

健康成人男性におけるイミダフェナシン錠 0.1 mg 粉碎単回経口投与時の薬物動態の検討

井上 勝己, 下村 貴宏, 賀本 敏行
宮崎大学医学部外科学講座泌尿器科学

INVESTIGATION OF PHARMACOKINETICS OF CRUSHED IMIDAFENACIN 0.1-MG TABLET AFTER SINGLE ORAL ADMINISTRATION IN HEALTHY MEN

Katsumi INOUE, Takahiro SHITAMURA and Toshiyuki KAMOTO
The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

The crushing of tablets and opening of capsules should not be performed without proper care, as these actions may adversely affect the pharmaceutical release mechanisms. However, various clinical circumstances occasionally necessitate these actions. The long-term stability of the commercial formulation of imidafenacin was confirmed after crushing of tablets. For the safe administration of crushed imidafenacin tablets, we examined the pharmacokinetics of crushed imidafenacin 0.1-mg tablet after single oral administration in healthy men. Plasma concentrations were measured in 6 male volunteers (age, 33.3 ± 10.6 years) orally administered crushed imidafenacin under fasting conditions. Imidafenacin was rapidly absorbed and plasma concentrations peaked ($C_{\max}$) at 414 ± 108 pg/ml after 1.5 h ($T_{\max}$; median), after which the drug was rapidly eliminated with a half-life ($t_{1/2}$) of 2.8 ± 0.3 h. Area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-10}) was $1,680 \pm 334$ pg·h/ml. There were no significant differences in $C_{\max}$, $T_{\max}$ and $t_{1/2}$ between the crushed and tablet medications. Thus, crushing has almost no influence on the pharmacokinetics of imidafenacin. Consequently, this study was made available as information for patients requiring crushed anticholinergic agents.

(Hinyokika Kiyo 57 : 677-681, 2011)

Key words : Imidafenacin, Crushing tablets, Pharmacokinetics, Safety

緒 言

近年、過活動膀胱に対する新薬として、イミダフェナシン、ソリフェナシン、トルテロジンなど膀胱への選択性を高め、副作用の少ない抗コリン剤が市販され、これらの薬剤は過活動膀胱に対して有効性は高く、治療の中心的薬剤となっている。一方、本邦における過活動膀胱の疫学調査によると、その有病率は60歳代では23%であるが、80歳以上の高齢者では36.8%とその頻度は加齢とともに増加している¹⁾。しかしながら、高齢者の中には錠剤やカプセル剤の服用できない患者も少なからずあり、このような場合には錠剤を粉碎することによる投薬が1つの方法となるが、粉碎投与時の薬物動態に関するデータは明らかにされておらず、臨床現場ではやむを得ず粉碎投与されているのが現状と思われる。

イミダフェナシンは錠剤粉碎後の成分の長期安定性が確認されている薬剤である(杏林製薬社内資料)。今回、イミダフェナシンの粉碎後粉末の安全性や体内動態を検討するため、健康成人男性を対象とし、イミダフェナシン錠(0.1 mg) 粉碎単回経口投与時の薬物

動態に関する研究を行った。

対 象 と 方 法

1. 対 象

被験者は自由意志により志願した健康な日本人成人男性6名で、研究に先立ち、研究責任医師によって本研究の内容に関して説明し、文書により研究参加の同意を得た。

除外基準は、1. 臨床研究参加に不適当と考えられる既往歴(重篤な肝、腎、心、肺、消化器および血液疾患など)や薬物または食物アレルギーの既往のある者、2. 過度のアルコールあるいはたばこを常用している者、3. 本研究参加前7日以内に何らかの薬剤を使用したもので、研究責任医師などにより参加不適等と判断された者、4. 本薬投与前1カ月以内に血漿もしくは血小板成分献血または200 mlを超えるような採血(献血など)をした者や3カ月以内に400 mlを超えるような採血(献血など)をした者、5. 研究責任医師などにより参加が不適切と判断されたものとして、これらに該当するものは対象より除外した。

2. 投与方法

研究デザインは非盲検、単回投与とした。市販のイミダフェナシン錠 0.1 mg (1錠) を投与直前に乳鉢などで粉碎し、これを水 150 ml で朝空腹時 (10時間以上絶食) に経口投与し、投与 4 時間後までは絶食とした。

