

使用上の注意改訂のお知らせ

処方せん医薬品^{注)}

2014年6月

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)

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

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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について、「使用上の注意」を改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

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、ここにご案内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. 改訂内容（下線部改訂箇所）

_____ : 薬食安通知（平成26年6月3日付）

_____ : 自主改訂

改訂後	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ~ 2) 略（変更なし）</p> <p>3) 肝機能障害（頻度不明：自発報告による） <u>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。</u></p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ~ 2) 略（変更なし）</p>

2. 改訂理由

◎平成26年6月3日付薬食安通知に基づく改訂

「4. 副作用（1）重大な副作用」

国内において重篤な「肝機能障害」等の副作用が集積されたことから、「肝機能障害」を追記し、注意喚起を行うこととしました。

※上記の他に【主要文献】の社内資料が学術雑誌に掲載されたことから、6)の書誌を変更しました。

3. 副作用発現症例

[肝機能障害症例]

副作用名	患者背景		1日投与量 服薬期間	経過及び処置・転帰	
	年齢 性別	使用理由 (合併症)			
肝機能異常 報告された 副作用名： 肝機能障害	60歳代 男性	排尿障害 [頻尿] (高血圧)	0.2mg/日 約15日間 ^{注)}	処方開始4年前	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。
				処方開始日	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。
				服薬開始日 ^{注)}	イミダフェナシンを服薬開始。
				服薬約15日目 ^{注)} (発現日)	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。
				服薬約16日目 ^{注)} (処方中止日)	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。
				中止10日後	退院。
				中止20日後	回復。DLST検査で、イミダフェナシンのみ2.3(+であった。
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					
出典：未公表社内資料					
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。

副作用名	患者背景		1日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰				
	年齢 性別	使用理由 (合併症)						
肝障害 報告された 副作用名： 肝障害	70歳代 女性	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)	0.2mg/日 15日間	投与61日前	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。			
				投与14日前	頻尿を認めた。			
				投与開始日	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。			
				投与15日目 (発現日)	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。			
				投与16日目 (投与中止日)	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。			
				中止4日後	以降は、体調順調で食欲もでてきた。			
				中止13日後	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。			
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、エブレロン、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								
出典：未公表社内資料								
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：(-)

●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. 230」2014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/>)

○医薬品医療機器情報提供ホームページ (URL: <http://www.info.pmda.go.jp/>)

●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：9:00-17:00（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

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）

【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。]

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)

(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(頻度不明：自発報告による)

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(頻度不明：自発報告による)

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。

(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	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
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	

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
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	

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。

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)は舌の上のせ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。