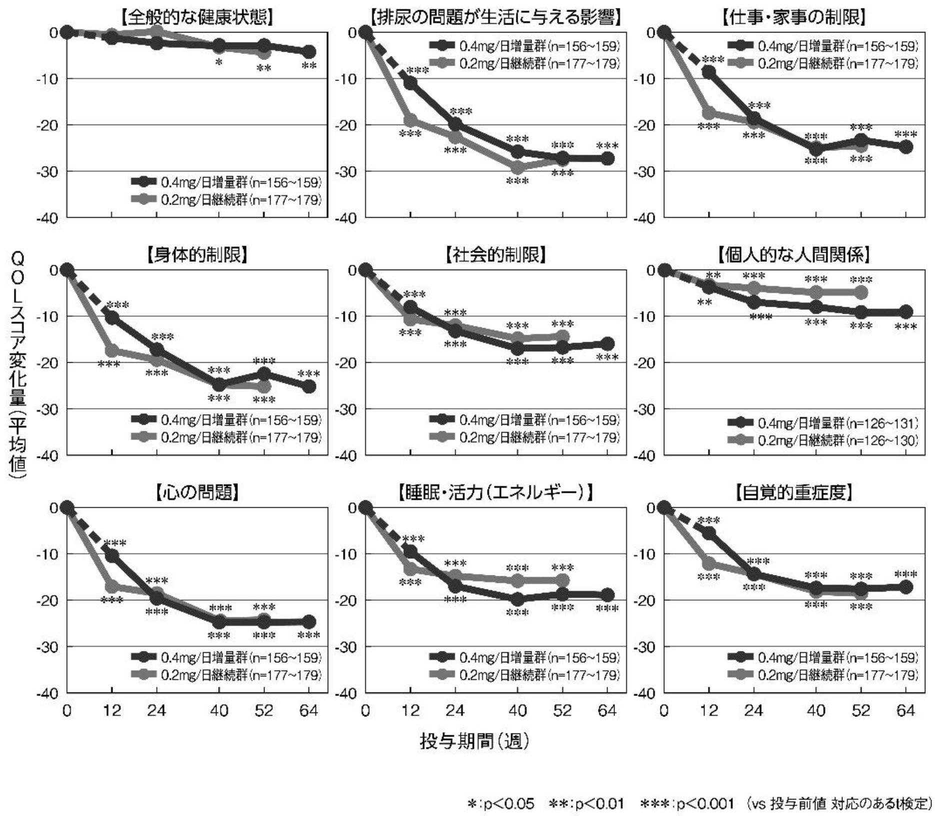




参考情報：QOL スコアの変化量

キング健康調査票による QOL 評価において、増量により「全般的な健康状態」については治療期 64 週後に投与前値からの有意な減少が認められた（p<0.01、t 検定）。その他の項目では、治療期 24 週後（増量後の最初の評価）以降すべての評価時期において、投与前値に対して各スコアの有意な減少が認められた（p<0.01、t 検定）。

結果



<table>
<tr>
<td>結果</td>
<td>
＜安全性＞
副作用発現率は全症例で 49.4%（215/435 例）であり、0.2mg/日継続群は 39.9%（101/253 例）、0.4mg/日増量群は 62.6%（114/182 例）であった。
発現頻度が高かった副作用（2%以上）は口内乾燥及び便秘であった。
重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>副作用発現率</th><th>口内乾燥</th><th>便秘</th></tr>
<tr><td>0.2mg/日継続群
（非増量例）</td><td>39.9%（101/253 例）</td><td>26.5%（67/253 例）</td><td>9.9%（25/253 例）</td></tr>
<tr><td>0.4mg/日増量群
（増量例）</td><td>62.6%（114/182 例）</td><td>53.3%（97/182 例）</td><td>18.7%（34/182 例）</td></tr>
</table>

有害事象により投与中止した症例（有害事象による同意撤回を含む）のうち、副作用により投与中止した症例は、全症例で 4.6%（20/435 例）であり、0.2mg/日継続群で 6.3%（16/253 例）、0.4mg/日増量群で 2.2%（4/182 例）であった。投与中止の原因となった有害事象のうち、比較的発現頻度が高かった事象は、口内乾燥 1.4%（0.2 mg/日継続群 1.6%、0.4 mg/日増量群 1.1%）、便秘 0.9%（0.2mg/日継続群 1.6%、0.4mg/日増量群 0%）、残尿量 0.7%（0.2mg/日継続群 1.2%、0.4mg/日増量群 0%）であった。
減量の原因となった有害事象の発現率は、0.4mg/日増量群 5.5%（10/182 例）であり、最も発現頻度の高かった有害事象は口内乾燥 2.7%（5/182 例）であった。

臨床検査値、バイタルサイン（血圧・脈拍数）、12 誘導心電図、残尿量に関して、異常変動が散見されたが、臨床的に問題となる変動は認められなかった。
最終評価時の QTc の変化量が 60ms を超えた症例は、0.2mg/日継続群では認められず、0.4mg/日増量群で 0.6%（1/180 例）であったが、QTc の最大値は 495.0msec であり、いずれの評価時期においても臨床的に懸念される 500msec を超える症例は認められなかった。
</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="2">以上より、過活動膀胱患者に対する本剤 0.4mg/日への増量後の安全性及び有効性が確認された。</td>
</tr>
</table>

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)[8]、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査

中央登録方式による使用成績調査で、全国の医療機関 725 施設から 3,617 例の症例を収集した。使用成績調査は、本剤の効能・効果である過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁がある患者のうち、本剤を新規に投与した患者を対象として、安全性及び有効性の検討を行った。

安全性評価対象症例 3,269 例における副作用発現症例率は 11.29%（369/3,269 例）であり、承認時までの試験の副作用発現症例率 46.55%（748/1,607 例）より低かった。主な副作用は、「口渇」、「口内乾燥」、「便秘」、「排尿困難」、「残尿量増加」であり、本剤の抗コリン作用に起因すると考えられる副作用であった。

有効性評価対象症例 3,044 例における有効率は 80.19%（2,441/3,044 例）であった。

有効性評価対象症例において、有効性に影響を及ぼす要因の検討を行った結果、有効性においても特に問題となる事項は認められなかった。

以上より、本調査の結果において本剤の安全性、有効性に関する新たな問題点は認められなかった。

（「Ⅷ. 8. (2) 2) 製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）」の項参照）

②特定使用成績調査

【認知機能への影響に関する調査】

中央登録方式による使用成績調査で、全国の医療機関 52 施設から 192 例の症例を収集した。本剤の有する抗コリン作用により、認知症あるいは認知機能障害の悪化の懸念があることから、認知機能に対する影響の有無を明らかにするために本特定使用成績調査を実施した。本剤の効能・効果である過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁があり、認知症が疑われる患者のうち、本剤を新規に投与した患者を対象として、安全性、認知機能への影響及び有効性の検討を行った。

安全性評価対象症例 187 例における副作用発現症例率は 8.02%（15/187 例）であり、承認時までの試験の副作用発現症例率 46.55%（748/1,607 例）より低かった。主な副作用は、「口渇」、「排尿困難」等であり、本剤の抗コリン作用に起因すると考えられる副作用であった。

また MCI 症例 145 例のうち 4 例が認知症に移行し、MCI から認知症への移行率は 3.6% per year であったが、過去に報告された疫学調査の結果（6.8-16.1% per year）を上回るものではなかった。

有効性評価対象症例 176 例における有効率は 80.68%（142/176 例）であった。また、有効性評価対象症例において、有効性に影響を及ぼす要因の検討を行った結果、有効性においても特に問題となる事項は認められなかった。

以上より、本調査の結果において本剤の安全性、有効性に関する新たな問題点は認められなかった。

（「Ⅷ. 8. (2) 2) 製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）」の項参照）

【1 日 0.4mg まで増量可能な診療下での使用実態調査】

中央登録方式による使用成績調査で、全国の医療機関 512 施設から 3,037 例の症例を収集した。

安全性解析対象症例 2,638 名中 387 名（14.7%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。増量症例 581 例での副作用発現率は 19.3%（112/581 例）であり、承認時までの臨床試験（1 日 0.4mg への増量を可能とした増量長期投与試験）における 1 日 0.4mg 増量群の副作用発現率 62.6%（114/182 例）に比べ高くなかった。増量症例のうち、増量後に発現した副作用の割合は 16.0%（93/581 例）であり、非増量症例の副作用発現率 13.6%（274/2,022 例）と大きく異ならなかった。増量症例で発現した主な副作用（発現率 0.5%以上）は、口渇 44 件、便秘 32 件、口内乾燥 6 件、排尿困難、膀胱炎及び残尿量増加が各 5 件、尿閉 4 件であった。

一方、有効性解析対象症例 2,429 例において「有効」と評価された割合は 81.9%（1,990/2,429 例）であった。有効性解析対象症例のうち増量症例は 552 例であり、増量症例での有効率は 80.6%（445/552 例）、非増量症例 1,877 例での有効率は 82.3%（1,545/1,877 例）であった。有効性解析対象症例 2,429 例における増

量症例 552 例のうち、臨床所見である起床中排尿回数（回/日）、就寝中排尿回数（回/日）、尿意切迫感（回/日）、切迫性尿失禁回数（回/週）が測定された症例において、増量症例について、起床中排尿回数、就寝中排尿回数、尿意切迫感及び切迫性尿失禁回数のいずれも、増量前に比べて増量 1 ヵ月後の各測定時期で測定値の低下が認められた。

以上より、本調査の結果において本剤の安全性、有効性に関する新たな問題点は認められなかった。

（「Ⅷ. 8. (2) 2) 製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）」の項参照）

③再審査結果

2015 年 7 月に再審査申請を行った結果、2016 年 12 月に『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器法）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ムスカリン受容体拮抗薬

オキシブチニン塩酸塩、プロピベリン塩酸塩、酒石酸トルテロジン、コハク酸ソリフェナシン、フェソテロジンフマル酸塩

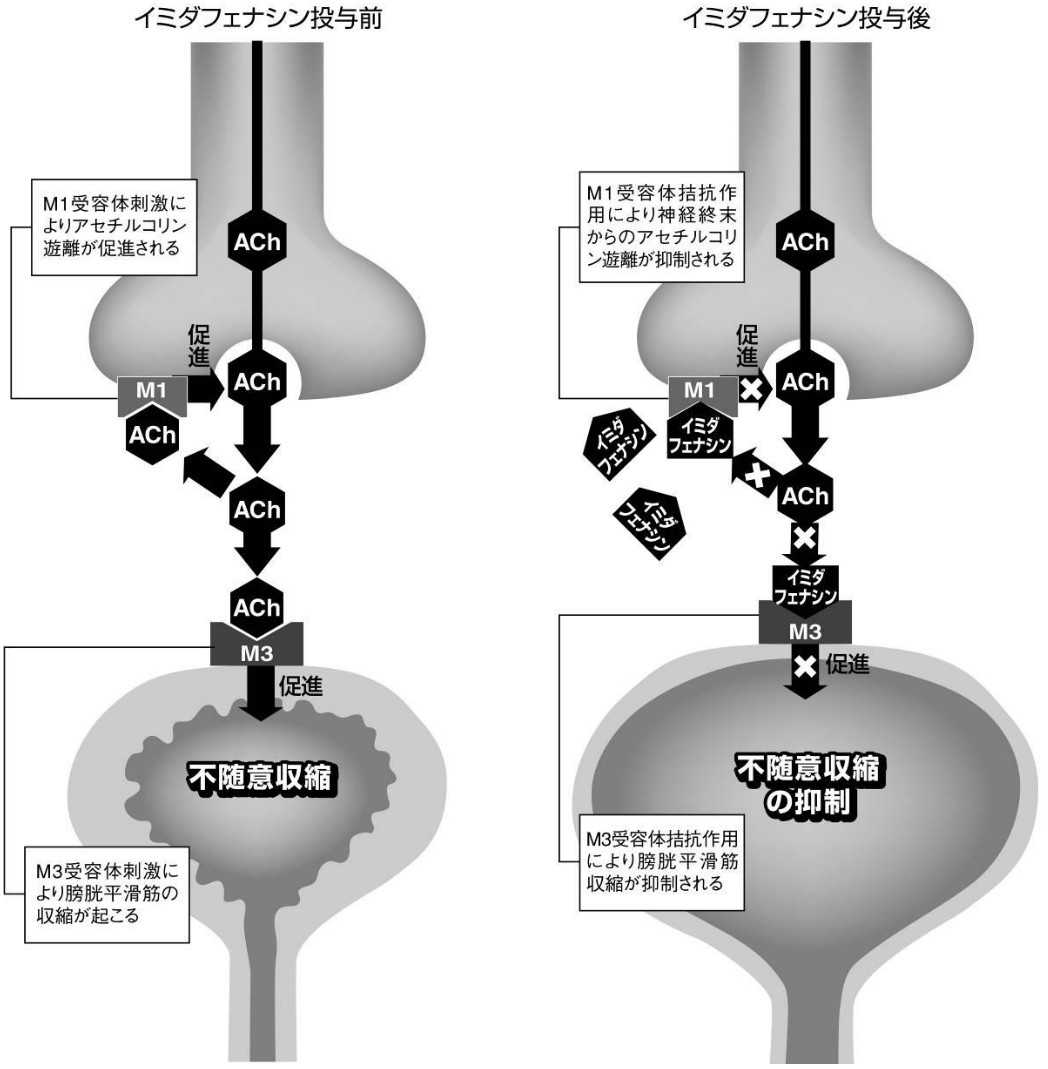
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

膀胱収縮は、アセチルコリンにより誘発され、膀胱平滑筋のムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプ M3 を介していることが知られている。また、膀胱の神経終末からのアセチルコリン遊離はムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプ M1 刺激により促進されると考えられている。

イミダフェナシンは *in vitro* において受容体サブタイプ M3 及び M1 に対して拮抗作用を示し、膀胱においては M1 拮抗によるアセチルコリン遊離抑制と M3 拮抗による膀胱平滑筋収縮抑制作用を示す。唾液腺の分泌抑制作用に比べ膀胱の収縮抑制作用が相対的に強く、臨床における本剤の有効性と安全性に寄与していることが推察される[9)]。



(2)薬効を裏付ける試験成績

1)ムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプに対する作用(*in vitro*)

①ムスカリン性アセチルコリン受容体選択性の検討

ウサギ及びモルモットの摘出組織標本を用いて精管(M1)、心房(M2)及び回腸(M3)におけるムスカリン性アゴニストの反応に対する拮抗作用を検討した結果、心房(M2)に比べ回腸(M3)及び精管(M1)に強い拮抗作用を示した(*in vitro*)。ヒト主代謝物(M-2、M-4 及び M-9)は、ムスカリン性アセチルコリン受容体に対する拮抗作用を示さなかった[10](*in vitro*)。

M1 受容体(ウサギ摘出精管)、M2 受容体(モルモット摘出心房)及び M3 受容体(モルモット摘出回腸)におけるムスカリン性アゴニストとの拮抗作用

薬剤	Kb(nmol/L)		
	ウサギ摘出精管(M1 受容体)	モルモット摘出心房(M2 受容体)	モルモット摘出回腸(M3 受容体)
イミダフェナシン	0.699(0.497～0.903)	4.47(2.61～6.49)	0.536(0.286～0.803)
酒石酸トルテロジン	2.47 (1.60～3.45)	2.53(0.313～5.92)	1.81 (0.815～2.87)
オキシブチニン塩酸塩	3.76 (2.41～5.10)	3.59(1.28～6.36)	4.67 (3.06～6.38)
プロピベリン塩酸塩	1100 (815～1380)	329 (153～534)	246 (166～327)

(n=6)　　( ):95%信頼区間

[試験方法]

M1 受容体(ウサギ摘出精管)、M2 受容体(モルモット摘出心房)及び M3 受容体(モルモット摘出回腸)におけるムスカリン性アゴニスト(精管:McN-A-343、心房・回腸:アセチルコリン)との拮抗作用をイミダフェナシン及び主代謝物(M-2、M-4、M-9)で検討した(n=6)。

注)受容体の阻害定数は一般に K_i 値が用いられるが、本試験は受容体を含む摘出組織標本への結合定数 Kb 値を用いた。

②ヒトムスカリン受容体に対する親和性の検討

受容体結合試験において、組み換えヒトムスカリン受容体サブタイプ Hm1 から Hm5 に対する拮抗作用を検討した結果、イミダフェナシンの親和性(K_i 値)は Hm3(1.42 nmol/L)、Hm5(2.63 nmol/L)、Hm1(7.55 nmol/L)、Hm4(8.86 nmol/L)、Hm2(22.6 nmol/L)の順に小さく、Hm2 受容体に比べ Hm3 及び Hm1 受容体に対する親和性が高いことが示された[10](*in vitro*)。

ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する親和性

	K_i 値(nmol/L、平均値)				
イミダフェナシン	Hm1	Hm2	Hm3	Hm4	Hm5
	7.55	22.6	1.42	8.86	2.63

平均値(n=3)

[試験方法]

組み換えヒトムスカリン受容体(Hm1、Hm2、Hm3、Hm4、Hm5)を発現させた CHO-K1 細胞を用いてリガンド(^{3}H-N-Methylscopolamine)との拮抗作用を検討した(n=3)。

③摘出ラット膀胱のアセチルコリン遊離に及ぼす影響

イミダフェナシンは、ラット摘出膀胱の M3 及び M1 受容体に拮抗しアセチルコリン遊離及び膀胱収縮に対して抑制効果を示した[10),11)]（*in vitro*）。

イミダフェナシンの摘出ラット膀胱のアセチルコリン遊離に及ぼす影響

	アセチルコリン遊離 IC_{50}値（nmol/L）	膀胱収縮 IC_{50}値（nmol/L）
イミダフェナシン	0.747	0.147
ピレンゼピン塩酸塩	13.7	15.2
酒石酸トルテロジン	24.4	0.911
オキシブチニン塩酸塩	76.5	1.55
塩酸メトクトラミン	849	142

［試験方法］

ラット摘出膀胱をエゼリン（アセチルコリン分解酵素阻害剤）処置下で電気刺激することで、膀胱からのアセチルコリン遊離（n=4）及び膀胱収縮亢進（n=5）モデルを作製し、各種薬剤による抑制作用を IC_{50} 値（50%抑制濃度）を指標として検討した。

④ムスカリン受容体以外の受容体に対する抑制作用

イミダフェナシンは膀胱機能に対し、ムスカリン受容体以外には作用点がないことが示唆された[12)]。

各種受容体・チャネルに対する抑制作用

受容体/チャネル	イミダフェナシン IC_{50}値（nM）
アドレナリン β_3 受容体	＞100
ATP 感受性カリウムチャネル（K_{ATP}）	＞100
プリン受容体サブタイプ 2X（P_{2X}）	＞100
タキキニン受容体サブタイプ 1（NK_1）	＞100
プロスタグランジン EP1 受容体（hEP1）	＞10,000

［試験方法］

膀胱機能に関与する受容体について、イミダフェナシンの作用を検討するため β_3、NK_1、P_{2X} 受容体及び K_{ATP} チャネルに対するイミダフェナシンの結合性を 100nM で検討した。また、hEP1 受容体に対する機能を 1～10,000nM で検討した。

2)膀胱に対する作用(*in vivo*)

①ラット律動的膀胱収縮に及ぼす影響

イミダフェナシンは、律動的膀胱収縮の振幅(収縮力)を用量依存的に低下させた[13](ラット)。

ラット律動的膀胱収縮抑制作用

薬　剤	ID_{30}値(mg/kg)	(95%信頼区間)
イミダフェナシン	0.17	(0.14～0.21)
酒石酸トルテロジン	3.0	(1.7～4.7)
プロピベリン塩酸塩	15	(8.6～23)
オキシブチニン塩酸塩	3.2	(0.42～5.5)

(n=6)

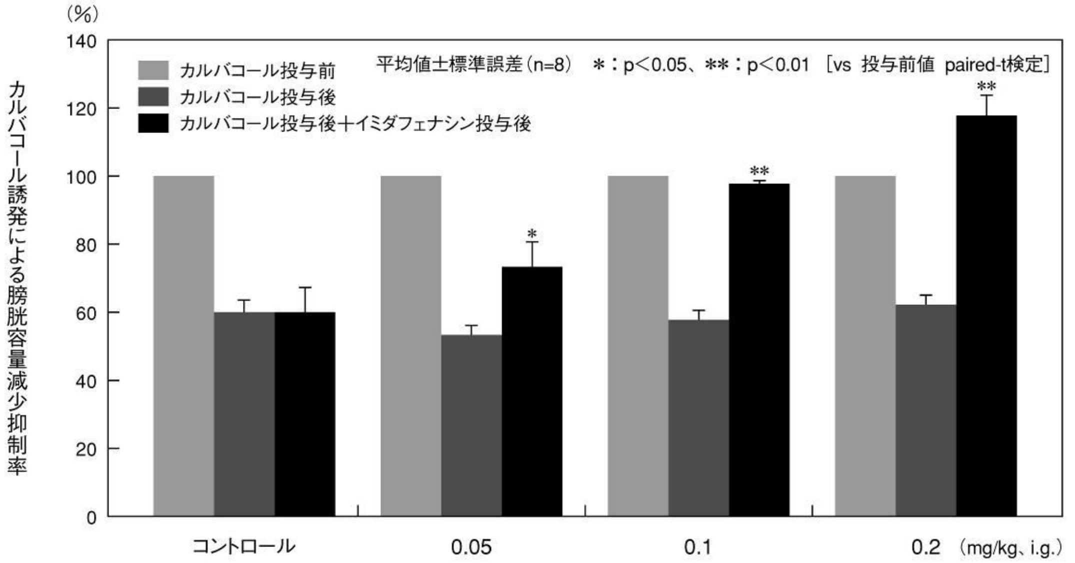
[試験方法]

覚醒下の雄ラット(n=6)の膀胱内に留置バルーン(0.3mL の蒸留水を注入)処置を施すことで、律動的膀胱収縮モデルを作製し、各種薬剤の胃内投与による律動的膀胱収縮の振幅(収縮力)抑制作用を、ID_{30}(30%抑制用量)を指標として検討した。

②カルバコール誘発ラット膀胱過反射モデルにおける膀胱容量減少抑制作用の検討

イミダフェナシンは、コリン作動薬であるカルバコールにより誘発した膀胱容量の減少を用量依存的に抑制し、その ID_{50}値は 0.055mg/kg であった[13](ラット)。

カルバコール誘発ラット膀胱過反射モデルにおける膀胱容量の変化



[試験方法]

覚醒下の雄ラット(n=8)に、一側の腸骨動脈からカルバコールを逆行性投与することで排尿反射亢進(膀胱過反射による膀胱容量の減少)を誘発させたモデルを作製し、イミダフェナシンの胃内投与による抑制作用を、ID_{50}(50%抑制用量)を指標として検討した。

3)膀胱選択性

①ラット唾液分泌に及ぼす影響

ラットを用いた検討において、律動的膀胱収縮抑制作用とカルバコール刺激唾液分泌抑制作用とのイミダフェナシンの作用比（唾液分泌 ID_{50}/律動的膀胱収縮 ID_{30}）は 8.8 であり、プロピベリン塩酸塩に比べ約 10 倍大きく、イミダフェナシンは高い膀胱選択性を示した[13]。

ラット律動的膀胱収縮抑制と唾液分泌抑制に対する選択性

薬　剤	律動的膀胱収縮 ID_{30} (mg/kg) (n=6)	唾液分泌 ID_{50} (mg/kg) (n=10)	唾液分泌 ID_{50}/律動的膀胱収縮 ID_{30} (2 4 6 8 10)
イミダフェナシン	0.17	1.5	8.8
プロピベリン塩酸塩	15	14	0.9
オキシブチニン塩酸塩	3.2	4.4	1.4
酒石酸トルテロジン	3.0	15	5.0

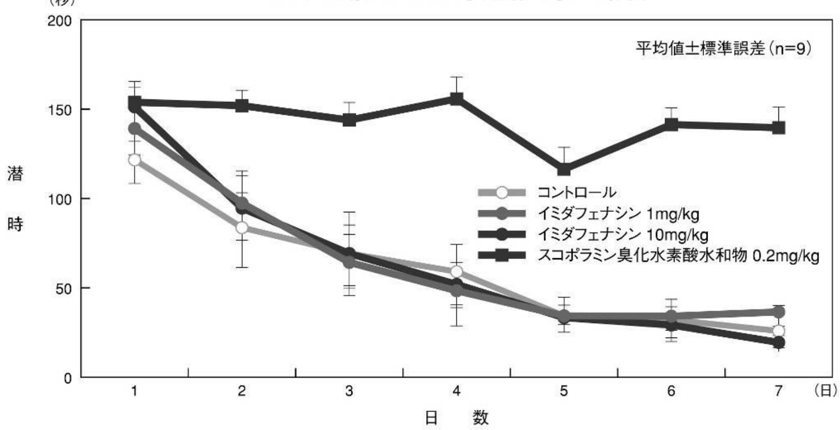
［試験方法］

律動的膀胱収縮は、覚醒下の雄ラット（n=6）の膀胱内に留置バルーン処置を施すことで作製し、各種薬剤の胃内投与による律動的膀胱収縮の振幅（収縮力）抑制作用を、ID_{30}により評価した。唾液分泌は、覚醒下の雄ラットに各種薬剤を経口投与し、カルバコール（0.1mg/kg 腹腔内投与）刺激による唾液分泌の有無により ID_{50}で評価した。

②モリス水迷路学習に及ぼす影響

ラットのモリス水迷路を用いた空間認知機能の評価において、イミダフェナシンの M1 受容体拮抗作用により空間認知機能が障害される可能性は低いと推測された[13]。

ラットを用いたモリス水迷路に対する影響



［試験方法］

記憶学習に及ぼす影響について評価するため、雄ラット（n=9）をプール（直径150cm、深さ45cm）のスタート地点から放し、プラットホーム（直径12cm、水面下1cm）に到達するまでの時間（潜時）を最大90秒間測定した。この操作を1日15～20分おきに2回、連続7日間行った。各日における2試行分の潜時を合計し、平均値±標準誤差で示した。薬剤は毎日1回目の試行45分前に経口投与した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1． 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

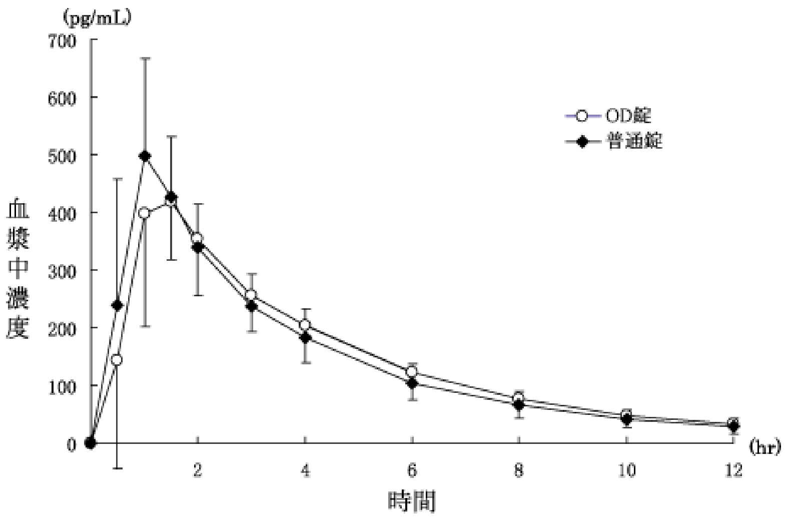
該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与（生物学的同等性試験）

健康成人男性を対象としたイミダフェナシン錠 0.1mg（普通錠：フィルムコーティング錠）及びイミダフェナシン OD 錠 0.1mg（口腔内崩壊錠）のクロスオーバー法による水なし（24 例）及び水あり（24 例）の空腹時単回経口投与における同等性試験において、それぞれ生物学的に同等であることが確認された[14)]。

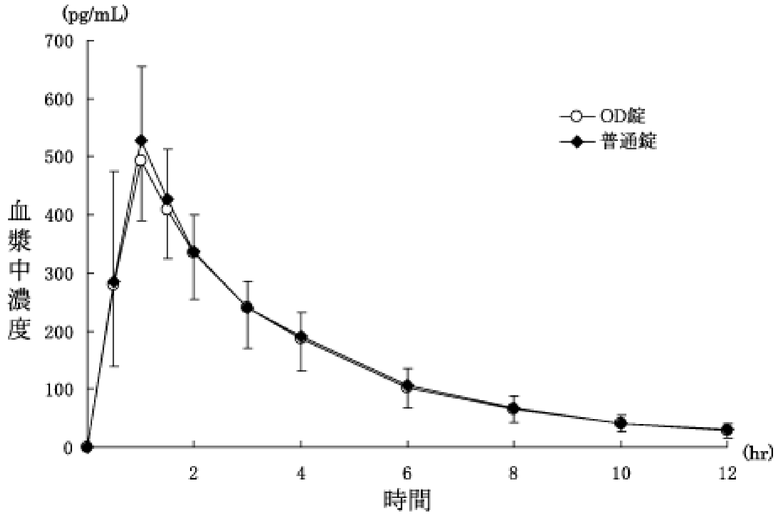
ｉ）水なし投与試験



製剤	T_{max} (hr)	T_{max}※ (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\to12}$ (pg･hr/mL)	$AUC_{0\to\infty}$ (pg･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
OD 錠	1.4±0.7	1.3［0.5-4.0］	487±137	1830±492	1990±564	3.09±0.46
普通錠	1.1±0.3	1.0［0.5-2.0］	552±140	1810±467	1940±522	3.04±0.41

平均値±標準偏差（n=24）、※：中央値［最小値－最大値］

ⅱ）水あり投与試験

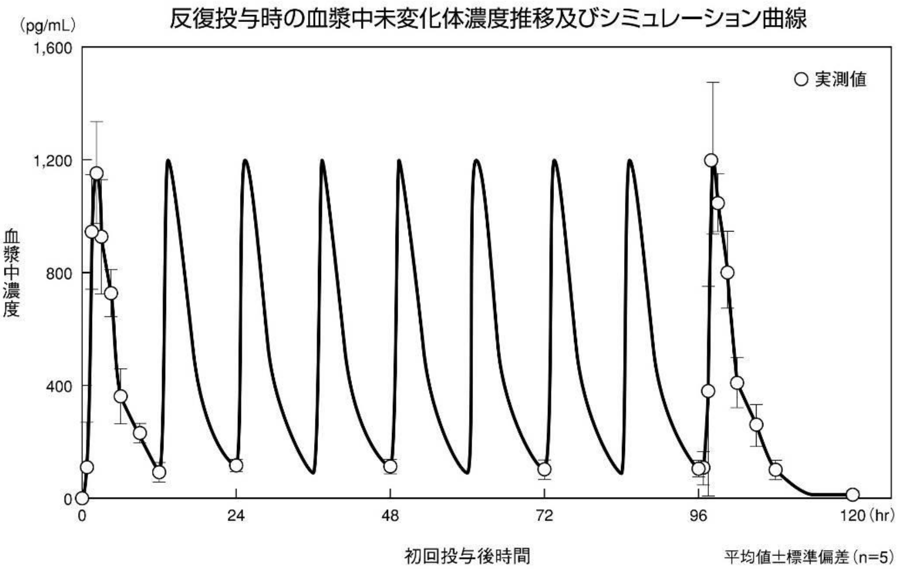


製剤	T_{max} (hr)	T_{max}※ (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\rightarrow12}$ (pg･hr/mL)	$AUC_{0\rightarrow\infty}$ (pg･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
OD 錠	1.0±0.2	1.0［0.5-1.5］	495±99.8	1810±449	1940±493	3.08±0.44
普通錠	1.0±0.2	1.0［0.5-1.5］	541±119	1860±381	2000±422	3.15±0.52

平均値±標準偏差（n=24)、※：中央値［最小値－最大値］

2)反復投与

健康成人男性 5 例にイミダフェナシン 0.25mg を食後に 1 日 2 回 5 日間（5 日目は 1 回のみ）反復投与した時、初回投与後と最終回投与後の血漿中濃度推移はほぼ同様であった。また、薬物動態パラメータにも変動は認められず、反復投与による蓄積性は認められなかった [6]。



反復投与による血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与日	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\to12}$ (pg・hr/mL)	$AUC_{0\to\infty}$ (pg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
1 日目	1.0 [1.0-2.0]	1240±250	5580±550	5970±690	2.8±0.2
5 日目	2.0* [2.0-3.0]	1240±220	5630±660	6040±770	2.7±0.2