3. 観察項目

1) 予測される有害事象として、頻度の比較的高い副作用である口内乾燥、便秘、霧視などに対して注意深く問診を行った。

2) 臨床検査項目

投与前ならびに投与10時間後に下記の項目について測定した。

①血液学的検査：白血球数、白血球分画、血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数

②生化学検査：AST, ALT, 血清ビリルビン, ALP, γ -GTP, ZTT, 総蛋白, 血清アルブミン, 総コレステロール, 尿素窒素, クレアチニン

3) 薬物動態検討用試料の採取と輸送および保存

血液サンプルは投与前、投与後30分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10時間に被験者の前腕皮静脈より1回7 ml の採血より得た。その後 3,000 rpm, 15分間遠心分離し、溶血の有無などを確認した後、分離された血漿をサンプルチューブに等量ずつ2本に分注し、速やかにフリーザー (−40°C) に凍結保存した。採取した血漿検体は十分な量のドライアイス存在下で血漿中薬物濃度測定機関であるキョーリン製薬研究センター (栃木県下都賀郡野木町) へ輸送し、薬物導体解析として、最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})、血漿中半減期 ($t_{1/2}$)、ならびに投与から10時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-10})、を測定ならびに算出した。また、粉碎投与時 C_{max} ならびに各測定時刻での血中濃度を既知の0.1 mg 錠剤投与時のデータと Mann-Whitney の U 検定を用いて比較した。

なお、本研究は利益相反の開示の項目も含め、宮崎

大学医学部倫理委員会で検討し承認を得て行われた。

結 果

1. 被験者の背景

被験者の年齢は24~48歳 (33.3 ± 10.6 歳) で、全例中止することなく研究を終了した。

2. 安全性

1) 自覚症状

粉碎剤の内服時に味、においなどの不快感やイミダフェナシンの副作用として報告されている口渇、羞明、霧視、眠気、胃不快感などの症状を含め何らかの臨床症状の異常を訴えた者は認めなかった。

2) 臨床検査値

血液学的検査ならびに生化学検査は投薬前後で異常値を認めなかった。

3. 薬物動態

1) 粉碎前後の試料重量の変化

粉碎前のイミダフェナシン 0.1 mg 錠の平均重量は 131.0 ± 0.7 mg で、粉碎後の平均重量は 124.9 ± 2.1 mg で粉碎による重量の減少は平均 6.1 mg (4.6%) であった。

2) 粉碎イミダフェナシン単回投与時の薬物動態 (Table 1, 2)

各症例の粉碎イミダフェナシン 0.1 mg を単回投与した時の血漿中濃度の経時的な推移を Table 1 に、薬物動態パラメーターを Table 2 にそれぞれ示す。

粉碎イミダフェナシン投与後に血漿中濃度は速やかに上昇し、6例中5例で1.5時間後に1例のみ1時間後に血漿中濃度は最大値を示し、この時の血中濃度の最低値は 280 pg/ml, 最高値は 597 pg/ml であった。その後血漿中濃度は減少傾向を示した。また、薬物動態パラメーターをみると、 T_{max} は 1.4 ± 0.2 時間で、 $t_{1/2}$ は 2.8 ± 0.3 時間で消失していた。 C_{max} は 414 ± 108 pg/ml で、 AUC_{0-10} は $1,680 \pm 334$ pg·hr/ml であった。

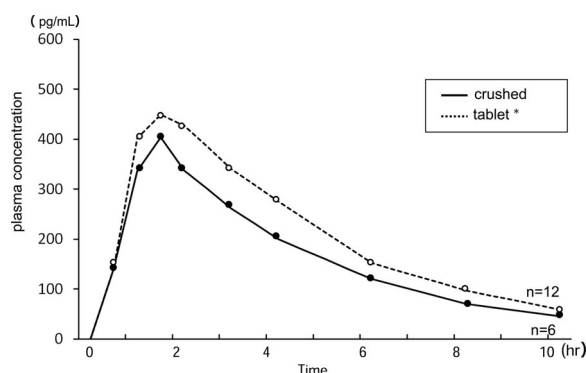
Table 1. Plasma concentrations of imidafenacin after oral administration of crushed imidafenacin 0.1 mg-tablet in healthy men

