

# イミダフェナシンOD錠0.1mg「TCK」

IMIDAFENACIN OD Tablets 「TCK」

## 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]
- 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]
- 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。]
- 2.4 閉塞隅角緑内障の患者  
[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。] [11.1.1 参照]
- 2.5 重症筋無力症の患者  
[抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.6 重篤な心疾患の患者  
[期外収縮等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]
- 2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
イミダフェナシンOD錠0.1mg「TCK」	イミダフェナシン0.1mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、スクラロース

### 3.2 製剤の性状

販売名	外形			色調 剤形
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
イミダフェナシンOD錠0.1mg「TCK」	 7.5	 4.0	 174	白色 素錠

## 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]

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 眼調節障害（羞明、霧視、目の異常感等）、めまい、眠気があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に注意させること。
- 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。

## 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]

### 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]

### 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。

### 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。

### 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。

### 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。

### 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。

## 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。

## 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]

## 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。

## 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。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。[16.6.1 参照]

## 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]

### 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 <sub>max</sub> 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。
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。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 急性緑内障 (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]

#### 11.1.2 尿閉 (頻度不明)

[2.1、9.1.1、9.1.2 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。

#### 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]

#### 11.1.5 幻覚・せん妄 (頻度不明)

#### 11.1.6 QT 延長、心室性頻拍 (頻度不明)

QT 延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれるとの報告がある。[2.6 参照]

### 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	

## 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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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。

14.1.2 本剤は舌の上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。

## 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。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 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) 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<sup>1)</sup>。

#### 水なし投与試験

製剤	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0→12</sub> (pg・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
OD 錠	1.4±0.7	487±137	1830±492	3.09±0.46
普通錠	1.1±0.3	552±140	1810±467	3.04±0.41

平均値±標準偏差

#### 水あり投与試験

製剤	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0→12</sub> (pg・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
OD 錠	1.0±0.2	495±99.8	1810±449	3.08±0.44
普通錠	1.0±0.2	541±119	1860±381	3.15±0.52

平均値±標準偏差

### 16.1.2 反復投与

健康成人男性 5 例にイミダフェナシン 0.25mg を 1 日 2 回 5 日間反復投与した時<sup>2)</sup>、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<sup>2)</sup>。

### 16.1.3 生物学的同等性試験

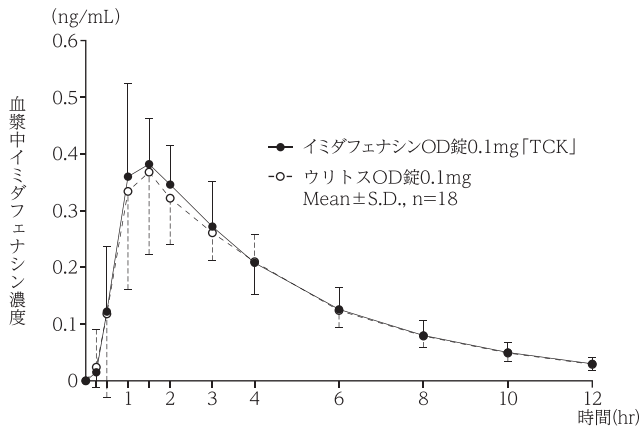
イミダフェナシン OD 錠 0.1mg 「TCK」とウリトス OD 錠 0.1mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (イミダフェナシン 0.1mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C<sub>max</sub>) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>3)</sup>。

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>0→12hr</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
水なし投与	イミダフェナシン OD 錠 0.1mg 「TCK」	1.80±0.39	0.44±0.08	1.4±0.7	2.8±0.3
	ウリトス OD 錠 0.1mg	1.75±0.34	0.43±0.11	1.4±0.8	2.8±0.4
水あり投与	イミダフェナシン OD 錠 0.1mg 「TCK」	1.78±0.41	0.47±0.13	1.1±0.3	2.9±0.3
	ウリトス OD 錠 0.1mg	1.73±0.40	0.48±0.13	1.0±0.3	3.0±0.3

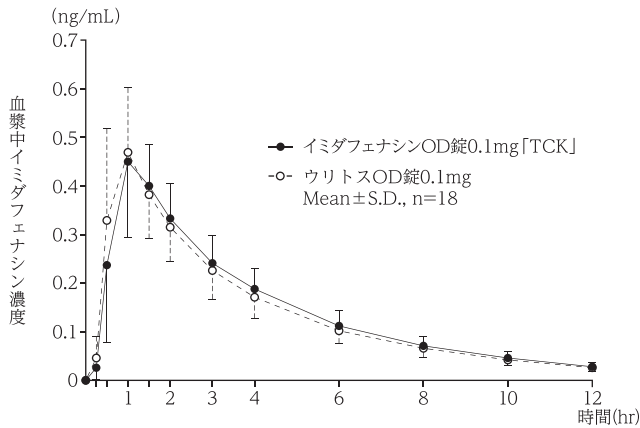
(水なし投与: Mean±S.D., n=18)