平均値±標準偏差（n=5）、T_{max}のみ中央値［最小値－最大値］、＊：p＜0.05［vs 1 日目 t 検定］

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

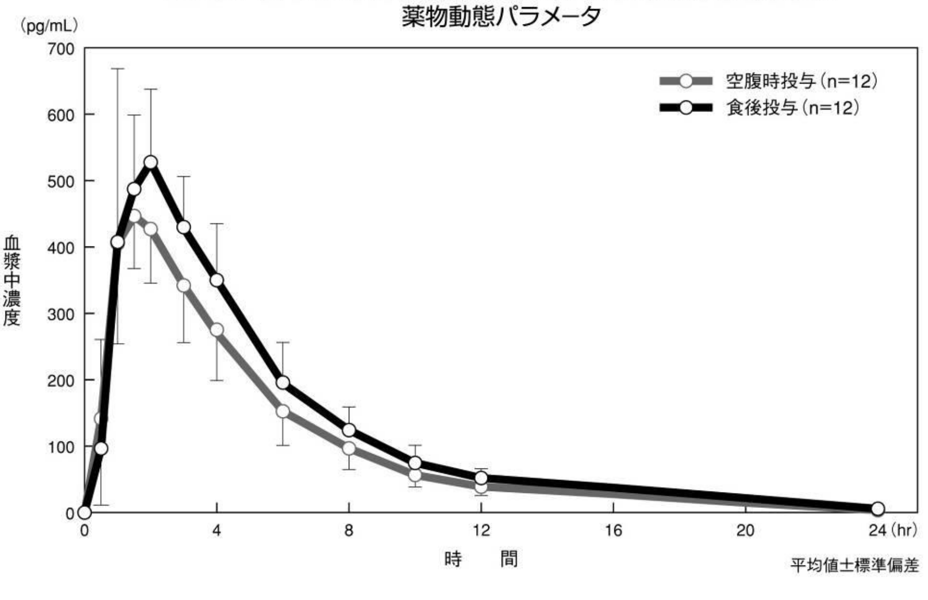
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性 12 例にイミダフェナシン 0.1mg を空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後 1.5 時間で最高に達し、その濃度は 471pg/mL で、消失半減期は 2.9 時間であった。

また、食後に単回経口投与した時は、血漿中濃度は投与後 1.3 時間で最高に達し、その濃度は 611pg/mL で、消失半減期は 2.9 時間であり、空腹時投与に比し C_{max}は 1.3 倍、$AUC_{0\to12}$は 1.2 倍であった[15]。

単回経口投与時の食事の有無による血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータ



投与条件	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\to12}$ (pg・hr/mL)	$AUC_{0\to\infty}$ (pg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
空腹時	1.5 [1.0-2.0]	471±107	2230±540	2400±610	2.9±0.2
食　後	1.3 [1.0-3.0]	611±113	2690±470	2910±530	2.9±0.2

平均値±標準偏差（n=12)、T_{max}のみ中央値［最小値－最大値］

2)併用薬の影響

①併用によるジゴキシンの血中濃度への影響

健康成人男性12例を対象として、イミダフェナシン0.1mgを1日2回とジゴキシン(負荷用量0.25mg、維持用量0.125mg)1日1回を8日間併用投与した時と、ジゴキシン単独投与時の血漿中薬物動態について検討した。

その結果、イミダフェナシンはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた[16)]。

イミダフェナシン併用時のジゴキシンの薬物動態パラメータ

薬　剤	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\rightarrow 24}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
ジゴキシン	1.0 [0.50-1.5]	0.971±0.232	7.98±1.16	15±3
イミダフェナシン+ジゴキシン	1.0 [0.50-2.0]	0.850±0.196	7.91±0.90	14±3

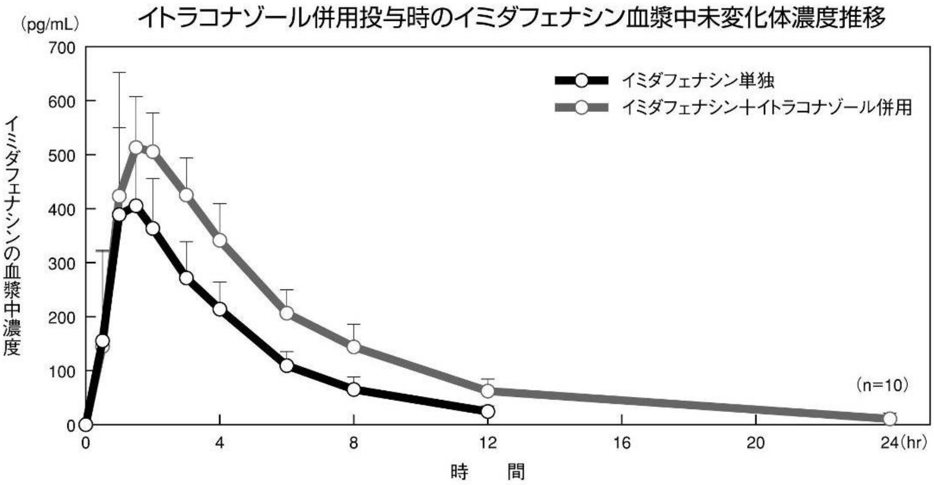
平均値±標準偏差(n=12)、T_{max}のみ中央値[最小値－最大値]

②イトラコナゾールとの併用による本剤の血中濃度への影響

健康成人男性10例に対してイミダフェナシン0.1mgを空腹時に単回経口投与した。6日間の休薬後、イトラコナゾール200mgを1日1回7日間朝食直後に経口投与し、8日目の朝空腹時にイトラコナゾール200mgを経口投与し、1時間後にイミダフェナシン0.1mgを経口投与した。その後、9日目にイトラコナゾール200mgを朝食直後に経口投与した。

その結果、イミダフェナシン単独投与時に比べ、イトラコナゾール併用時のイミダフェナシン血漿中未変化体のC_{max}及び$AUC_{0\rightarrow\infty}$はそれぞれ約1.3倍及び約1.8倍に上昇した[17)]。

(「Ⅷ. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照)



イトラコナゾール併用時のイミダフェナシン血漿中未変化体濃度推移

薬　剤	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\rightarrow\infty}$ (pg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
イミダフェナシン	1.3 [1.0-2.0]	444±117	1860±540	2.6±0.6
イミダフェナシン+イトラコナゾール	1.5 [1.0-3.0]	579±105	3260±700	4.1±0.8

平均値±標準偏差(n=10)、T_{max}のみ中央値[最小値－最大値]

2．薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメント解析法により薬物動態パラメータを求めた。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

健康成人男性 12 例にイミダフェナシン 0.1mg を食後に単回経口投与した場合の消失速度定数（Kel）は $0.240hr^{-1}$ であった [15)]。

(4)クリアランス

健康成人男性 12 例にイミダフェナシン 0.1mg を食後に単回経口投与した場合の経口クリアランス（CL/F）は 35.5L/hr であった [15)]。

(5)分布容積

健康成人男性 12 例にイミダフェナシン 0.1mg を食後に単回経口投与した場合の分布容積(V/F)は 147L であった [15)]。

(6)その他

該当資料なし

3．母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

国内第Ⅲ相長期投与試験及び国内第Ⅲ相増量長期投与試験の過活動膀胱患者（20～85 歳）852 例（軽度の肝機能障害患者 101 例、軽度の腎機能障害患者 116 例、中等度の腎機能障害患者 14 例を含む）と、健康成人（20～75 歳）90 例の計 3,168 時点の血漿中濃度を解析対象として、母集団薬物動態（PPK）解析を行った。NONMEM*による PPK 解析には、吸収のラグタイムがある 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを用い、体重、年齢、性差、飲酒歴、喫煙歴、肝機能指標（AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、アルカリホスファターゼ（Al-P）、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン）、腎機能指標（血清クレアチニン、血中尿素窒素）、血中アルブミン値とイミダフェナシンの経口クリアランス（CL/F）との関係を評価した [18)]。

＊NONMEM(Nonlinear Mixed Effect Model)はカリフォルニア大学サンフランシスコ校のthe NONMEM Projectが開発した解析ソフトである。

(2)パラメータ変動要因

母集団パラメータ	推定値 (95%信頼区間)	個体間変動
全身クリアランス（L/hr）	23.1（21.2～25.0）	32.4%
中心コンパートメントの分布容積（L）	109（102～116）	23.3%
コンパートメント間のクリアランス（L/hr）	3.50（2.95～4.05）	－
末梢コンパートメントの分布容積（L）	44.3（33.8～54.8）	－
吸収速度定数（1/hr）	3.07（2.55～3.59）	136.7%
吸収のラグタイム（hr）	0.436（0.422～0.450）	－
個体内変動	37.3%	－

各共変量が本剤の経口クリアランス(CL/F)におよぼす影響は以下のようであった。

①加齢の影響

加齢に伴い低下した。過活動膀胱患者における年齢の 95%点（77 歳）と 5%点（37 歳）の CL/F を比較すると、95%点における CL/F は 5%点のそれより 14%低値を示し、加齢の影響は小さかった。

②肝機能障害の影響

Al-P の上昇に伴い低下した。過活動膀胱患者の標準的な Al-P 値（220IU/L）と 95%点（355IU/L）の CL/F を比較すると、95%点における CL/F は標準値のそれより 4%低値を示した。イミダフェナシンは肝代謝型の薬剤であるため、肝機能障害により CL/F が低下したが、軽度の肝機能障害の範囲内では、Al-P の上昇がイミダフェナシンの CL/F に与える影響は小さかった。

③その他の共変量の影響

性別、飲酒歴、喫煙歴、患者と健康成人の別、体重、AST（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビン、γ-GTP、乳酸脱水素酵素、アルブミン、血清クレアチニン、血中尿素窒素は、イミダフェナシンの薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。

以上、PPK 解析より本剤の経口クリアランス（CL/F）は、年齢、肝機能パラメータによる影響を受けることが分かったが、いずれも 20%以内であり、これらの共変量の影響は小さいと考えられた。
なお、国内第Ⅲ相増量長期投与試験を含む臨床試験の 0.2mg/日及び 0.4mg/日投与例において、中等度以上の肝障害患者及び重度の腎障害患者での使用経験はなかった。
（「Ⅷ. 6. (2)腎機能障害患者」及び「Ⅷ. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照）

４. 吸収

1) バイオアベイラビリティ（外国人データ）

外国人健康成人男性 14 例に、クロスオーバー法によりイミダフェナシン 0.1mg を空腹時に単回経口投与及び 0.028mg の 15 分間静脈内持続投与した時、絶対的バイオアベイラビリティ（B.A.）は 57.8%であった[19]。

単回経口投与及び静脈内投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与方法（投与量）	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\to\infty}$ (pg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	B.A. (%)
経口投与（0.1mg）	1.0	416±103	2060±570	3.0±0.3	57.8±6.3
静脈内投与（0.028mg）	0.25	476±169	993±200	3.2±0.4	－

平均値±標準偏差（n=14）、T_{max}のみ中央値

2) 吸収部位、吸収率（外国人データ）

外国人健康成人男性6例に、[^{14}C]イミダフェナシン0.25mgを空腹時に単回経口投与した時、糞中に未変化体は排泄されず、本剤は消化管からほぼ100%吸収されると考えられた[20]。

［参考］

胃、十二指腸、空腸、回腸を結紮したラットの各消化管ループ内に[^{14}C]イミダフェナシン0.5mg/kgを単回投与し、投与2時間後までの吸収率を測定した。胃における吸収率は8.8%と少なく、十二指腸、空腸、回腸における吸収率※は79.2～95.5%と良好で、イミダフェナシンの吸収部位は小腸全域であり、速やかに吸収されることが明らかとなった[21]。

※：吸収率は消化管ループ内に投与した放射能量に対する投与 2 時間後にループ内に残存した放射能量の比率（残存率%）を求め、これを 100%から差し引いて算出した。

3)腸肝循環

ヒトでの該当資料なし

[参考]

ラット

総胆管にカニューレを挿入した絶食下のラットに[^{14}C]イミダフェナシン 0.5mg/kg を単回経口投与し、得られた胆汁を別のラットの十二指腸に投与し、胆汁、尿及び糞中への放射能の排泄を検討した。投与 48 時間後までに　胆汁、尿及び糞中にそれぞれ投与量の 30.0、11.1 及び 62.4%が排泄されたことにより、胆汁排泄された放射能の 41.1%が消化管から再吸収され、本剤の腸肝循環が確認された[21)]。

4)口腔粘膜からの吸収（イミダフェナシン OD 錠（口腔内崩壊錠）口腔粘膜吸収試験）

健康成人男性 8 例にイミダフェナシン OD 錠 0.1mg を嚥下せずに口腔内にて崩壊させ、1 分間滞留させた後、口腔内滞留物を唾液と共に回収し、口腔粘膜からの吸収性を検討した。

口腔内回収液中のイミダフェナシン濃度を測定し算出した未変化体の口腔からの回収率は 102.0±5.5%（95%信頼区間 97.5～106.5%）であった。一方、血漿中イミダフェナシン未変化体の $AUC_{0\text{-}12}$ の平均値は 26.8±37.5pg･hr/mL（生物学的同等性試験で 0.1mg を経口投与した時の $AUC_{0\text{-}12}$ と比較して 2%以下）であった。これらの結果から、未変化体の口腔粘膜からの吸収は僅かであり、嚥下された後の消化管吸収に伴う血漿中薬物動態に影響を与えない程度であると推測された[14)]。

（「Ⅶ. 1.（4）1）食事の影響」の項参照）

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

５．分布

(1)血液-脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

[参考]

[^{14}C]イミダフェナシン 0.5mg/kg を絶食下で雄ラットに単回経口投与し、投与 2、24 時間後に血漿中及び脳組織内放射能濃度を測定すると、投与 2 時間後の脳組織内放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.11 倍で、投与 24 時間後には脳内放射能は消失した[21)]。

(2)血液-胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

[参考]

[^{14}C]イミダフェナシン 0.5mg/kg を絶食下で妊娠 18 日目のラットに単回経口投与し、投与 1、24 及び 48 時間後に組織内濃度を測定すると、投与 1 時間後の母体では肝臓及び腎臓に高い放射能が認められた。胎盤、卵巣、子宮には母体血漿中放射能濃度の 1.3～2.3 倍、羊膜に母体血漿中濃度と同程度の放射能濃度が認められた。母体組織の放射能濃度は経時的に低下し、投与 48 時間後では投与 1 時間後の放射能濃度の 5%以下あるいは検出限界未満であった。投与 1 時間後の胎児 1 匹あたりの放射能分布率は投与量の 0.03%で、投与 24 及び 48 時間後では 0.01%未満であった。以後速やかに胎児の組織内放射能濃度は減少し、胎児組織の放射能濃度は、母体血漿中濃度と同様かそれ以下の濃度を示し、消失も速やかで胎児体内に残存する傾向は認められなかった[21)]。

(3)乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

［参考］

分娩 10 日後の授乳中ラットに[^{14}C]イミダフェナシン 0.5mg/kg を非絶食下で単回経口投与すると、乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度を示した後漸減し、48 時間後には最高濃度の 2.3%に低下した。また、血漿中放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高濃度を示した後漸減し、48 時間後には最高濃度の 1.9%に低下した。乳汁中放射能濃度は投与 2 時間後から 24 時間後まで血漿中放射能濃度の 1.88～3.37 倍で推移し、C_{max}及び $AUC_{0\to\infty}$の乳汁/血漿比はそれぞれ 1.26 及び 2.03 であった[21)]。

（「Ⅷ. 6. (6)授乳婦」の項参照）

授乳中ラット単回経口投与時の血漿及び乳汁中の薬物動態パラメータ

	T_{max} (hr)	C_{max} (ng eq./mL)	$AUC_{0\to\infty}$ (ng eq.・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
血漿	0.5±0.0	56±19	351±60	13±3
乳汁	1.0±0.0	71±28	705±89	9.8±1.3
乳汁／血漿	－	1.26±0.09	2.03±0.28	－

平均値±標準偏差（n=4）

(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

ヒトでの該当資料なし

［参考］

1)組織内濃度

雄ラットに[^{14}C]イミダフェナシン 0.5mg/kg を絶食下で単回経口投与し、投与 2、24 及び 168 時間後に組織内放射能濃度を測定すると、全測定組織において放射能濃度は投与 2 時間後に最高値を示した。肝臓、腎臓、膀胱の放射能濃度は高く、血漿中放射能濃度の 52、8.3 及び 4.5 倍であった。一方、脳、精巣、骨、眼球及び下垂体では血液中濃度の 0.11～0.26 倍であった。投与 168 時間後には、肝臓、肺、気管、腎臓に放射能が認められたが、それぞれの組織における最高濃度の 1.2～27%であった[21)]。