Subject No.	Plasma concentration (pg/ml)									
	0 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr
1	BLQ	59	284	399	298	253	177	118	66.7	44.5
2	BLQ	64.5	328	597	447	292	213	130	82.8	51.8
3	BLQ	105	332	362	311	211	162	93.2	57.3	30.5
4	BLQ	229	274	280	248	192	156	83	50.6	30.6
5	BLQ	240	463	401	380	348	254	175	101	72.7
6	BLQ	147	333	382	335	274	239	121	67.3	42.1
Mean	—	141	336	404	337	262	200	120	71	45.4
SD	—	79.3	67.5	105	69.4	56.6	41.3	32.3	18.3	15.7

BLQ: Below the Lowest Quantification.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of imidafenacin after oral administration of crushed imidafenacin 0.1 mg-tablet in healthy men

Subject No.	$C_{\max}$ (pg/ml)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-10} (pg·hr/ml)
1	399	1.5	2.8	1,527
2	597	1.5	3	1,919
3	362	1.5	2.5	1,418
4	280	1.5	2.8	1,301
5	463	1	3.2	2,191
6	382	1.5	2.6	1,733
Mean	414	1.4	2.8	1,680
SD	108	0.2	0.3	334

**Fig. 1.** Mean plasma concentration of imidafenacin after oral administration of crushed imidafenacin 0.1 mg-tablet in healthy men. * The data of tablet medication referred to literature 2.

3) 粉砕投与と錠剤投与でのイミダフェナシン薬物動態の比較 (Fig. 1)

粉砕投与と錠剤投与後の経時的なイミダフェナシン血中濃度の推移を Fig. 1 に示す。20代健康成人男性12例にイミダフェナシン 0.1 mg 錠を空腹時に単回経口投与後の薬物動態の報告では、 $T_{\max}$ の中央値が1.5時間 (1.0~2.0時間)、 $C_{\max}$ 471 ± 108 pg/mlpg/ml、 $t_{1/2}$ は2.9 ± 0.2時間であった²⁾。粉砕投与後の体内動態をこの通常の錠剤投与時の結果と比較すると、 $T_{\max}$ と $t_{1/2}$ はほぼ同様な値で、 $C_{\max}$ がやや低い値であったが、有意差なものではなく ($p=0.19$)、各測定時刻での血中濃度も有意差はなかった。

考 察

口腔内崩壊錠が登場し、高齢者へより安全な内服が可能になったが、摂食・嚥下困難者の口腔内崩壊錠の嚥下動態をビデオ内視鏡で観察すると錠剤が嚥下されず、咽頭に残留することもあり³⁾、個々の嚥下状態に応じた服薬方法の工夫が必要と考えられる。錠剤やカプセル剤は bioavailability の調節や副作用の軽減や服

用性の向上などの品質が確保されるように設計されているため、原則として粉砕やカプセルの開封による投与は行うべきではないが、固形物が嚥下できない場合や小児や高齢者で嚥下能力が低い場合、薬用量が規格単位に合わない場合には粉砕投与が必要となる。

イミダフェナシンはムスカリン受容体サブタイプである M_3 と M_1 受容体の選択性が高く、唾液腺に比べ膵選択性が高いため、副作用発現が塩酸プロピペリンと比べて低いため、高齢者を含め広く使用されている抗コリン剤である⁴⁾。

粉砕投与の可否に関しては粉砕後の散剤の長期安定性が必要条件であり、徐放製剤においては製剤の機構の破壊により体内動態の影響が懸念される⁵⁾。イミダフェナシンは市販製剤を乳鉢乳棒で粉砕後に室温室内散光下で30日間経過しても、色、形状に変化なく、イミダフェナシン含有量も99%と高い値が維持され、錠剤粉砕後粉末の物理化学的安定性が確認され (杏林製薬社内資料)、さらに血中半減期が約3時間と短く⁶⁾、用量調節が容易であるなど粉砕投与に適した製剤と考えられる。しかしながら、イミダフェナシン粉砕後の薬物動態に関する情報はなく、安全な粉砕投与には粉砕経口投与による薬物動態を検討する必要があると考え、本研究を計画した。

