

再審査結果及び使用上の注意改訂のお知らせ

2017年6月

処方箋医薬品^{注)}

過活動膀胱治療剤

ウリトス[®]錠0.1mg

ウリトス[®]OD錠0.1mg

URITOS[®] Tablets 0.1mg, OD Tablets 0.1mg

(イミダフェナシン錠・イミダフェナシン口腔内崩壊錠)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

製造販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

謹啓 平素は格別のご高配を賜わり厚く御礼申し上げます。

さて、この度弊社のウリトス[®]錠0.1mg、ウリトス[®]OD錠0.1mgにつきまして「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」第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、厚生労働省より「薬生薬審発1215第1号(平成28年12月15日付)」にて再審査結果が通知されました。再審査の結果、法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない(カテゴリ-1)とされ、現行の「効能・効果」、「用法・用量」に変更はございませんでした。また、ウリトス[®]錠0.1mg、ウリトス[®]OD錠0.1mgの「使用上の注意」を改訂致しましたので、併せてお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでに若干の日時を要しますので、すでにお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにお知らせ致します改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

敬白

1. 再審査結果

	現行の承認内容	再審査結果
【効能・効果】	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	変更なし
【用法・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。	変更なし

※再審査報告書は、PMDAホームページ「医療用医薬品 情報検索」に掲載されております。

(URL : <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)

2. 改訂内容（下線部改訂箇所）

_____：自主改訂

改 訂 後	改 訂 前																								
<p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用 略（変更なし） 製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）では、副作用集計の対象となった6,094例中771例（12.7%）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・口内乾燥321例（5.3%）、便秘160例（2.6%）であった。（再審査終了時）</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用 略</p>																								
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 急性緑内障（0.06%） 略（変更なし）</p> <p>2) 尿閉（0.03%*） 略（変更なし）</p> <p>3) 肝機能障害（0.02%*） 略（変更なし）</p> <p>※：副作用の頻度は、製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）の結果より算出した。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 急性緑内障（0.06%） 略</p> <p>2) 尿閉（頻度不明：自発報告による） 略</p> <p>3) 肝機能障害（頻度不明：自発報告による） 略</p>																								
<p>(3) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td></td> <td>発疹、痒痒 等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>眠気、味覚異常、めまい、頭痛</td> <td>しびれ、幻覚・せん妄</td> </tr> </tbody> </table> <p>略（変更なし）</p> <p>※：副作用の頻度は、製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）の結果より算出した。</p> <p>注)：発現した場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。</p>		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満*	過敏症 ^{注1)}		発疹、痒痒 等		精神神経系		眠気、味覚異常、めまい、頭痛	しびれ、幻覚・せん妄	<p>(3) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td></td> <td>発疹、痒痒 等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>眠気、味覚異常、めまい、頭痛</td> <td>しびれ、幻覚・せん妄</td> </tr> </tbody> </table> <p>略</p> <p>注1)：自発報告による。 注2)：発現した場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。</p>		5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症 ^{注2)}		発疹、痒痒 等		精神神経系		眠気、味覚異常、めまい、頭痛	しびれ、幻覚・せん妄
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満*																						
過敏症 ^{注1)}		発疹、痒痒 等																							
精神神経系		眠気、味覚異常、めまい、頭痛	しびれ、幻覚・せん妄																						
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}																						
過敏症 ^{注2)}		発疹、痒痒 等																							
精神神経系		眠気、味覚異常、めまい、頭痛	しびれ、幻覚・せん妄																						

3. 改訂理由

再審査結果に基づき、製造販売後調査（使用成績調査及び特定使用成績調査）の結果を反映致しました。

●DSU の掲載

使用上の注意の改訂につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No. 260」2017年6月に掲載されます。

●改訂添付文書等の情報掲載

改訂添付文書など最新の情報は以下のホームページに掲載しております。

- 杏林製薬ホームページ(URL：<http://www.kyorin-pharm.co.jp/>)
- PMDAホームページ「医療用医薬品 情報検索」
(URL：<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)

<「PMDA メディナビ」について>

PMDA による医薬品医療機器情報配信サービス「PMDA メディナビ」にご登録いただきますと、医薬品・医療機器等の重要な安全性情報がタイムリーにメール配信されます。
(URL：<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>)

●お問い合わせ先

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

改訂後の使用上の注意は以下の通りです。(下線部改訂箇所)

ウリトス[®]錠 0.1mg、ウリトス[®]OD錠 0.1mg

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 尿閉を有する患者
[抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。]
2. 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者及び麻痺性イレウスのある患者
[抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。]
3. 消化管運動・緊張が低下している患者
[抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。]
4. 閉塞隅角緑内障の患者
[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状が悪化するおそれがある。]
5. 重症筋無力症の患者
[抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。]
6. 重篤な心疾患の患者
[期外収縮等の心電図異常が報告されており、症状が悪化するおそれがある。]
7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤を適用する際、十分な問診により臨床症状を確認するとともに、類似の症状を呈する疾患(尿路感染症、尿路結石、膀胱癌や前立腺癌等の下部尿路における新生物等)があることに留意し、尿検査等により除外診断を実施すること。なお、必要に応じて専門的な検査も考慮すること。
2. 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、それに対する治療を優先させること。