ラット単回経口投与後の各組織内放射能

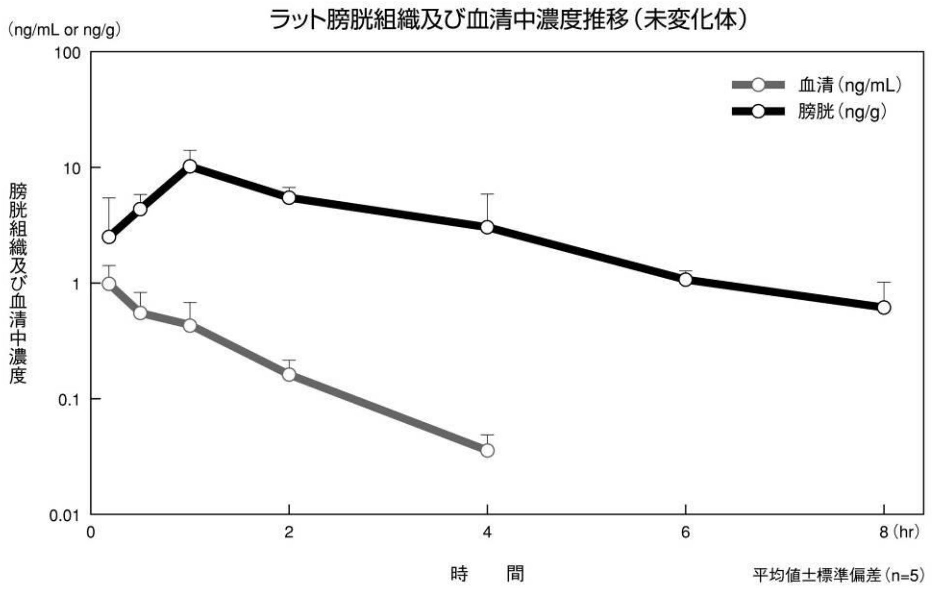
組　織	放射活性含量（ng eq./g 又は mL）		
	2 時間後	24 時間後	168 時間後
血液	29.10	3.32	0.00
血漿	34.31	3.81	0.00
脳	3.65	0.00	0.00
胸腺	15.77	1.04	0.00
心臓	20.84	1.91	0.58
肺	36.03	13.75	6.89
肝臓	1674.23	108.44	20.05
膵臓	53.47	2.44	0.49
脾臓	21.40	3.95	2.16
腎臓	270.68	17.37	5.23
精巣	7.54	1.46	0.52
精巣上体	16.62	2.67	0.81
精嚢	19.31	3.01	0.74
筋肉	14.20	1.16	0.08
脂肪	11.26	0.97	0.08
皮膚	20.82	6.24	2.74
胃＋内容物	4249.40	238.78	1.11

組　織	放射活性含量（ng eq./g 又は mL）		
	2 時間後	24 時間後	168 時間後
小腸＋内容物	13131.84	112.87	1.15
大腸＋内容物	1293.07	487.56	2.49
骨	8.48	1.11	0.00
眼球	6.81	1.50	0.00
ハーダー腺	28.89	4.12	0.49
下垂体	7.14	0.00	0.00
顎下腺	28.98	1.70	0.64
舌下腺	25.34	0.00	0.00
耳下腺	19.79	3.69	1.19
リンパ節	18.10	1.34	0.00
甲状腺	27.08	3.97	0.83
気管	21.05	12.65	5.78
副腎	34.54	0.00	0.00
膀胱	141.24	21.65	0.91
褐色脂肪	14.78	2.66	0.37
前立腺	31.03	3.50	0.00

(n=3)

2)膀胱組織への移行

イミダフェナシン 0.5mg/kg を絶食下でラットに単回経口投与した時、膀胱組織中濃度は 1 時間後に最大値（10.9ng/g）を示し、1.8 時間の半減期で血清中濃度よりも緩徐に消失した。膀胱における C_{max} 及び $AUC_{0→∞}$ は、それぞれ血清中の 10.7 及び 25.4 倍高い値を示した。これらの結果により、本剤が標的組織である膀胱に血中濃度よりも高濃度に、かつ持続して分布することが確認された[21]。



ラット単回経口投与時の血清及び膀胱組織における薬物動態パラメータ

	T_{max} (hr)	C_{max} (血清：ng/mL 膀胱：ng/g)	$AUC_{0→∞}$ (血清：ng・hr/mL 膀胱：ng・hr/g)	$T_{1/2}$ (hr)
血清	0.17	1.02	1.18	0.86
膀胱	1.0	10.9	30.0	1.8
膀胱／血清	－	10.7	25.4	－

(n=5)

(6)血漿蛋白結合率

ヒト新鮮血漿を用いた *in vitro* における本剤の血漿蛋白結合率（限外濾過法）は、0.25mg 反復投与時の定常状態の C_{max} に近い濃度である 1ng/mL では 88.8%、10ng/mL では 87.1%であり、主結合蛋白はヒト血清アルブミン(HSA)及び α_1-酸性糖蛋白であった。

また、[^{14}C]イミダフェナシンを添加したラット、イヌ及びヒト血液の血漿中放射能は、有機溶媒でほぼ完全に回収されることから、蛋白との結合様式は可逆的結合と推測された[21]。

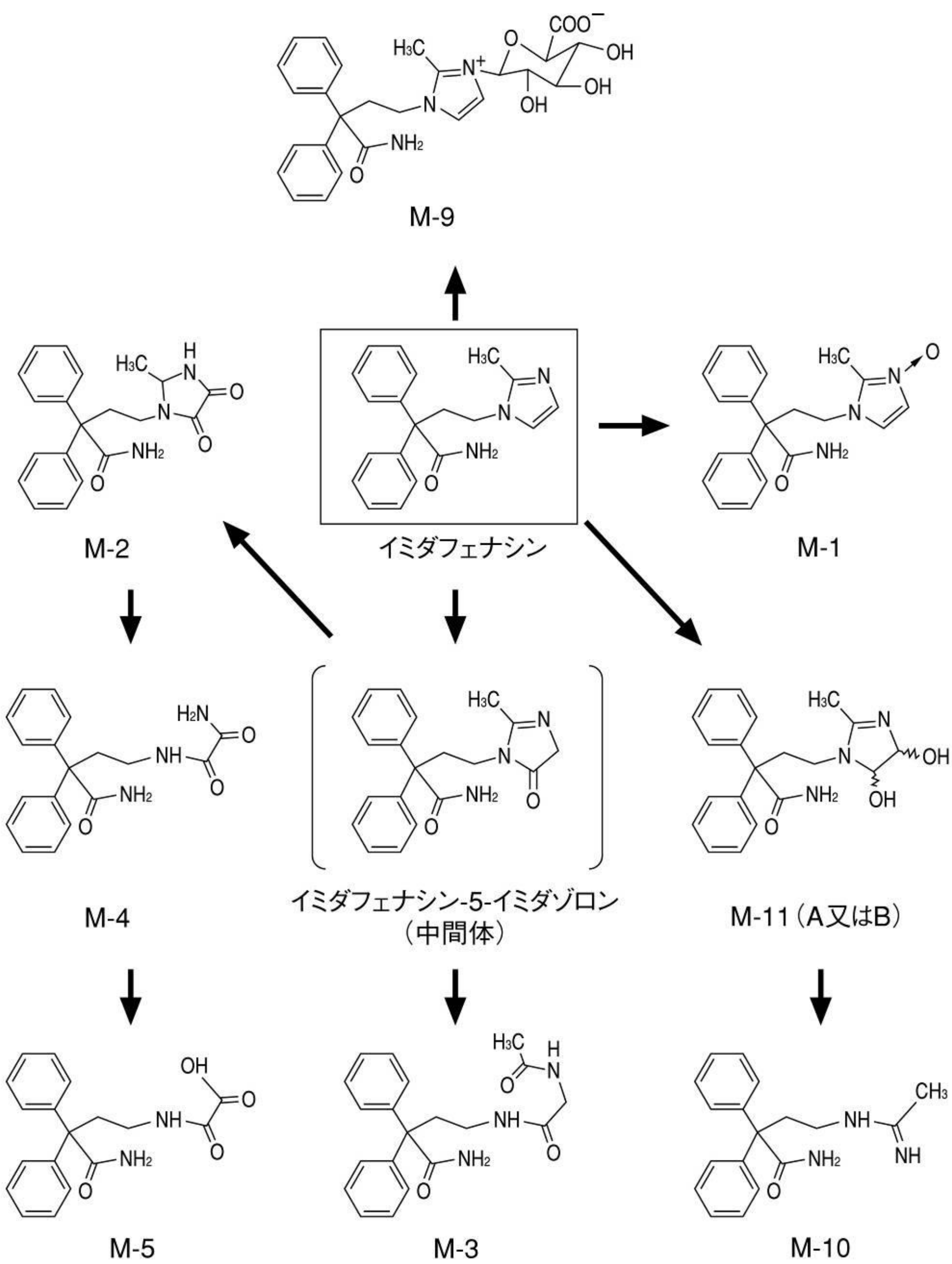
６． 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

外国人健康成人男性 6 例に[^{14}C]イミダフェナシン 0.25mg を空腹時に単回経口投与した時、血漿中主要代謝物はメチルイミダゾール基が酸化された M-2、また M-2 のメチルイミダゾール基が環開裂を受けた M-4 及び未変化体の N-グルクロン酸抱合体である M-9 であった。また、尿中の主要代謝物は M-2、M-9、M-11A 及び M-11B、糞中の主要代謝物は M-2、M-10、M-11A 及び M-11B であった[20]。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

イミダフェナシンの代謝は大部分が肝臓で行われ、次のような代謝物、代謝経路が推定された。



(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

イミダフェナシンの酸化的代謝（M-2 及び M-4 への代謝）は CYP 分子種のうち主として CYP3A4 が、抱合代謝（M-9 への代謝）にはグルクロン酸転移酵素（UGT）分子種のうち UGT1A4 が関与することが推定された[22]。

（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

［参考］

肝薬物代謝酵素系に対する作用

イミダフェナシン及びその主代謝物 M-2、M-4 及び M-9 は、ヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）のいずれに対しても、阻害作用が認められる濃度は承認用量におけるヒト血漿中濃度より 10,000 倍以上高く、本剤が併用薬の代謝に影響を与える可能性は低いものと考えられた[22]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

外国人健康成人男性 14 例にイミダフェナシン 0.1mg を空腹時に単回経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは 57.8%であり、本剤は経口投与後に約 40%が肝臓で初回通過効果を受けると考えられた[19]。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトにおける主要血漿中代謝物である M-2、M-4 及び M-9 の抗コリン作用について、摘出ウサギ精管、摘出モルモット心房、摘出モルモット回腸を用いて検討した結果、M-2、M-4 及び M-9 には抗コリン作用は認められなかった[10]。

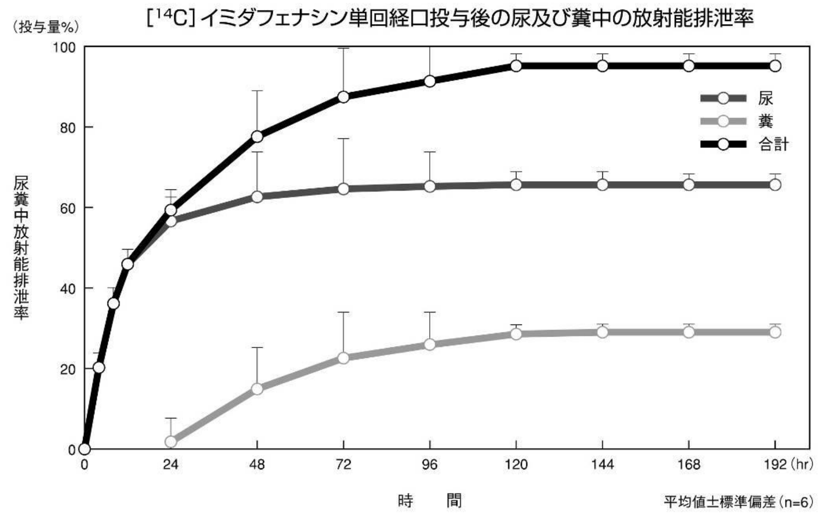
7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

2) 排泄率（外国人データ）

外国人健康成人男性 6 例に、[^{14}C]イミダフェナシン 0.25mg を空腹時に単回経口投与した時、投与量の 95%が投与後 192 時間までに尿及び糞中に排泄された（尿中 65.6%、糞中 29.4%）。未変化体の尿中排泄率は 10%未満であり、糞中への未変化体の排泄は認められなかった[20]。



注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

高齢者

健康な非高齢者 6 例及び 65 歳以上の高齢者 9 例にイミダフェナシン 0.1mg を空腹時に単回経口投与した時、高齢者では C_{max} が非高齢男性に比べて 1.2 倍高かったが、$AUC_{0\to\infty}$ はほぼ同様であった。
(「Ⅷ. 6. (8)高齢者」の項参照)

①高齢者

65～75 歳の健康高齢者 9 例（男性 6 例、女性 3 例）にイミダフェナシン 0.1mg を空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後 1.0 時間で最高に達し、その濃度は 445pg/mL で、消失半減期は 3.1 時間であった[23)]。

	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\to\infty}$ (pg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
高齢者	1.0 [1.0-2.0]	445±136	2140±480	3.1±0.4

平均値±標準偏差（n=9)、T_{max} のみ中央値［最小値－最大値］

②非高齢者

非高齢健康成人男性 6 例にイミダフェナシン 0.1mg を空腹時に単回経口投与した時、血漿中濃度は投与後 1.5 時間で最高に達し、その濃度は 382pg/mL で、消失半減期は 2.6 時間であった[5)]。

	T_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\to\infty}$ (pg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
非高齢者	1.5[1.0-2.0]	382±106	2010±1050	2.6±0.7

平均値±標準偏差（n=6)、T_{max} のみ中央値［最小値－最大値］

注）本剤の用法及び用量は、「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。」である。

11. その他

該当しない

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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。］［11.1.2 参照］

［解説］

本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。

尿閉を有する患者は臨床試験の対象から除外したため、これらの患者に対する安全性は確立していない。

本剤の臨床試験（承認時、用法・用量追加承認時）において、副作用として尿閉 1 件（0.1%）、排尿困難 16 件（1.0%）、残尿（感）8 件（0.5%）、残尿量（増加）19 件（1.2%）が報告されている。

（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

尿閉を有する患者では、本剤の抗コリン作用により膀胱平滑筋（排尿筋）の収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがあるので投与しないこと。

（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

2.2 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。］［11.1.4 参照］

［解説］

本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。

幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者は臨床試験の対象から除外したため、これらの患者に対する安全性は確立していない。

本剤の臨床試験において、副作用として便秘 157 件（9.8%）、腹部膨満 10 件（0.6%）等が報告されている。

（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者や麻痺性イレウスのある患者では、本剤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、症状が悪化するおそれがあるので投与しないこと。

（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

2.3 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。］

［解説］

本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。

消化管運動・緊張が低下している患者は臨床試験の対象から除外したため、これらの患者に対する安全性は確立していない。

本剤の臨床試験において、副作用として便秘 157 件（9.8%）、腹部膨満 10 件（0.6%）等が報告されている。

（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

消化管運動･緊張が低下している患者では､本剤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、症状が悪化するおそれがあるので投与しないこと。

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

[解説]
本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。
緑内障の患者は臨床試験の対象から除外したため、これらの患者に対する安全性は確立していない。
本剤の承認時の臨床試験において、副作用として重篤な急性緑内障(閉塞隅角緑内障)が 1 件(0.06%)報告されている。
(「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照)
閉塞隅角緑内障の患者では、本剤の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ので投与しないこと。
(「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

2.5 重症筋無力症の患者
[抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。]

[解説]
本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。
重症筋無力症の患者は臨床試験の対象から除外したため、これらの患者に対する安全性は確立していない。
重症筋無力症の患者では、本剤の抗コリン作用により症状が悪化するおそれがあるので投与しないこと。

2.6 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。] [11.1.6 参照]

[解説]
本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。
本剤の臨床試験において重篤な心疾患の患者は臨床試験の対象から除外したため、これらの患者に対する安全性は確立していない。
本剤の臨床試験において、副作用として心臓に関する自覚症状及び心電図の異常所見は、胸痛 2 件(0.1%)(1 件は重篤例:狭心症の疑い)、動悸 8 件(0.5%)、不整脈 1 件(0.1%)、洞性不整脈 1 件(0.1%)、洞性頻脈 1 件(0.1%)、心室性期外収縮 6 件(0.4%)、上室性期外収縮 1 件(0.1%)、左脚ブロック 1 件(0.1%)、心房細動 1 件(0.1%)、胸部不快感 1 件(0.1%)が報告されている。
(「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照)
重篤な心疾患の患者では、本剤の抗コリン作用により症状が悪化するおそれがあるので投与しないこと。
(「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[解説]
一般的な注意事項として記載した。
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を再投与した場合、過敏症を起こす可能性があるので、投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意 8.1 眼調節障害（羞明、霧視、眼の異常感等）、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。

［解説］

本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。

本剤の臨床試験において、副作用として羞明 18 件（1.1%）、霧視 20 件（1.2%）、眼の異常感 9 件（0.6%）、めまい 11 件（0.7%）、傾眠（眠気）18 件（1.1%）が報告されているので、本剤投与中の患者には危険を伴う機械操作には従事させないよう注意すること。

（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

8.2 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。

［解説］

本剤投与により効果が認められない場合には、本剤の投与対象ではない可能性も考えられるので、必要に応じて専門医の診察を受け、漫然と使用せず、適切な治療を考慮すること。