(水あり投与: Mean±S.D., n=18)

## 水なし投与



## 水あり投与



血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 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、食後投与では空腹時投与に比し C<sub>max</sub> は 1.3 倍、AUC<sub>0-12</sub> は 1.2 倍であった<sup>4)</sup>。

投与条件	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (pg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
空腹時	1.5	471±107	2230±540	2.9±0.2
食後	1.3	611±113	2690±470	2.9±0.2

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub> のみ中央値

### 16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性において、イミダフェナシンは消化管からほぼ 100% 吸収され、絶対的バイオアベイラビリティは 57.8% であった<sup>5)</sup>。

## 16.3 分布

### 16.3.1 動物における分布

イミダフェナシンを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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12</sub> は、それぞれ血清中の 10.7 及び 25.4 倍高い値を示した<sup>6)</sup>。

### 16.3.2 蛋白結合

血漿蛋白結合率は、87.1~88.8% であり、主結合蛋白はアルブミン及び α<sub>1</sub>- 酸性糖蛋白であった<sup>7)</sup>。

## 16.4 代謝

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。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。M-2 及び M-4 への代謝には主として CYP3A4 が、M-9 への代謝には主として UGT1A4 が関与する。[10. 参照]

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<sup>8)</sup> (*in vitro*)。

## 16.5 排泄

外国人健康成人男性 6 例に、<sup>14</sup>C イミダフェナシンを 0.25mg の用量で空腹時に単回経口投与した時<sup>9)</sup>、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<sup>9)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 高齢者

健康な非高齢男性 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<sub>max</sub> が非高齢男性に比べて 1.2 倍高かったが、AUC<sub>0-∞</sub> はほぼ同様であった<sup>10), 11)</sup>。[9.8 参照]

	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
非高齢	1.5	382±106	2010±1050	2.6±0.7
高齢	1.0	445±136	2140±480	3.1±0.4

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub> のみ中央値

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 イトラコナゾール

健康成人男性 10 例に対して、イトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回 9 日間反復投与時に、イミダフェナシン 0.1mg を経口投与した時、イミダフェナシンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は単独投与時と比較して、それぞれ 1.3 倍及び 1.8 倍に上昇した<sup>12)</sup>。[10.2 参照]

## 16.8 その他

### 16.8.1 母集団薬物動態 (PPK) 解析

NONMEM による母集団薬物動態解析には、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た。長期投与試験及び増量長期投与試験の過活動膀胱患者 (20~85 歳) 852 例と、健康成人 (20~75 歳) 90 例の計 3,168 時点の血漿中濃度を測定した。体重、年齢、性差、飲酒歴、喫煙歴、肝機能指標 (AST、ALT、γ-GTP、アルカリホスファターゼ (ALP)、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ところ、アルカリホスファターゼ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。また、非高齢者に対して高齢者の CL/F は 14% 低かった。腎機能指標 (血清クレアチニン、血中尿素窒素) を含むその他の共変量は CL/F に影響を及ぼさなかった<sup>13)</sup>。[9.2.1、9.3.1、9.3.2 参照]

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%	

なお、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<sup>14), 15)</sup>。

注) 本剤の承認された用量は 0.2mg/日、効果不十分な場合は 0.4mg/日まで増量である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

過活動膀胱患者 781 例を対象として、イミダフェナシン 0.1mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与する試験を実施した。主要評価項目である 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。また、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ついても、プラセボ群に対し有意な改善効果を示した<sup>16)</sup>。

副作用集計の対象となったイミダフェナシン群 321 例中 130 例 (40.5%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められ、主な副作用は口渇 87 例 (27.1%)、便秘 30 例 (9.3%) であった<sup>17)</sup>。

増量長期投与試験 0.4mg/日（増量例）での成績

評価項目	投与群 <sup>(注1)</sup>	投与前 <sup>(注2)</sup>	4週間後	12週間後 又は中止時
1週間あたりの 合計尿失禁回数 (変化率：%)	プラセボ群	17.55± 11.18	-33.50± 51.34	-49.50± 57.22
	イミダフェ ナシン群	18.56± 14.81	-48.67± 44.75**	-68.24± 36.90***
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***

注1)：プラセボに対する優越性及びプロピペリン塩酸塩に対する非劣性の検証を目的とした第Ⅲ相比較試験の成績より抜粋  
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]

注2)：投与前は各評価項目とも実測値（回）

### 17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

過活動膀胱患者 481 例を対象とし、イミダフェナシン 0.1mg を 1 日 2 回 52 週間経口投与する試験を実施した。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、投与 52 週間後まで減弱することなく維持された<sup>18)</sup>。副作用集計の対象となった 478 例中 223 例 (46.7%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められ、主な副作用は口渇 164 例 (34.3%)、便秘 43 例 (9.0%) であった<sup>19)</sup>。