【用法・用量】

通常、成人にはイミダフェナシンとして1回0.1mgを1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与する。効果不十分な場合は、イミダフェナシンとして1回0.2mg、1日0.4mgまで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. イミダフェナシンとして1回0.1mgを1日2回投与し、効果不十分かつ安全性に問題がない場合に増量を検討すること。
[本剤を1回0.2mg1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。]
2. 中等度以上の肝障害のある患者については、1回0.1mgを1日2回投与とする。(「慎重投与」の項参照)
3. 重度の腎障害のある患者については、1回0.1mgを1日2回投与とする。(「慎重投与」の項参照)

【使用上の注意】

1. **慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
 - (1) 排尿困難のある患者
[抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。]
 - (2) 不整脈のある患者
[抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。]
 - (3) 肝障害のある患者
[主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。]
 - (4) 腎障害のある患者
[腎排泄が遅延するおそれがある。]
 - (5) 認知症又は認知機能障害のある患者
[抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。]

- (6) パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者
[症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。]
 - (7) 潰瘍性大腸炎の患者
[中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。]
 - (8) 甲状腺機能亢進症の患者
[抗コリン作用により、頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。]
2. **重要な基本的注意**
 - (1) 前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患を有する患者に対しては、本剤投与前に残尿量測定を実施し、必要に応じて、専門的な検査をすること。投与後は残尿量の増加に注意し、十分な経過観察を行うこと。
 - (2) 眼調節障害(羞明、霧視、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。
 - (3) 過活動膀胱の症状を明確に認識できない認知症又は認知機能障害患者は本剤の投与対象とはならない。
 - (4) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与せず、適切な治療を考慮すること。
 - (5) OD錠(口腔内崩壊錠)は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込ませること。(「適用上の注意」の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 及び UGT1A4 により代謝される。

【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	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 Cmax は約 1.3 倍上昇し、AUC は約 1.8 倍に上昇したとの報告がある。	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	口渇・口内乾燥、便秘、排尿困難等の副作用が強くなる可能性がある。	抗コリン作用が増強される。

4. 副作用

副作用集計の対象となった 1,172 例中 533 例(45.5%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められ、主な副作用は口渇 368 例(31.4%)、便秘 98 例(8.4%)、羞明 18 例(1.5%)、霧視 16 例(1.4%)、眠気 16 例(1.4%)、胃不快感 13 例(1.1%)、トリグリセリド増加 13 例(1.1%)、 γ -GTP の上昇 12 例(1.0%)であった。(承認時)

また、用法・用量追加の臨床試験において副作用集計の対象となった 435 例中 215 例(49.4%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められ、主な副作用は口渇・口内乾燥 164 例(37.7%)、便秘 59 例(13.6%)、残尿 8 例(1.8%)、尿中白血球陽性 7 例(1.6%)、腹部不快感 6 例(1.4%)、頭痛 5 例(1.1%)、排尿困難 5 例(1.1%)であった。(用法・用量追加承認時)
製造販売後調査(使用成績調査、特定使用成績調査)では、副作用集計の対象となった 6,094 例中 771 例(12.7%)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・口内乾燥 321 例(5.3%)、便秘 160 例(2.6%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 急性緑内障 (0.06%)

眼圧亢進があらわれ、急性緑内障を生ずるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

2) 尿閉 (0.03%※)

尿閉があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害 (0.02%※)

AST (GOT)、ALT (GPT)、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

※：副作用の頻度は、製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）の結果より算出した。

(2) 重大な副作用（類薬）

1) 麻痺性イレウス

類似化合物（他の頻尿治療剤）において麻痺性イレウスがあらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 幻覚・せん妄

類似化合物（他の頻尿治療剤）において幻覚・せん妄があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

3) QT 延長、心室性頻拍

類似化合物（他の頻尿治療剤）においてQT 延長、心室性頻拍、房室ブロック、徐脈等があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満※
過敏症 ^{注)}		発疹、痒痒 等	
精神神経系		眠気、味覚異常、めまい、頭痛	しびれ、幻覚・せん妄
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、嘔声	
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(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビンの上昇	
その他	口渇・口内乾燥	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	

※：副作用の頻度は、製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）の結果より算出した。

注)：発現した場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において胎児への移行が報告されている。]

(2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

症状：尿閉、散瞳、興奮、頻脈等

処置：胃洗浄又は活性炭投与を行い、次にアトロピン過量投与の場合と同様の処置を行う。また、尿閉に対しては導尿等、散瞳に対してはピロカルピン投与等、各症状に応じて適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

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

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

(2) 服用時：

1) OD錠（口腔内崩壊錠）は舌の上への唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

2) OD錠（口腔内崩壊錠）は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

10. その他の注意

マウスに2年間経口投与したがん原性試験（30、100及び300mg/kg）において、雌雄の300mg/kg群で肝細胞腺腫の増加が認められたとの報告がある。また、ラットに2年間経口投与したがん原性試験（3、7、15及び30mg/kg）において、肝細胞腺腫の増加は認められなかったとの報告がある。