6．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者 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。［11.1.2 参照］

［解説］

本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。

前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者では、本剤の抗コリン作用により膀胱平滑筋（排尿筋）の収縮が抑制され、尿閉、排尿困難等の排出障害があらわれたり、悪化する可能性がある。このような患者に本剤を投与する際には、投与前に残尿量を測定し、残尿がないか（又は臨床上問題とならない残尿量か）を確認すること。残尿量が多く、排尿困難がある場合には本剤投与の可否についても考慮すること。必要に応じて専門的な検査も考慮すること。

更に、本剤投与後も残尿量が増加していないか注意し、十分に経過を観察すること。

なお、本剤の臨床試験において、副作用として尿閉 1 件（0.1%）、排尿困難 16 件（1.0%）、残尿（感）8 件（0.5%）、残尿量（増加）19 件（1.2%）が報告されている。

（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」及び「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

＜参考＞

下部尿路閉塞、排尿筋収縮障害の診断は専門的検査が必要であるが、残尿量がある程度の指標になることが経験的に知られている。残尿量に関しては、明らかなエビデンスを有するカットオフポイントは存在しないが、50mL 以上をもって有意の残尿量ありと判断することも一つの目安[参考文献 2)]とされている。

残尿量測定法：経腹的超音波断層法等

9.1.2 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。［11.1.2 参照］

［解説］

本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。

本剤の臨床試験において、副作用として尿閉 1 件（0.1%）、排尿困難 16 件（1.0%）、残尿（感）8 件（0.5%）、残尿量（増加）19 件（1.2%）が報告されている。

（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

排尿困難のある患者では、本剤の抗コリン作用により膀胱平滑筋(排尿筋)の収縮が抑制され、症状が悪化するお

それがあるので慎重に投与すること。
なお、尿閉を有する患者には本剤の投与は禁忌である。
（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.3 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。

［解説］
本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。
本剤の臨床試験において、副作用として心臓に関する自覚症状及び心電図の異常所見は、胸痛2件（0.1%）（うち1件は重篤例：狭心症の疑い）、動悸8件（0.5%）、不整脈1件（0.1%）、洞性不整脈1件（0.1%）、洞性頻脈1件（0.1%）、心室性期外収縮6件（0.4%）、上室性期外収縮1件（0.1%）、左脚ブロック1件（0.1%）、心房細動1件（0.1%）、胸部不快感1件（0.1%）が報告されている。
（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）
不整脈のある患者では、本剤の抗コリン作用により症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。
なお、重篤な心疾患の患者には本剤の投与は禁忌である。
（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.4 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。

［解説］
本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。
認知症又は認知機能障害のある患者では、本剤の抗コリン作用により症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。
なお、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。

9.1.5 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。

［解説］
本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。
パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者では、パーキンソン症状の悪化、精神神経症状が発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。

9.1.6 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。

［解説］
本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。
本剤の臨床試験において潰瘍性大腸炎のある患者には使用経験がないため、これらの患者に対する安全性は確立していない。
潰瘍性大腸炎の患者では中毒性巨大結腸を起こすおそれがあるので、慎重に投与すること。

9.1.7 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。

［解説］
本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。
甲状腺機能亢進症の患者では基礎代謝量の増加により、頻脈、体温上昇、発汗等の交感神経興奮様症状があらわれるが、本剤の抗コリン作用によりこれらの症状が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者 **9.2.1 重度の腎障害のある患者** 腎排泄が遅延するおそれがある。［7.3、16.8.1参照］ **9.2.2 軽度又は中等度の腎障害のある患者** 腎排泄が遅延するおそれがある。

［解説］

腎障害のある患者では一般的に腎排泄が遅延するおそれがあるので、腎障害のある患者には慎重に投与すること。本剤の海外での臨床試験において、尿中への排泄率は 65.6%となっている [20]。

本剤の臨床試験において重篤な腎障害（グレード 3*）のある患者には使用経験がないため、これらの患者に対する安全性は確立していない。また、グレード 1*及び 2*の腎障害のある患者の副作用発現率は 47.0%（108/230 例）で、腎障害のない患者では 46.5%（640/1,377 例）であった。

なお、本剤の長期投与試験及び増量長期投与試験の過活動膀胱患者 852 例（軽度 116 例及び中等度 14 例の腎機能障害患者を含む）での母集団薬物動態（PPK）解析により、腎機能指標（血清クレアチニン及び血中尿素窒素）はイミダフェナシンの経口クリアランス（CL/F）に影響を及ぼさなかった [18]。

＊「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬安第 80 号平成 4 年 6 月 29 日）

（「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅶ. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」及び「Ⅶ. 7. 排泄」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者 **9.3.1 中等度以上の肝障害のある患者** 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。［7.2、16.8.1 参照］ **9.3.2 軽度の肝障害のある患者** 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。［16.8.1 参照］

［解説］

本剤は主として肝で代謝されることから、肝障害のある患者では本剤の血中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなる可能性が考えられるので、肝障害のある患者には慎重に投与すること。

本剤の臨床試験において、肝障害のある患者はグレード 2*の 1 例以外はいずれもグレード 1*で、肝障害のある患者の副作用発現率は 48.8%（99/203 例）であった。肝障害のない患者では 46.2%（649/1,404 例）であった。

なお、本剤の長期投与試験及び増量長期投与試験の過活動膀胱患者 852 例（軽度肝機能障害患者 101 例を含む）での母集団薬物動態（PPK）解析により、イミダフェナシンの経口クリアランス（CL/F）はアルカリフォスファターゼ（Al-P）の上昇に伴って低下し、Al-P が正常な患者に対して軽度異常患者の CL/F は 4%低かった [18]。

＊「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬安第 80 号平成 4 年 6 月 29 日）

（「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅶ. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。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。

［解説］

動物実験（妊娠 18 日目のラット）で、^{14}C-イミダフェナシン 0.5mg/kg を単回経口投与し胎児への移行性を検討した結果、母体血漿中濃度は 69.26ng eq./mL（投与 1 時間後）で、胎児の肝臓、心臓及び腎臓の放射性濃度（投与 1 時間後）は、それぞれ 72.07ng eq./g、60.98ng eq./g、55.66ng eq./g であり、以後速やかに消失した [21]。

また、生殖発生毒性試験において本剤によると考えられる催奇形性は認められなかったが、本剤の臨床試験（承認時、用法・用量追加時）において妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験がなく、安全性は確立していないことから設定した。

（「Ⅶ. 5. (2)血液―胎盤関門通過性」の項参照）

(6) 授乳婦

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

［解説］

動物実験（ラット）では乳汁中への移行が報告されている。分娩 10 日後の授乳中ラットに[^{14}C]イミダフェナシン 0.5mg/kg を単回経口投与し乳汁中への移行性を検討した結果、乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度(71ng eq./mL）を示した後漸減し、48 時間後には最高濃度の 2.3%であった。C_{max} 及び $AUC_{0\to\infty}$の乳汁/血漿比はそれぞれ 1.26 及び 2.03 であった[21)]。

本剤の臨床試験（承認時、用法・用量追加時）において授乳婦での使用経験はなく、安全性は確立していないので、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、安全性を考慮し本剤投与中の授乳は避けることとした。

（「Ⅶ. 5.（3)乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

［解説］

小児における使用経験はなく、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、小児等への投与について、注意喚起するために設定した。

本剤の臨床試験（承認時、用法・用量追加時）は 20 歳以上を対象に実施した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
一般に、生理機能が低下している。［16.6.1 参照］

［解説］

一般に高齢者では肝・腎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。

健康な非高齢男性 6 例及び高齢者（65～75 歳）9 例に本剤 0.1mg を空腹時に単回経口投与した時、高齢者では C_{max} が非高齢男性に比べて 1.2 倍高かったが、$AUC_{0-\infty}$はほぼ同様であった。

（「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

７． 相互作用

10.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。[16.4 参照]

［解説］

イミダフェナシンは経口投与後に約 40%が肝臓で初回通過効果を受ける。ヒト血漿中主代謝物は、メチルイミダゾール基が酸化された M-2、また M-2 のメチルイミダゾール基が環開裂を受けた M-4 及び未変化体の N-グルクロン酸抱合体である M-9 であった[22]。

M-2 及び M-4 への代謝には主としてチトクローム P450 3A4（CYP3A4）が、M-9 への代謝には主としてグルクロン酸転移酵素（UGT）分子種のうち UGT1A4 が関与する。また、イミダフェナシン及びその主代謝物 M-2、M-4、M-9 は、ヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）を阻害しなかった[22]（*in vitro*）。

（「Ⅶ. 6. (1)代謝部位及び代謝経路」及び「Ⅶ. 6. (2)代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率」の項参照）

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤 　イトラコナゾール 　エリスロマイシン 　クラリスロマイシン等 ［16.7.1 参照］	健康成人男性においてイトラコナゾールと併用したとき、本剤の C_{max} は約 1.3 倍上昇し、AUC は約 1.8 倍に上昇した。	本剤は主として CYP3A4 で代謝されるので、これらの薬剤により本剤の代謝が阻害される。

［解説］

強力な CYP3A4 阻害作用を有するイトラコナゾールとの併用試験において、本剤の未変化体の血漿中濃度が上昇することが報告されているため設定した。

これらの CYP3A4 を阻害する薬剤を併用する場合には十分注意すること。

（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 　三環系抗うつ剤 　フェノチアジン系薬剤 　モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、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。

［解説］

本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。

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との併用により抗コリン作用が増強され、口渇・口内乾燥、便秘、排尿困難等の副作用が強くあらわれる可能性がある。

併用する場合にはこれらの症状の発現に注意すること。

８． 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用 11.1.1 急性緑内障（0.06%） 眼圧亢進があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。[2.4 参照]

[解説]

本剤の承認時の臨床試験において、重篤な副作用として急性緑内障（閉塞隅角緑内障）が 1 件報告されている。本剤投与後、眼圧亢進、嘔気・頭痛を伴う眼痛、視力低下等があらわれた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、閉塞隅角緑内障の患者には本剤の投与は禁忌である。

＜症例紹介＞

既往歴がなく、合併症として便秘がある 65 歳の男性患者で、本剤投与開始後 14 日目の検診にて眼圧が高いことが判明したが、自覚症状は認められなかった。2 日後、精査にて、右眼急性緑内障（閉塞隅角緑内障）・右眼白内障と診断されたが（右眼の眼圧：40mmHg、左眼の眼圧：正常）、自覚症状は認められなかった。本剤の投与は継続となり、緑内障及び白内障の手術が施行され、その後退院となった。

なお、白内障について報告医は、加齢に伴うものであり、本剤との関連性はないと判断されている。

（「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」の項参照）

11.1.2 尿閉（頻度不明） [2.1、9.1.1、9.1.2 参照]

[解説]

本剤の臨床試験（承認時、用法・用量追加承認時）において、副作用として尿閉 1 件（0.1%）、排尿困難 16 件（1.0%）、残尿（感）8 件（0.5%）、残尿量（増加）19 件（1.2%）が報告されている。

（「Ⅷ．8．(2)その他の副作用」の項参照）

市販後に、重篤症例を含む尿閉の症例報告が集積されたため、更なる注意喚起が必要と考え、重大な副作用に追記した。本剤投与後、尿閉があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、尿閉を有する患者には本剤の投与は禁忌である。

（「Ⅷ．2．禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ．6．(1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

11.1.3 肝機能障害（頻度不明） AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

[解説]

市販後において、重篤な肝機能障害が報告されたため、重大な副作用の項に記載し注意喚起することとした（2014 年 4 月）。本剤投与後、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。

＜症例紹介＞

<table>
<tr><td rowspan="2">副作用名</td><td colspan="2">患者背景</td><td rowspan="2">1 日投与量
服薬期間</td><td colspan="2" rowspan="2">経過及び処置・転帰</td></tr>
<tr><td>年齢
性別</td><td>使用理由
(合併症)</td></tr>
<tr><td rowspan="8">肝機能異常

報告された
副作用名：
肝機能障害</td><td rowspan="7">60 歳
代
男性</td><td rowspan="7">排尿障害
［頻尿］

(高血圧)</td><td rowspan="7">0.2mg/日
約 15 日間[注)]</td><td>処方開始 4 年前</td><td>C 型肝炎にて IFN 治療を実施。HCV-RNA(-)、肝機能は正常範囲を維持していた。</td></tr>
<tr><td>処方開始日</td><td>高血圧にて投薬治療中に、排尿障害（夜間頻尿）を認め、イミダフェナシン錠 0.1mg を 2 錠/日で処方開始。</td></tr>
<tr><td>服薬開始日[注)]</td><td>イミダフェナシンを服薬開始。</td></tr>
<tr><td>服薬約 15 日目[注)]
（発現日）</td><td>服薬約 13 日目[注)]頃より発熱(38～38.5℃)、悪寒が発現した為、処方医に来院。
インフルエンザ検査 A 型(-)、B 型(-)、新型(-)、検尿(ウロビリノーゲン(±)、糖(-)、蛋白(±)、溶血(±)、pH6.5)。
採血後、セフトリアキソンナトリウム水和物 1g、レボフロキサシン水和物 500mg を処方。
同日、検査センターから連絡にて肝機能障害判明。</td></tr>
<tr><td>服薬約 16 日目[注)]
（処方中止日）</td><td>処置医へ紹介。入院となった。入院後は安静と肝臓エキス・フラビンアデニンジヌクレオチドの点滴投薬にて速やかに肝障害は改善。
イミダフェナシン、カンデサルタンシレキセチル・アムロジピンベシル酸塩、アムロジピンベシル酸塩の投与中止。</td></tr>
<tr><td>中止 10 日後</td><td>退院。</td></tr>
<tr><td>中止 20 日後</td><td>回復。DLST 検査で、イミダフェナシンのみ 2.3(+)であった。</td></tr>
<tr><td colspan="5">併用薬：カンデサルタンシレキセチル・アムロジピンベシル酸塩、アムロジピンベシル酸塩</td></tr>
</table>

検査項目名	単位	処方開始日(正常値)	服薬約 15 日目[注)](正常値)	処方中止日(正常値)	中止 20 日後(正常値)
AST(GOT)	(IU/L)	22(10～40)	604(10～40)	1487(8～38)	26(8～38)
ALT(GPT)	(IU/L)	11(6～40)	289(6～40)	961(4～44)	30(4～44)
γ-GTP	(IU/L)	62(～80)	83(～80)	105(10～63)	64(10～63)
総ビリルビン	(mg/dL)	0.5(0.2～1.2)	0.8(0.2～1.2)	0.9(0.2～1.2)	0.8(0.2～1.2)
直接ビリルビン	(mg/dL)	－	－	0.3(0.0～0.3)	0.2(0.0～0.3)

注）患者より処方されてしばらくしてから服薬を開始したと申告があった為、およその日数を記載した。

<table>
<tr><td rowspan="2">副作用名</td><td colspan="2">患者背景</td><td rowspan="2">1 日投与量
投与期間</td><td colspan="2" rowspan="2">経過及び処置・転帰</td></tr>
<tr><td>年齢
性別</td><td>使用理由
(合併症)</td></tr>
<tr><td rowspan="8">肝障害

報告された
副作用名：
肝障害</td><td rowspan="7">70 歳
代
女性</td><td rowspan="7">過活動
膀胱
(高血圧、骨粗鬆症、下肢不随意運動、便秘症、不眠症、腰痛症)</td><td rowspan="7">0.2mg/日
15 日間</td><td>投与 61 日前</td><td>AST 33 IU/L、ALT 30 IU/L、γ-GTP 33 IU/L、ALP 136 IU/L、LDH 169 IU/L、総ビリルビン 0.8 mg/dL。</td></tr>
<tr><td>投与 14 日前</td><td>頻尿を認めた。</td></tr>
<tr><td>投与開始日</td><td>頻尿が継続したため、採尿を実施。白血球は認めず、膀胱炎は否定的であったため、過活動膀胱と診断し、本剤 0.1mg×2 回/日の投与開始。</td></tr>
<tr><td>投与 15 日目
（発現日）</td><td>頻尿は軽快したが、身体が傾く、悪心の訴えがあり、血液検査を実施。肝障害を認めた。AST 428 IU/L、ALT 968 IU/L、γ-GTP 199 IU/L、ALP 338 IU/L、LDH 176 IU/L、総ビリルビン 0.6 mg/dL。</td></tr>
<tr><td>投与 16 日目
（投与中止日）</td><td>悪心継続。本剤の投与中止し（この日の服用はなし)、他の併用薬は継続。ウイルス学的検査を実施。AST 202 IU/L、ALT 657 IU/L。</td></tr>
<tr><td>中止 4 日後</td><td>以降は、体調順調で食欲もでてきた。</td></tr>
<tr><td>中止 13 日後</td><td>肝障害は回復と判断。AST 29 IU/L、ALT 60 IU/L、γ-GTP 110 IU/L、ALP 179 IU/L、LDH 153 IU/L、総ビリルビン 0.7 mg/dL。</td></tr>
<tr><td colspan="5">併用薬：バルサルタン、ニフェジピン、アレンドロン酸ナトリウム水和物、クロナゼパム、エプレレノン、エチゾラム、センノシド、センナ・センナ実、アルファカルシドール</td></tr>
</table>