粉砕による紛失は4.6%と低かった。錠剤イミダフェナシンの体内動態は血漿蛋白結合率が88%で、約40%が肝臓で初回通過効果を受け、投与後192時間までに尿中66%、糞中に30%排泄される⁷⁾。島田らはイミダフェナシン錠 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5 mg の単回経口投与後の $T_{\max}$ の中央値は投与量に影響されずいずれも1.5~1.8時間で、2.6~3.0時間の $t_{1/2}$ で消失し、見かけの全身クリアランス、見かけの分布容積などの薬物動態パラメーターも投与量による変動はなかったと報告している⁶⁾。今回の粉砕投与後の薬物動態をみても、 $T_{\max}$ および $t_{1/2}$ は錠剤投与した場合とほぼ同様な値を示し、粉砕投与後の $C_{\max}$ の最大値は 597 pg/ml で、錠剤投与時の $C_{\max}$ の最大値は 737 pg/ml を超えるものではなかった²⁾。このように、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $C_{\max}$ とも錠剤投与とほぼ同様な値で有意な差は認めなかったことより、粉砕に伴った血中濃度の急激な上昇はなく、錠剤と同様な経過で血中濃度は減衰し、粉砕による薬物動態への影響はほとんどないものと考えられた。

一般に、高齢者では生理機能が低下していることが多く、他臓器疾患の合併も高いことから、薬剤選択にあたっては有効性だけでなく安全性および忍容性を考慮する必要がある。本邦での前期・後期高齢者過活動患者でのイミダフェナシン錠の有害事象の比較では、口渴と便秘の発現が後期高齢者で多く⁸⁾、6例の65歳以上の高齢者のイミダフェナシン錠の薬物動態の報告

においても、有害事象は認められなかったものの、非高齢者と比べて、 $T_{\max}$ の中央値が1.0時間と短縮し、 $C_{\max}$ も約1.2倍であり^{2,9)}、高齢者の薬物動態の面から有害事象の発現には注意が必要と思われる。

イミダフェナシンの有害事象の発現頻度は用量依存的に増加するが、過活動膀胱関連症状も用量依存的に改善する¹⁰⁾。通常投与量では安全性に問題がないが十分な有効性が得られない症例には増量投与が必要となる場合がある。山口らの報告では、イミダフェナシ通常量である0.2 mg/日を投与した435例のうち十分な有効性が得られなかった182例(41.8%)に対して0.4 mg/日に増量したところ、0.2 mg/日投与継続例と同程度の症状の改善を認めた一方、口内乾燥や便秘などの有害事象発現率が約2倍に増加し、通常量でも有害事象のため投与中止となった症例を28例(11.1%)に認めた¹¹⁾。このように、認容性があれば増量投与が有効となる症例があるのに対して、通常量でも有害事象のために継続投与できない症例もある。後者の場合には他剤への変更か低用量での投与が検討される。イミダフェナシは通常量の半量の0.1 mg/日の投与においてもプラセボ群と比較し過活動膀胱関連症状の有意な改善が報告されているように¹⁰⁾、増量投与のみならず、低用量投与でも治療効果が期待できる薬剤である。したがって、高齢者過活動膀胱患者においてはイミダフェナシを粉砕し、細やかな投与量設定することにより副作用の軽減と臨床的效果の維持が期待できるものと考えられる。

また、小児、特に乳幼児に対しては粉砕投与の対象となる。小児の抗コリン剤投与の対象疾患として代表的なものに二分脊椎症が挙げられ、その抗コリン剤投与の有効性を示す報告は多く、このため、本邦の二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドラインの治療指針として、上部尿路への危険因子の高い症例には清潔間欠導尿法と併用する形で塩酸オキシブチニンや塩酸プロピペリンなどの抗コリン剤の投与を行うとされている¹²⁾。小児過活動膀胱に対してソリフェナシンの有用性も報告され^{13,14)}、小児過活動膀胱に対してより副作用の少ない抗コリン剤への期待は高い。しかしながら、臨床試験の実施が困難なため、小児への適応を目的とした医薬品は少なく、いずれの抗コリン剤も本邦では小児に対する適応は認められていないのが現状である。