評価項目	投与前 <sup>(注3)</sup>	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]

注3)：投与前は各評価項目とも実測値（回）

### 17.1.3 国内第Ⅲ相増量長期投与試験

過活動膀胱患者 435 例を対象とし、イミダフェナシン 0.1mg を 1 日 2 回 12 週間経口投与し、その後増量基準<sup>(注4)</sup>に従い、増量例はイミダフェナシン 0.2mg を 1 日 2 回 52 週間経口投与し、非増量例はイミダフェナシン 0.1mg を 1 日 2 回 40 週間経口投与する試験を実施した。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<sup>20)</sup>。副作用集計の対象となった 435 例中 215 例 (49.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められ、増量例は 182 例中 114 例 (62.6%)、非増量例は 253 例中 101 例 (39.9%) であった。主な副作用は増量例では口内乾燥 97 例 (53.3%)、便秘 34 例 (18.7%)、非増量例では口内乾燥 67 例 (26.5%)、便秘 25 例 (9.9%) であった。

評価項目	投与前 <sup>(注5)</sup>	12週間後	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]

注4)：増量基準：投与 12 週間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 週間後の来院時まで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。

注5)：投与前は各評価項目とも実測値（回）

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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<sup>21)</sup>。

### 18.2 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

18.2.1 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<sup>22)</sup> (*in vitro*)。

18.2.2 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 M1、M2 及び M3 に対する拮抗作用を検討した結果、M3 及び M1 受容体に高親和性を示した<sup>22)</sup> (*in vitro*)。

18.2.3 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<sup>22), 23)</sup> (*in vitro*)。

### 18.3 膀胱に対する作用

18.3.1 ラットを用いた検討において、律動的膀胱収縮を用量依存的に低下させた<sup>24)</sup>。

18.3.2 ラットを用いた検討において、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た<sup>24)</sup>。

### 18.4 膀胱選択性

18.4.1 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作用比は、プロピペ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<sup>24)</sup>。

18.4.2 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<sup>24)</sup>。

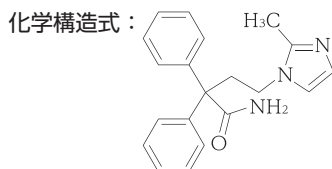
## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イミダフェナシン (Imidafenacin)

化学名：4-(2-Methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2,2-diphenylbutanamide

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O

分子量：319.40



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。  
 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。

## 20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は、湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

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

## 23. 主要文献

- 1) 島田英世 他：臨床医薬．2011；27(2)：171-182
- 2) 島田英世 他：臨床医薬．2007；23(4)：249-262
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験
- 4) 島田英世 他：臨床医薬．2007；23(4)：273-285
- 5) Ohno, T. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2008；65(2)：197-202
- 6) 膀胱組織への移行性（ウリトス錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 7) 血漿中蛋白結合（単回投与）（ウリトス錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 8) Kanayama, N. et al.：Xenobiotica. 2007；37(2)：139-154
- 9) Ohmori, S. et al.：Drug Metab. Dispos. 2007；35(9)：1624-1633
- 10) 島田英世 他：臨床医薬．2007；23(4)：233-248
- 11) 島田英世 他：臨床医薬．2007；23(4)：263-272
- 12) Ohno, T. et al.：J. Clin. Pharmacol. 2008；48：330-334
- 13) Hasegawa, C. et al.：Drug Metab. Pharmacokinet. 2013；28(3)：203-212
- 14) 肝及び腎機能障害患者における薬物動態（ウリトス錠：2007年4月18日承認、審査報告書）
- 15) 増量長期投与試験における肝機能障害・腎機能障害患者について（ウリトス錠：2009年12月18日承認、審査報告書）
- 16) Homma, Y. et al.：Int. J. Urol. 2009；16：499-506
- 17) 第Ⅲ相比較試験（ウリトス錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
- 18) Homma, Y. et al.：Int. J. Urol. 2008；15：986-991
- 19) 長期投与試験（ウリトス錠：2007年4月18日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
- 20) 山口脩 他：薬理と治療．2009；37：909-930
- 21) 小林文義 他：日本排尿機能学会誌．2007；18(2)：292-298
- 22) Kobayashi, F. et al.：Arzneimittelforschung. 2007；57(2)：92-100
- 23) 宇野隆司, 他：日本薬理学雑誌．2008；131：379-387
- 24) Kobayashi, F. et al.：Arzneimittelforschung. 2007；57(3)：147-154

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

辰巳化学株式会社 薬事・学術課  
 〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地  
 TEL 076-247-2132  
 FAX 076-247-5740

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



辰巳化学株式会社

金沢市久安3丁目406番地