検査項目名	単位	投与 61 日前	投与 15 日目	投与 16 日目 (投与中止日)	中止 1 日後	中止 4 日後	中止 13 日後
AST(GOT)	(IU/L)	33	428	202	133	61	29
ALT(GPT)	(IU/L)	30	968	657	490	268	60
γ-GTP	(IU/L)	33	199	172	―	158	110
ALP	(IU/L)	136	338	283	―	231	179
LDH	(IU/L)	169	176	156	―	168	153
総ビリルビン	(mg/dL)	0.8	0.6	―	―	0.4	0.7

〈ウイルス学的検査〉 HBs抗原、IgMHA抗体、HCV抗体：(－)

（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

11.1.4 麻痺性イレウス（頻度不明） 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。[2.2 参照]

[解説]

本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。

類薬（他の頻尿治療剤）において麻痺性イレウス（腸閉塞）の副作用が報告されている。本剤の製造販売後調査においてイレウス及び腸閉塞の副作用が報告されている。本剤投与後、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。

なお、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には本剤の投与は禁忌である。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

11.1.5 幻覚・せん妄（頻度不明）

[解説]

本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。

類薬（他の頻尿治療剤）において幻覚・せん妄の副作用が報告されている。本剤の製造販売後調査において譫妄の副作用が報告されている。本剤投与後、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。

11.1.6 QT 延長、心室性頻拍（いずれも頻度不明） QT 延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれるとの報告がある。[2.6 参照]

[解説]

本剤と同じ抗コリン剤共通の注意事項として設定した。

類薬（他の頻尿治療剤）において QT 延長、心室性頻拍等の副作用が報告されている。抗コリン剤である本剤においてもあらわれる可能性があるので、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。

なお、重篤な心疾患の患者には本剤の投与は禁忌である。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒　等	
精神神経系		眠気、味覚異常、めまい、頭痛	しびれ
消化器	便秘	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	
循環器		動悸、期外収縮、血圧上昇	
呼吸器		咽喉頭疼痛、咳嗽、咽喉乾燥、嗄声	
血液		赤血球減少、白血球減少、血小板減少	
泌尿器・腎臓		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	
眼		羞明、霧視、眼の異常感、眼球乾燥、眼精疲労、眼瞼浮腫、複視	
肝臓		γ-GTP、アルカリホスファターゼ、AST、ALT、ビリルビンの上昇	
その他	口渇・口内乾燥（33.1%）	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	

［解説］

5%以上及び 0.1～5%未満の副作用については、本剤の国内臨床試験における副作用発現件数に基づき、原則として 2 件以上報告された副作用及び臨床検査値異常変動を記載した。

頻度不明な副作用については、イミダフェナシン錠・イミダフェナシン口腔内崩壊錠（ウリトス錠・ウリトス OD 錠：杏林製薬株式会社、ステーブラ錠・ステーブラ OD 錠：小野薬品工業株式会社）の製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）の結果に基づき記載した。

◆副作用発現頻度一覧表

1)承認時及び用法・用量追加承認時

	承認時※1		用法・用量追加承認時※2		合計	
調査症例数	1172例		435例		1607例	
副作用発現症例数(%)	533例	(45.5)	215例	(49.4)	748例	(46.5)
副作用の種類	副作用発現件数(%)					
血液及びリンパ系障害	—		1例	(0.2)	1例	(0.1)
リンパ節症	—		1件	(0.2)	1件	(0.1)
心臓障害	12例	(1.0)	4例	(0.9)	16例	(1.0)
動悸	8件	(0.7)	—		8件	(0.5)
心房細動	—		1件	(0.2)	1件	(0.1)
左脚ブロック	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
不整脈	—		1件	(0.2)	1件	(0.1)
洞性不整脈	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
洞性頻脈	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
上室性期外収縮	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
心室性期外収縮	3件	(0.3)	3件	(0.7)	6件	(0.4)
眼障害	62例	(5.3)	5例	(1.1)	67例	(4.2)
霧視	16件	(1.4)	4件	(0.9)	20件	(1.2)
羞明	18件	(1.5)	—		18件	(1.1)
眼球乾燥	8件	(0.7)	1件	(0.2)	9件	(0.6)
眼の異常感	9件	(0.8)	—		9件	(0.6)
眼精疲労	4件	(0.3)	—		4件	(0.2)
複視	2件	(0.2)	—		2件	(0.1)
眼瞼浮腫	2件	(0.2)	—		2件	(0.1)
閉塞隅角緑内障	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
眼脂	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
眼痛	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
乾性角結膜炎	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
光視症	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
網膜裂孔	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
飛蚊症	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
胃腸障害	150例	(12.8)	195例	(44.8)	345例	(21.5)
腹部不快感	14件	(1.2)	6件	(1.4)	20件	(1.2)
食道不快感	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
腹部膨満	8件	(0.7)	2件	(0.5)	10件	(0.6)
鼓腸	2件	(0.2)	—		2件	(0.1)
腹痛	3件	(0.3)	—		3件	(0.2)
上腹部痛	5件	(0.4)	1件	(0.2)	6件	(0.4)
下腹部痛	2件	(0.2)	—		2件	(0.1)
悪心	11件	(0.9)	2件	(0.5)	13件	(0.8)
嘔吐	4件	(0.3)	—		4件	(0.2)
便秘	98件	(8.4)	59件	(13.6)	157件	(9.8)
消化不良	6件	(0.5)	—		6件	(0.4)
下痢	7件	(0.6)	1件	(0.2)	8件	(0.5)
便意切迫	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
便習慣変化	—		1件	(0.2)	1件	(0.1)
異常便	2件	(0.2)	—		2件	(0.1)
肛門周囲痛	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
胃炎	3件	(0.3)	1件	(0.2)	4件	(0.2)
びらん性胃炎	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
口唇炎	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)
口唇障害	1件	(0.1)	—		1件	(0.1)

	承認時※1		用法・用量追加承認時※2		合計	
副作用の種類	副作用発現件数（%）					
口唇乾燥	3件	(0.3)	2件	(0.5)	5件	(0.3)
口腔内不快感	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
口内乾燥	－		164件	(37.7)	164件	(10.2)
口内炎	1件	(0.1)	2件	(0.5)	3件	(0.2)
舌障害	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
舌苔	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
舌炎	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
全身障害及び投与局所様態	**370例**	**(31.6)**	**2例**	**(0.5)**	**372例**	**(23.1)**
口渇	368件	(31.4)	1件	(0.2)	369件	(23.0)
けん怠感	4件	(0.3)	－		4件	(0.2)
無力症	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
胸痛	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
胸部不快感	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
浮腫	1件	(0.1)	1件	(0.2)	2件	(0.1)
顔面浮腫	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
末梢性浮腫	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
感染症及び寄生虫症	**9例**	**(0.8)**	**7例**	**(1.6)**	**16例**	**(1.0)**
膀胱炎	7件	(0.6)	2件	(0.5)	9件	(0.6)
腎盂腎炎	－		1件	(0.2)	1件	(0.1)
尿路感染	－		4件	(0.9)	4件	(0.2)
咽頭炎	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
鼻咽頭炎	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
鼻炎	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
臨床検査	**71例**	**(6.1)**	**21例**	**(4.8)**	**92例**	**(5.7)**
AST(GOT)増加	1件	(0.1)	2件	(0.5)	3件	(0.2)
ALT(GPT)増加	2件	(0.2)	2件	(0.5)	4件	(0.2)
γ-GTP 増加	12件	(1.0)	1件	(0.2)	13件	(0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	4件	(0.3)	1件	(0.2)	5件	(0.3)
血中ビリルビン増加	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
血中コレステロール増加	4件	(0.3)	1件	(0.2)	5件	(0.3)
血中トリグリセリド増加	13件	(1.1)	－		13件	(0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	5件	(0.4)	1件	(0.2)	6件	(0.4)
血中クレアチニン増加	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
血中尿酸増加	5件	(0.4)	－		5件	(0.3)
血中アルブミン減少	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
血中カリウム増加	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
血中カリウム減少	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
血中ナトリウム減少	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
ヘマトクリット減少	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
ヘモグロビン減少	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
白血球数減少	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
赤血球数減少	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
血小板数減少	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
尿中白血球陽性	6件	(0.5)	7件	(1.6)	13件	(0.8)
尿中赤血球陽性	2件	(0.2)	3件	(0.7)	5件	(0.3)
尿中蛋白陽性	4件	(0.3)	－		4件	(0.2)
尿中ウロビリン陽性	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
残尿量(増加)	11件	(0.9)	8件	(1.8)	19件	(1.2)
総蛋白減少	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
血圧上昇	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)

	承認時※1		用法・用量追加承認時※2		合計	
副作用の種類	副作用発現件数（%）					
代謝及び栄養障害	**7例**	**(0.6)**	**－**		**7例**	**(0.4)**
食欲不振	6件	(0.5)	－		6件	(0.4)
食欲減退	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	**5例**	**(0.4)**	**2例**	**(0.5)**	**7例**	**(0.4)**
背部痛	2件	(0.2)	2件	(0.5)	4件	(0.2)
頚部痛	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
関節リウマチ	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
筋骨格硬直	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
神経系障害	**38例**	**(3.2)**	**10例**	**(2.3)**	**48例**	**(3.0)**
傾眠	16件	(1.4)	2件	(0.5)	18件	(1.1)
味覚異常	10件	(0.9)	1件	(0.2)	11件	(0.7)
頭痛	8件	(0.7)	5件	(1.1)	13件	(0.8)
片頭痛	－		1件	(0.2)	1件	(0.1)
体位性めまい	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
浮動性めまい	8件	(0.7)	2件	(0.5)	10件	(0.6)
精神障害	**1例**	**(0.1)**	**1例**	**(0.2)**	**2例**	**(0.1)**
心身症	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
不眠症	－		1件	(0.2)	1件	(0.1)
腎及び尿路障害	**18例**	**(1.5)**	**5例**	**(1.1)**	**23例**	**(1.4)**
排尿困難	11件	(0.9)	5件	(1.1)	16件	(1.0)
残尿(感)	7件	(0.6)	1件	(0.2)	8件	(0.5)
尿閉	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
尿臭異常	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
生殖系及び乳房障害	**－**		**1例**	**(0.2)**	**1例**	**(0.1)**
前立腺炎	－		1件	(0.2)	1件	(0.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	**12例**	**(1.0)**	**4例**	**(0.9)**	**16例**	**(1.0)**
口腔咽頭痛	3件	(0.3)	－		3件	(0.2)
口腔咽頭不快感	1件	(0.1)	2件	(0.5)	3件	(0.2)
咽喉乾燥	2件	(0.2)	1件	(0.2)	3件	(0.2)
湿性咳嗽	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
咳嗽	1件	(0.1)	1件	(0.2)	2件	(0.1)
鼻出血	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
発声障害	1件	(0.1)	1件	(0.2)	2件	(0.1)
息詰まり感	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
鼻漏	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
皮膚及び皮下組織障害	**11例**	**(0.9)**	**2例**	**(0.5)**	**13例**	**(0.8)**
発疹	3件	(0.3)	1件	(0.2)	4件	(0.2)
蕁麻疹	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
紅斑	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
そう痒症	3件	(0.3)	－		3件	(0.2)
皮膚乾燥	2件	(0.2)	－		2件	(0.1)
顔面腫脹	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
アレルギー性光線過敏性反応	－		1件	(0.2)	1件	(0.1)
血管障害	**2例**	**(0.2)**	**－**		**2例**	**(0.1)**
静脈炎	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)
ほてり	1件	(0.1)	－		1件	(0.1)

（合計：用法・用量追加承認時）

※１：前期第Ⅱ相用量反応探索試験、後期第Ⅱ相二重盲検用量反応試験、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験、国内第Ⅲ相長期投与試験

※２：国内第Ⅲ相増量長期投与試験

注）MedDRA/J（ICH国際医薬用語集日本語版）Ver.12.0で作成。各副作用名はPT（基本語）で示した。

2）製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）

時期	使用成績調査	特定使用成績調査（認知機能）	特定使用成績調査（増量）	製造販売後調査（使用成績調査＋特定使用成績調査）
調査症例数	3269 例	187 例	2638 例	6094 例
副作用等の発現症例数（%）	369 例（11.29）	15 例（8.02）	387 例（14.67）	771 例（12.65）

副作用の種類	副作用発現件数（%）			
感染症および寄生虫症	**20 例（0.61）**	**－**	**14 例（0.53）**	**34 例（0.56）**
膀胱炎	16 件（0.49）	－	10 件（0.38）	26 件（0.43）
尿路感染	2 件（0.06）	－	1 件（0.04）	3 件（0.05）
細菌尿	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
憩室炎	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
鼻咽頭炎	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
膿尿	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
口腔ヘルペス	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
血液およびリンパ系障害	**1 例（0.03）**	**－**	**－**	**1 例（0.02）**
貧血	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
内分泌障害	**1 例（0.03）**	**－**	**－**	**1 例（0.02）**
甲状腺機能低下症	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
代謝および栄養障害	**1 例（0.03）**	**－**	**4 例（0.15）**	**5 例（0.08）**
脱水	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
食欲減退	1 件（0.03）	－	3 件（0.11）	4 件（0.07）
精神障害	**2 例（0.06）**	**1 例（0.53）**	**2 例（0.08）**	**5 例（0.08）**
譫妄	－	1 件（0.53）	1 件（0.04）	2 件（0.03）
不眠症	1 件（0.03）	－	1 件（0.04）	2 件（0.03）
独語	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
異常行動	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
神経系障害	**20 例（0.61）**	**2 例（1.07）**	**17 例（0.64）**	**39 例（0.64）**
脳梗塞	－	－	2 件（0.08）	2 件（0.03）
認知症	－	1 件（0.53）	1 件（0.04）	2 件（0.03）
浮動性めまい	8 件（0.24）	－	4 件（0.15）	12 件（0.20）
体位性めまい	2 件（0.06）	－	－	2 件（0.03）
味覚異常	－	－	2 件（0.08）	2 件（0.03）
頭痛	3 件（0.09）	－	1 件（0.04）	4 件（0.07）
記憶障害	－	1 件（0.53）	－	1 件（0.02）
意識消失	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
神経痛	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
感覚障害	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
傾眠	3 件（0.09）	－	6 件（0.23）	9 件（0.15）
失神	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
振戦	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
眼障害	**15 例（0.46）**	**1 例（0.53）**	**22 例（0.83）**	**38 例（0.62）**
眼の異常感	3 件（0.09）	－	－	3 件（0.05）
複視	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
眼痛	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
散瞳	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
羞明	－	－	4 件（0.15）	4 件（0.07）
調節障害	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
霧視	8 件（0.24）	1 件（0.53）	12 件（0.45）	21 件（0.34）
視力低下	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
視力障害	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
眼球乾燥症	－	－	4 件（0.15）	4 件（0.07）
眼乾燥	2 件（0.06）	－	－	2 件（0.03）
心臓障害	**3 例（0.09）**	**－**	**2 例（0.08）**	**5 例（0.08）**
狭心症	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
心不全	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
動悸	2 件（0.06）	－	1 件（0.04）	3 件（0.05）