今回の検討は成人男子での空腹時投与の検討であるが、イミダフェナシ粉砕投与の可能性が示唆された。しかしながら、食事の影響や小児・高齢者では成人と異なった血中動態を示す可能性もあるため、小児・高齢者への粉砕投与はより慎重に行うべきと思われる。投薬用量が規格単位に合わない小児過活動膀胱患者に対して、イミダフェナシの有効性と忍容性に

関するエビデンスが構築され、安全性の課題が解決できれば、将来的には小児神経因性膀胱症例や夜尿症や昼間尿失禁児に対してもイミダフェナシ粉砕投与が可能であると考えられた。

結 語

抗コリン剤の粉砕投与を必要としている患者は少なからず存在している。市販製剤の粉砕後の長期安定性が確認されている抗コリン剤としてイミダフェナシがあり、その粉砕投与の安全性と薬物動態を確認した。粉砕イミダフェナシ0.1 mgを単回経口投与では、粉砕に伴った血中濃度の急激な上昇はなく、粉砕投与後の $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ と $t_{1/2}$ などの薬物動態は通常の錠剤投与とほぼ同様な値であった。イミダフェナシ錠の粉砕投与はその薬物動態への影響はほとんど認めず、安全に施行できるものと考えられた。

文 献

- 1) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, ほか: 排尿に関する疫学的研究. 日排尿機能会誌 **14**: 266-277, 2003
- 2) 島田英世, 蓮沼智子, 平原好文, ほか: Imidafenacine (KRP-197/ONO-8025) の薬物動態試験—Imidafenacine 錠0.1 mgの空腹時および食後単回経口における体内動態, ならびに食事の影響の検討—. 臨医薬 **23**: 273-285, 2007
- 3) 馬木良文, 野崎園子, 杉下周平, ほか: 口腔内崩壊錠は摂食・嚥下障害患者にとって内服しやすい剤形か. 臨神経 **49**: 90-95, 2009
- 4) Homma Y and Yamaguchi O: A randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the novel antimuscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. Int J Urol **16**: 499-506, 2009
- 5) 田上直美, 金子美香, 鶴田 聡, ほか: 錠剤粉砕およびカプセル剤開封の可否に関する検討. 病院薬学 **21**: 37-42, 1995
- 6) 島田英世, 矢船明史, 芝田 仁, ほか: Imidafenacine (KRP-197/ONO-8025) の第I相臨床試験—健康成人におけるImidafenacine単回投与時の安全性および薬物動態の検討—. 臨医薬 **23**: 233-248, 2007
- 7) Ohmori S, Miura M, Toriumi C, et al.: Absorption, metabolism, and excretion of [14 C] imidafenacin, a new compound for treatment of overactive bladder, after oral administration to healthy male subjects. Drug Metab Dispos **35**: 1624-1633, 2007
- 8) 清水信貴, 南 高文, 植村天受, ほか: 前期・後期高齢者過活動膀胱患者におけるイミダフェナシンの有効性と安全性の検討. 泌尿器外科 **24**: 639-648, 2011
- 9) 島田英世, 芝田 仁, 平原好文, ほか: Imidafenacine (KRP-197/ONO-8025) の薬物動態試験

- 一高齢者における Imidafenacin 単回投与時の安全性および薬物動態の検討一. 臨医薬 **23** : 263-272, 2007
- 10) Homma Y, Yamaguchi T and Yamaguchi O: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-finding study of the novel anti-muscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol* **15** : 809-815, 2008
- 11) 山口 脩, 本間之夫: イミダフェナシン増量長期投与試験. 薬理と治療 **37** : 909-930, 2009
- 12) 二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン作成委員会: 二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. 過活動膀胱診療ガイドライン, pp 68-76, ブラック ウェルパブリッシング, 東京, 2005
- 13) 小原健司, 水澤隆樹, 鈴木一也, ほか: 小児の過活動膀胱患者に対するコハク酸ソリフェナシンの使用経験. 小児臨 **63** : 2027-2032, 2010
- 14) Bolduc S, Katherine M, Genevieve N, et al.: Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. *J Urol* **184** : 1668-1673, 2010

(Received on May 19, 2011)
(Accepted on August 19, 2011)