時期	使用成績調査	特定使用成績調査（認知機能）	特定使用成績調査（増量）	製造販売後調査（使用成績調査＋特定使用成績調査）
副作用の種類	副作用発現件数（%）			
血管障害	**3 例（0.09）**	**－**	**1 例（0.04）**	**4 例（0.07）**
高血圧	3 件（0.09）	－	－	3 件（0.05）
ほてり	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5 例（0.15）**	**－**	**2 例（0.08）**	**7 例（0.11）**
喘息	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
咳嗽	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
咽喉乾燥	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
鼻閉	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
アレルギー性鼻炎	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
口腔咽頭不快感	2 件（0.06）	－	－	2 件（0.03）
口腔咽頭痛	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
胃腸障害	**157 例（4.80）**	**2 例（1.07）**	**139 例（5.27）**	**298 例（4.89）**
腹部不快感	7 件（0.21）	－	8 件（0.30）	15 件（0.25）
腹部膨満	2 件（0.06）	－	2 件（0.08）	4 件（0.07）
腹痛	1 件（0.03）	1 件（0.53）	－	2 件（0.03）
下腹部痛	2 件（0.06）	－	－	2 件（0.03）
上腹部痛	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
虚血性大腸炎	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
便秘	65 件（1.99）	－	95 件（3.60）	160 件（2.63）
下痢	1 件（0.03）	－	1 件（0.04）	2 件（0.03）
軟便	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
口内乾燥	71 件（2.17）	－	24 件（0.91）	95 件（1.56）
消化不良	3 件（0.09）	－	－	3 件（0.05）
胃炎	2 件（0.06）	－	1 件（0.04）	3 件（0.05）
胃食道逆流性疾患	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
舌痛	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
イレウス	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
腸閉塞	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
口唇乾燥	1 件（0.03）	－	1 件（0.04）	2 件（0.03）
悪心	2 件（0.06）	－	5 件（0.19）	7 件（0.11）
口腔内不快感	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
口内炎	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
嘔吐	1 件（0.03）	1 件（0.53）	1 件（0.04）	3 件（0.05）
口の感覚鈍麻	2 件（0.06）	－	1 件（0.04）	3 件（0.05）
肝胆道系障害	**2 例（0.06）**	**－**	**1 例（0.04）**	**3 例（0.05）**
薬物性肝障害	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
胆石症	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
肝機能異常	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
皮膚および皮下組織障害	**14 例（0.43）**	**1 例（0.53）**	**14 例（0.53）**	**29 例（0.48）**
脱毛症	－	－	1 件（0.04）	1 件（0.02）
湿疹	－	－	3 件（0.11）	3 件（0.05）
そう痒症	4 件（0.12）	1 件（0.53）	8 件（0.30）	13 件（0.21）
発疹	8 件（0.24）	－	2 件（0.08）	10 件（0.16）
蕁麻疹	1 件（0.03）	－	－	1 件（0.02）
薬疹	2 件（0.06）	－	1 件（0.04）	3 件（0.05）
筋骨格系および結合組織障害	**1 例（0.03）**	**－**	**1 例（0.04）**	**2 例（0.03）**
筋力低下	1 件（0.03）	－	1 件（0.04）	2 件（0.03）

時期	使用成績調査	特定使用成績調査(認知機能)	特定使用成績調査(増量)	製造販売後調査(使用成績調査＋特定使用成績調査)
副作用の種類	副作用発現件数（%）			
腎および尿路障害	**57 例（1.74）**	**4 例（2.14）**	**43 例（1.63）**	**104 例（1.71）**
排尿困難	31 件（0.95）	2 件（1.07）	22 件（0.83）	55 件（0.90）
尿流量減少	−	−	2 件（0.08）	2 件（0.03）
水腎症	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
糸球体腎炎	1 件（0.03）	−	−	1 件（0.02）
血尿	1 件（0.03）	−	−	1 件（0.02）
緊張性膀胱	2 件（0.06）	−	2 件（0.08）	4 件（0.07）
排尿異常	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
頻尿	5 件（0.15）	−	3 件（0.11）	8 件（0.13）
切迫性尿失禁	1 件（0.03）	−	−	1 件（0.02）
蛋白尿	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
腎不全	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
尿失禁	−	1 件（0.53）	−	1 件（0.02）
尿閉	15 件（0.46）	1 件（0.53）	12 件（0.45）	28 件（0.46）
腎機能障害	1 件（0.03）	−	−	1 件（0.02）
生殖系および乳房障害	**1 例（0.03）**	**−**	**4 例（0.15）**	**5 例（0.08）**
良性前立腺肥大症	−	−	2 件（0.08）	2 件（0.03）
女性化乳房	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
乳頭痛	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
前立腺炎	1 件（0.03）	−	−	1 件（0.02）
一般・全身障害および投与部位の状態	**81 例（2.48）**	**5 例（2.67）**	**150 例（5.69）**	**236 例（3.87）**
無力症	1 件（0.03）	−	−	1 件（0.02）
胸痛	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
浮腫	1 件（0.03）	−	1 件（0.04）	2 件（0.03）
末梢性浮腫	−	−	3 件（0.11）	3 件（0.05）
倦怠感	−	−	2 件（0.08）	2 件（0.03）
異常感	−	1 件（0.53）	−	1 件（0.02）
口渇	79 件（2.42）	4 件（2.14）	143 件(5.42）	226 件（3.71）
臨床検査	**22 例（0.67）**	**−**	**24 例（0.91）**	**46 例（0.75）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
血圧上昇	2 件（0.06）	−	−	2 件（0.03）
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 件（0.03）	−	−	1 件（0.02）
赤血球数減少	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
Ｃ型肝炎抗体陽性	1 件（0.03）	−	−	1 件（0.02）
残尿量増加	18 件（0.55）	−	22 件（0.83）	40 件（0.66）
傷害、中毒および処置合併症	**−**	**−**	**2 例（0.08）**	**2 例（0.03）**
転倒	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）
挫傷	−	−	1 件（0.04）	1 件（0.02）

（注）MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.17.1 で作成。各副作用名は PT（基本語）で示した。

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1)用法・用量追加承認時

本剤の国内第Ⅲ相増量長期投与試験の 0.2mg/日継続、0.4mg/日増量の各群における全副作用の発現率、抗コリン作用に起因すると考えられる副作用である口内乾燥、便秘、排尿困難、霧視の発現率は、以下の通りであった。いずれの発現率も 0.4mg/日増量群が 0.2mg/日継続群に比し高い傾向にあるが、副作用の程度はいずれの群も軽度のものがほとんどであった[4]。

	0.2mg/日継続群	0.4mg/日増量群
安全性評価対象例数	253	182
副作用発現例数 (%)	101 (39.9)	114 (62.6)
口内乾燥　例数 (%)	67 (26.5)	97 (53.3)
便秘　例数 (%)	25 (9.9)	34 (18.7)
排尿困難　例数 (%)	1 (0.4)	4 (2.2)
霧視　例数 (%)	1 (0.4)	3 (1.6)

2) 製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）

使用成績調査 3269 例、特定使用成績調査調査（認知機能への影響に関する調査）187 例及び特定使用成績調査（1 日 0.4mg まで増量可能な診療下での使用実態調査）2638 例中増量症例 581 例における背景別副作用発現率は次の通りである。

①使用成績調査

患者背景要因		症例数（%）	副作用発現症例数（%）
安全性評価対象例		3269 —	369 （ 11.29 ）
性別	男	1222 （ 37.38 ）	141 （ 11.54 ）
	女	2047 （ 62.62 ）	228 （ 11.14 ）
年齢	65 歳未満	881 （ 26.95 ）	98 （ 11.12 ）
	65 歳以上	2388 （ 73.05 ）	271 （ 11.35 ）
投与前重症度	軽症	992 （ 30.35 ）	113 （ 11.39 ）
	中等症	2009 （ 61.46 ）	219 （ 10.90 ）
	重症	265 （ 8.11 ）	37 （ 13.96 ）
合併症	なし	1084 （ 33.16 ）	92 （ 8.49 ）
	あり	2057 （ 62.92 ）	263 （ 12.79 ）
腎機能障害	なし	2971 （ 90.88 ）	328 （ 11.04 ）
	あり	83 （ 2.54 ）	13 （ 15.66 ）
肝機能障害	なし	2964 （ 90.67 ）	328 （ 11.07 ）
	あり	69 （ 2.11 ）	9 （ 13.04 ）
前立腺肥大症	なし	454 （ 37.15 ）	32 （ 7.05 ）
	あり	768 （ 62.85 ）	109 （ 14.19 ）
パーキンソン症候群	なし	3221 （ 98.53 ）	362 （ 11.24 ）
	あり	24 （ 0.73 ）	4 （ 16.67 ）
認知障害	なし	3178 （ 97.22 ）	361 （ 11.36 ）
	あり	63 （ 1.93 ）	5 （ 7.94 ）
心疾患・循環器疾患	なし	2387 （ 73.02 ）	252 （ 10.56 ）
	あり	832 （ 25.45 ）	111 （ 13.34 ）
使用期間	4 週未満	566 （ 17.31 ）	128 （ 22.61 ）
	4 週以上～12 週未満	835 （ 25.54 ）	100 （ 11.98 ）
	12 週以上～24 週未満	547 （ 16.73 ）	51 （ 9.32 ）
	24 週以上～52 週未満	759 （ 23.22 ）	52 （ 6.85 ）
	52 週以上	556 （ 17.01 ）	37 （ 6.65 ）
1 日平均使用量 (mg)	0.1mg 以下	276 （ 8.44 ）	43 （ 15.58 ）
	0.1mg 超～0.2mg 未満	162 （ 4.96 ）	51 （ 31.48 ）
	0.2mg	2790 （ 85.35 ）	270 （ 9.68 ）
	0.2mg 超～0.4mg 未満	29 （ 0.89 ）	4 （ 13.79 ）
	0.4mg	5 （ 0.15 ）	0 —
併用薬剤	なし	1222 （ 37.38 ）	79 （ 6.46 ）
	あり	1971 （ 60.29 ）	280 （ 14.21 ）
α_1受容体拮抗薬	なし	2527 （ 77.30 ）	252 （ 9.97 ）
	あり	666 （ 20.37 ）	107 （ 16.07 ）
抗コリン剤	なし	3045 （ 93.15 ）	329 （ 10.80 ）
	あり	148 （ 4.53 ）	30 （ 20.27 ）

②特定使用成績調査（認知機能への影響に関する調査）

患者背景要因		症例数（%）	副作用発現症例数（%）
安全性評価対象例		187 －	15 （ 8.02 ）
性別	男	73 （ 39.04 ）	10 （ 13.70 ）
	女	114 （ 60.96 ）	5 （ 4.39 ）
年齢	65 歳未満	15 （ 8.02 ）	1 （ 6.67 ）
	65 歳以上	172 （ 91.98 ）	14 （ 8.14 ）
投与前重症度	軽症	62 （ 33.16 ）	1 （ 1.61 ）
	中等症	106 （ 56.68 ）	12 （ 11.32 ）
	重症	19 （ 10.16 ）	2 （ 10.53 ）
合併症	なし	17 （ 9.09 ）	0 －
	あり	170 （ 90.91 ）	15 （ 8.82 ）
腎機能障害	なし	183 （ 97.86 ）	15 （ 8.20 ）
	あり	1 （ 0.53 ）	0 －
肝機能障害	なし	181 （ 96.79 ）	15 （ 8.29 ）
	あり	3 （ 1.60 ）	0 －
前立腺肥大症	なし	46 （ 63.01 ）	8 （ 17.39 ）
	あり	27 （ 36.99 ）	2 （ 7.41 ）
パーキンソン症候群	なし	167 （ 89.30 ）	11 （ 6.59 ）
	あり	20 （ 10.70 ）	4 （ 20.00 ）
心疾患・循環器疾患	なし	94 （ 50.27 ）	4 （ 4.26 ）
	あり	90 （ 48.13 ）	11 （ 12.22 ）
使用期間	26 週未満	63 （ 33.69 ）	12 （ 19.05 ）
	26 週以上～52 週未満	37 （ 19.79 ）	2 （ 5.41 ）
	52 週以上	87 （ 46.52 ）	1 （ 1.15 ）
1 日平均使用量 (mg)	0.1mg 以下	17 （ 9.09 ）	0 －
	0.1mg 超～0.2mg 未満	9 （ 4.81 ）	1 （ 11.11 ）
	0.2mg	159 （ 85.03 ）	14 （ 8.81 ）
	0.2mg 超～0.4mg 未満	2 （ 1.07 ）	0 －
併用薬剤有無別	なし	14 （ 7.49 ）	1 （ 7.14 ）
	あり	173 （ 92.51 ）	14 （ 8.09 ）
塩酸ドネペジル	なし	149 （ 79.68 ）	12 （ 8.05 ）
	あり	38 （ 20.32 ）	3 （ 7.89 ）
他の経口抗コリン薬	なし	169 （ 90.37 ）	14 （ 8.28 ）
	あり	18 （ 9.63 ）	1 （ 5.56 ）

③特定使用成績調査（1 日 0.4mg まで増量可能な診療下での使用実態調査）

患者背景要因			増量症例（全投与期間の発現） 症例数（%）	副作用発現症例数（%）
安全性評価対象例			581 －	112 （ 19.28 ）
性別	男		213 （ 36.66 ）	51 （ 23.94 ）
	女		368 （ 63.34 ）	61 （ 16.58 ）
年齢	65 歳未満		155 （ 26.68 ）	23 （ 14.84 ）
	65 歳以上		426 （ 73.32 ）	89 （ 20.89 ）
投与前重症度	軽症		90 （ 15.49 ）	17 （ 18.89 ）
	中等症		383 （ 65.92 ）	75 （ 19.58 ）
	重症		108 （ 18.59 ）	20 （ 18.52 ）
合併症		なし	216 （ 37.18 ）	32 （ 14.81 ）
		あり	363 （ 62.48 ）	79 （ 21.76 ）
	腎機能障害	なし	567 （ 97.59 ）	109 （ 19.22 ）
		あり	11 （ 1.89 ）	1 （ 9.09 ）
	肝機能障害	なし	564 （ 97.07 ）	106 （ 18.79 ）
		あり	15 （ 2.58 ）	5 （ 33.33 ）
	前立腺肥大症	なし	94 （ 44.13 ）	15 （ 15.96 ）
		あり	119 （ 55.87 ）	36 （ 30.25 ）
	パーキンソン症候群	なし	574 （ 98.80 ）	110 （ 19.16 ）
		あり	5 （ 0.86 ）	1 （ 20.00 ）
	認知障害	なし	567 （ 97.59 ）	107 （ 18.87 ）
		あり	12 （ 2.07 ）	4 （ 33.33 ）
	心疾患・循環器疾患	なし	399 （ 68.67 ）	69 （ 17.29 ）
		あり	177 （ 30.46 ）	41 （ 23.16 ）
1 日平均使用量（mg）	0.1mg 超～0.2mg 未満		2 （ 0.34 ）	1 （ 50.00 ）
	0.2mg 超～0.4mg 未満		576 （ 99.14 ）	109 （ 18.92 ）
併用薬剤	なし		200 （ 34.42 ）	20 （ 10.00 ）
	あり		371 （ 63.86 ）	91 （ 24.53 ）
α_1受容体拮抗薬	なし		459 （ 79.00 ）	75 （ 16.34 ）
	あり		112 （ 19.28 ）	36 （ 32.14 ）
抗コリン剤	なし		533 （ 91.74 ）	98 （ 18.39 ）
	あり		38 （ 6.54 ）	13 （ 34.21 ）
使用期間	4 週未満		29 （ 4.99 ）	3 （ 10.34 ）
	4 週以上～12 週未満		111 （ 19.10 ）	26 （ 23.42 ）
	12 週以上～24 週未満		95 （ 16.35 ）	20 （ 21.05 ）
	24 週以上～52 週未満		99 （ 17.04 ）	25 （ 25.25 ）
	52 週以上		245 （ 42.17 ）	37 （ 15.10 ）
増量後の使用期間	増量後 52 週未満		382 （ 65.75 ）	86 （ 22.51 ）
	増量後 52 週以上		197 （ 33.91 ）	25 （ 12.69 ）

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 症状
尿閉、散瞳、興奮、頻脈等
13.2 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。

［解説］
本剤の臨床試験（承認時、用法・用量追加時）において過量投与の報告はなかった。
本剤を誤って過量投与した場合に考えられる症状、処置を類薬の使用上の注意を参考に記載した。

11. 適用上の注意

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

［解説］
「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）及び（平成 8 年 4 月 18 日 日薬連発第 304 号）に従い設定した。錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごと飲み込み、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という誤飲事故が報告されているので、薬剤交付時には PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

〈OD 錠〉
14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
14.1.3 寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

［解説］
OD 錠（口腔内崩壊錠）共通の注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意
15.2 非臨床試験に基づく情報
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。

［解説］
マウスに 2 年間経口投与したがん原性試験において、雌雄の 300mg/kg 群で肝細胞腺腫の増加が認められたが、ラットに 2 年間経口投与したがん原性試験において、肝細胞腺腫の増加は認められなかった [24)]。
なお、マウスのがん原性試験に使用した B6C3F1 系マウスは肝細胞腫瘍が高率に自然発生するといわれている系統である。
（「Ⅸ. 2. (4)がん原性試験」の項参照）

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1． 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

(2) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び行動に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果[25]
一般症状及び行動	マウス(雄､3)	0.3、1、3、10、30 mg/kg(経口)	1mg/kg 以上：散瞳
	ラット(雄､3)	1、3、10、30mg/kg (経口)	3mg/kg 以上：散瞳
	イヌ(雄、3)	0.1、0.3、1mg/kg (経口)	0.3mg/kg：散瞳、鼻鏡乾燥、舌なめずり 1mg/kg：散瞳、鼻鏡乾燥、舌なめずり、よろめき歩行、落ち着きのなさ、口のモグモグ運動、嚥下抑制、嘔吐

2) 中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果[25]
体温	ラット(雄､6)	3、10、30mg/kg (経口)	影響なし
睡眠時間延長(チオペンタール)	マウス (雄、各 6)		影響なし
痙攣作用 PTZ ストリキニーネ 電撃			影響なし 30mg/kg：痙攣増強 影響なし
痛覚(酢酸 writhing 法)			影響なし
自発運動			10mg/kg 以上：水平運動亢進、立ち上がり運動影響なし
急性自発脳波	ネコ(雄、4)	0.01、0.03、0.1mg/kg(静脈内)	0.1mg/kg:皮質及び深部脳波の徐波化、海馬律動波の脱同期化
脊髄反射	ネコ(雄、3)	0.01、0.03、0.1、0.3mg/kg(静脈内)	0.03mg/kg：単シナプス性反射(MSR)を増強

PTZ：ペンチレンテトラゾール

3) 呼吸・循環器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果[25]
血圧､心拍数､呼吸(呼吸流速、呼吸数、換気量)、心電図、大腿動脈血流量	イヌ(雄、4)	0.01、0.03、0.1mg/kg (静脈内)	0.01mg/kg：呼吸流速増加 0.03mg/kg：T 波上昇 0.1mg/kg：P 波上昇 QTc 影響なし
摘出心臓灌流標本(Langendorff 法)	モルモット(雄、5)	1×10^{-8}、1×10^{-7}、1×10^{-6} g/heart (*in vitro*)	影響なし

4) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果[25]
摘出回腸	モルモット (雄、各 5)	1×10^{-6}、1×10^{-5}、 1×10^{-4} mol/L (*in vitro*)	ヒスタミン収縮：影響なし 筋の緊張：影響なし
摘出気管		1×10^{-10}、1×10^{-9}、 1×10^{-8} mol/L (*in vitro*)	アセチルコリン収縮：1×10^{-8} mol/L で拮抗作用 筋の緊張：影響なし
		1×10^{-6}、1×10^{-5}、 1×10^{-4} mol/L (*in vitro*)	ヒスタミン収縮：影響なし 筋の緊張：1×10^{-6} mol/L 以上で張力低下
摘出大動脈	ウサギ(雄、5)	1×10^{-6}、1×10^{-5}、 1×10^{-4} mol/L (*in vitro*)	ノルアドレナリン収縮：影響なし 筋の緊張：影響なし
生体位子宮運動	ウサギ(雌、4)	0.01、0.03、0.1、 0.3mg/kg(静脈内)	影響なし
瞳孔径	ラット(雄、6)	0.1、0.3、1、3mg/kg (経口)	3mg/kg：散大

5) 体性神経系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果[25]
局所麻酔作用	モルモット (雄、6)	0.1、0.3、1.0% (点眼)	0.3%以上：角膜反射抑制

6) 消化器系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果[25]
生体位胃・小腸運動	ウサギ (雄、6)	0.003、0.01、0.03 mg/kg(静脈内)	0.03mg/kg：胃運動抑制
腸管内輸送能	マウス (雄、6)	3、10、30mg/kg (経口)	影響なし
胃液分泌	ラット (雄、6)	0.3、0.6、1、3mg/kg (十二指腸内)	1mg/kg 以上：胃液量、酸度(遊離酸度及び総酸度)抑制

7) 水及び電解質代謝に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果[25]
尿排泄	ラット (雄、6)	3、10、30mg/kg (経口)	影響なし

8) その他

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	試験結果[25]
腎機能(PSP)試験	ラット (雄、各 6)	3、10、30mg/kg (経口)	影響なし
肝機能(BSP)試験			影響なし
血液凝固系			影響なし
溶血作用	ウサギ赤血球 (雄、3)	1×10^{-6}、1×10^{-5}、 1×10^{-4}、1×10^{-3} mol/L (*in vitro*)	影響なし
	ヒト赤血球 (雄、3)	1×10^{-5}、1×10^{-4}、 1×10^{-3} mol/L (*in vitro*)	影響なし
抗炎症作用	マウス(雄、6)	3、10、30mg/kg (経口)	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	性　別	投与経路	概略の致死量[24)]
ラット	雄	経口	2000mg/kg
	雌	経口	1000mg/kg
イヌ	雄	経口	2000mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量[24)]
ラット (雌雄、各 62)	4 週間	0.5、5、30、180 mg/kg(経口)	体重増加抑制：180mg/kg(雄) 摂餌量減少(投与開始初期)：180mg/kg(雄) 摂餌量増加：30mg/kg 以上 中性脂肪低下：180mg/kg(雄) 肝臓重量増加：180mg/kg 舌下腺の粘液分泌減少：30mg/kg 以上	5mg/kg
ラット (雌雄、各 80)	26 週間	6、30、150 mg/kg(経口)	途中死亡：150mg/kg(雌 1) 体重増加抑制：30mg/kg 以上(雄)、150mg/kg(雌) 摂餌量減少(投与初期)：30mg/kg 以上 摂水量増加：150mg/kg RBC、Hb、Ht 減少：150mg/kg(雌) 赤芽球比の上昇、リンパ球比の減少：150mg/kg(雌) 血清中 Ca 値増加(雌雄)、総蛋白、アルブミンの増加(雄)：150mg/kg 肝臓重量増加：30mg/kg 以上 肺、副腎重量増加：150mg/kg 舌下腺の粘液分泌減少：30mg/kg 以上 散瞳*1：6mg/kg 以上 瞳孔の対光反射の低下*1：150mg/kg	6mg/kg 未満
イヌ (雌雄、各 18)	13 週間	10、35、125 mg/kg(経口)	途中死亡：125mg/kg(雄 5、雌 2) 5 週間で投与を中止し、休薬 8 週間 体重増加抑制(傾向)：10 及び 35mg/kg 以上 摂餌量減少あるいは減少傾向(投与初期)： 10 及び 35mg/kg 以上 運動量の減少、鼻鏡乾燥、唾液減少、無排便、よろめき歩行、傾眠：10mg/kg 以上	10mg/kg 未満
イヌ (雌雄、各 22)	52 週間	0.5、1.5、5、15mg/kg (経口)	APTT 延長傾向：5mg/kg 以上 尿中 Na^+/K^+ 比上昇：5mg/kg 以上 腎臓重量増加：15mg/kg(雄) 散瞳、鼻鏡乾燥、唾液減少、縮瞳*2：0.5mg/kg 以上	0.5mg/kg 未満

＊1：抗コリン作用と判断したため、これらの変化を除いた場合の無毒性量：6mg/kg

＊2：抗コリン作用と判断したため、これらの変化を除いた場合の無毒性量：1.5mg/kg

(3)遺伝毒性試験

試験名	細胞等	試験法	処置濃度・投与量	結論[24)]
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	39、78、156、313、625、1250、2500、5000μg/plate	陰性
染色体異常試験	CHL/IU	直接法	55、110、220μg/mL(24hr) 20、40、80μg/mL(48hr)	陰性
		代謝活性化法*	80、160、320(100、200、400)μg/mL	陰性
小核試験	ICR系マウス	経口投与	125、250、500mg/kg	陰性

＊：染色体異常試験の代謝活性化法では薬物濃度80、160、320μg/mLで実施したが、用量設定条件(50%以上の細胞増殖抑制、溶解限界)を満たさなかったため、100、200、400μg/mLの濃度で再試験を実施した。

(4)がん原性試験

動物種 (性、動物数)	投与期間	投与量 (投与経路)	試験結果[24)]
マウス (雌雄、各200)	104週間	30、100、300mg/kg（経口）	肝細胞腺腫の発現例数増加：300mg/kg[注)]
ラット (雌雄、各250)	104週間	3、7、15、30mg/kg（経口）	腫瘍性病変の増加なし

注）がん原性試験に使用したB6C3F1系マウスは、肝細胞腫瘍が好発することが報告されている。

(5)生殖発生毒性試験

1)受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物種 (性、動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量[24)]
ラット (雌雄、各80)	5、30、180 mg/kg (経口)	・親動物 体重増加抑制：180mg/kg(雌雄) 散瞳：5mg/kg以上(雌雄) 肝臓重量増加：180mg/kg(雄) ・生殖能、初期胚発生(黄体数、着床率等)： 影響なし	・親動物： 5mg/kg未満 ・生殖能、初期胚発生： 180mg/kg

2)胚・胎児発生に関する試験

動物種 (妊娠動物数)	投与量 (投与経路)	毒性学的変化	無毒性量[24)]
ラット(79)	5、20、80 mg/kg (経口)	・母動物 体重減少、以後増加抑制：80mg/kg 散瞳：5mg/kg以上 ・胚・胎児発生：影響なし	・母動物： 5mg/kg未満 ・胚・胎児発生： 80mg/kg
ウサギ(79)	1、3、10 mg/kg (経口)	・母動物 体重増加抑制傾向、摂餌量減少傾向：10mg/kg 散瞳：3mg/kg以上 ・胚・胎児発生：影響なし	・母動物： 1mg/kg ・胚・胎児発生： 10mg/kg

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

動物種 （妊娠動物数）	投与量 （投与経路）	毒性学的変化	無毒性量[24]
ラット(94)	5、20、80 mg/kg （経口）	・母動物 妊娠時体重減少：20mg/kg 以上 妊娠時摂餌量減少：20mg/kg 以上 心臓、卵巣重量減少：80mg/kg 散瞳：5mg/kg 以上 ・生殖能：影響なし ・出生児 低体重児：20mg/kg 以上	・母動物： 5mg/kg 未満 ・生殖能： 80mg/kg ・出生児： 5mg/kg

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

動物種 （性、動物数）	投与量 （mg/body）	試験法	結論[24]
モルモット （雄、5）	0.4、4	能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応	陰性
		同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応	
		間接赤血球凝集（PHA）反応	

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：

ウリトス®錠 0.1mg、ウリトス®OD 錠 0.1mg：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：

イミダフェナシン：劇薬

2. 有効期間

ウリトス®錠 0.1mg、ウリトス®OD 錠 0.1mg

3 年

3. 包装状態での貯法

ウリトス®錠 0.1mg、ウリトス®OD 錠 0.1mg

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意 〈OD 錠〉 アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

［解説］

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の資料：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

一物二名称；ステーブラ®錠 0.1mg、ステーブラ®OD 錠 0.1mg（小野薬品工業）

同　効　薬：

ムスカリン受容体拮抗薬

オキシブチニン塩酸塩（ポラキス®錠 1／錠 2／錠 3、チェプラファーム）、プロピベリン塩酸塩（バップフォー®錠 10／錠 20／細粒 2%、大鵬薬品工業）、トルテロジン酒石酸塩（デトルシトール®カプセル 2mg／カプセル 4mg、ヴィアトリス製薬）、コハク酸ソリフェナシン（ベシケア®錠 2.5mg／錠 5mg、ベシケア OD®錠 2.5mg／OD 錠 5mg、アステラス製薬）、フェソテロジンフマル酸塩（トビエース®錠 4mg／錠 8mg、ファイザー）

β_3アドレナリン受容体作動薬

ミラベグロン（ベタニス®錠 25mg／錠 50mg、アステラス製薬）、ビベグロン（ベオーバ®錠 50mg、杏林製薬）

7. 国際誕生年月日

2007 年 4 月 18 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ウリトス®錠 0.1mg	2007 年 4 月 18 日	21900AMZ00066000	2007 年 6 月 8 日	2007 年 6 月 11 日
ウリトス®OD 錠 0.1mg	2010 年 11 月 9 日	22200AMX00986000	2011 年 3 月 18 日	2011 年 4 月 5 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量追加年月日：2009 年 12 月 18 日

［用法及び用量］の追加記載（__部分）

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。<u>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。</u>

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ウリトス®錠 0.1mg、ウリトス®OD 錠 0.1mg

再審査結果通知年月日：2016 年 12 月 15 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

過活動膀胱

8 年：2007 年 4 月 18 日～2015 年 4 月 17 日（再審査終了）

用法・用量追加

残余期間：2009 年 12 月 18 日～2015 年 4 月 17 日（再審査終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ウリトス®錠 0.1mg	2590013F1027	2590013F1027	117838801	620004866
ウリトス®OD 錠 0.1mg	2590013F2023	2590013F2023	120424701	622042401

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸⅠ． 文献

１． 引用文献

1) Homma, Y. et al.：Int. J. Urol. 2008 ;15 :809-815 (PMID：18637156)
(一部に後期第Ⅱ相二重盲検用量反応試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.7.6.3.1）を含む)
2) Homma, Y. et al. :Int. J. Urol. 2009 ;16 :499-506 (PMID：19389083)
(一部に国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.7.6.3.3）を含む)
3) Homma, Y. et al. :Int. J. Urol. 2008 ;15 :986-991 (PMID：18761536)
(一部に国内第Ⅲ相長期投与試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.7.6.3.4）を含む)
4) 山口 脩, 他. :薬理と治療. 2009 ;37 :909-930
5) 島田英世, 他. :臨床医薬. 2007 ;23 (4) :233-248
6) 島田英世, 他. :臨床医薬. 2007 ;23 (4) :249-262
7) 前期第Ⅱ相用量反応探索試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.7.6.3.1)
8) ウリトス錠 0.1mg/ウリトス OD 錠 0.1mg 再審査報告書
http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2016/P20161222003/230109000_21900AMZ00066_A100_1.pdf
9) 小林文義, 他. :日本排尿機能学会誌. 2007 ;18 (2) :292-298
10) Kobayashi, F. et al. :Arzneimittelforschung. 2007 ;57 (2) :92-100 (PMID：17396619)
11) 宇野隆司, 他. 日本薬理学雑誌. 2008 ;131 :379-387
12) 薬理試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.2)
13) Kobayashi, F. et al. :Arzneimittelforschung. 2007 ;57 (3) :147-154 (PMID：17469649)
14) 島田英世, 他. :臨床医薬. 2011 ;27 (2) :171-182
15) 島田英世, 他. :臨床医薬. 2007 ;23 (4) :273-285
16) Nakade, S. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2008 ;23(2)：95-100 (PMID：18445988)
17) Ohno, T. et al. :J. Clin. Pharmacol. 2008 ;48 :330-334 (PMID：18218784)
(一部に臨床薬理イトラコナゾール併用試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.7.2.3.2）を含む)
18) Hasegawa, C. et al. :Drug Metab. Pharmacokinet. 2013 ;28 (3) :203-212 (PMID：23089801)
19) Ohno, T. et al. :Br. J. Clin. Pharmacol. 2008 ;65 (2) :197-202 (PMID：18251758)
20) Ohmori, S. et al. :Drug Metab. Dispos. 2007 ;35 (9) :1624-1633 (PMID：17567733)
21) 薬物動態試験(承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.4)
22) Kanayama, N. et al. :Xenobiotica. 2007 ;37 (2) :139-154 (PMID：17484517)
23) 島田英世, 他. :臨床医薬. 2007 ;23 (4) :263-272
24) 毒性試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6)
25) 一般薬理試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.4)

２． その他の参考文献

「Ⅴ.効能又は効果に関連する注意」に関する参考資料 過活動膀胱の定義
参考文献 1) 過活動膀胱診療ガイドライン, 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, p2：ブラックウェルパブリッシング, 2005.
「Ⅴ.効能又は効果に関連する注意」に関する参考資料 過活動膀胱の診断
「Ⅷ.特定の背景を有する患者に関する注意」に関する参考資料 下部尿路閉塞、排尿筋収縮障害の診断
参考文献 2) 過活動膀胱診療ガイドライン, 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, p52－54：ブラックウェルパブリッシング, 2005.
「Ⅴ.効能又は効果に関連する注意」に関する参考資料 除外すべき疾患・状態
参考文献 3) 過活動膀胱診療ガイドライン, 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, p24－29：ブラックウェルパブリッシング, 2005.
「Ⅴ.効能又は効果に関連する注意」に関する参考資料 前立腺肥大に対する治療
参考文献 4) 過活動膀胱診療ガイドライン, 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, p30－51：ブラックウェルパブリッシング, 2005.

ＸⅡ. 参考資料

１. 主な外国での発売状況

普通錠（フィルムコーティング錠）は、韓国、フィリピン、タイ、インドネシア、ミャンマー、マレーシア、カンボジア、メキシコ、ロシア、台湾、エクアドル、ホンジュラス、ドミニカ共和国、チリで承認されている。
OD 錠（口腔内崩壊錠）は、韓国で承認されている。
（2023 年 4 月現在）

２. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

1)ウリトス®錠0.1mg

弊社担当MR又は下記の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

杏林製薬株式会社　くすり情報センター
TEL　0120-409341
受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く）

2)ウリトス®OD錠0.1mg

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

弊社担当MR又は下記の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

杏林製薬株式会社　くすり情報センター
TEL　0120-409341
受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く）

２．その他の関連資料

弊社インターネットサイト

・医療従事者向けサイト（電子添文、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等）
https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

製造販売元
杏林製薬株式会社
東京都千代田区大手町一丁目3番7号