

排尿障害改善剤・降圧剤

規制区分
処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

エبرانチル®カプセル15mg

エبرانチル®カプセル30mg

EBRANTIL®

ウラピジルカプセル

貯法
室温保存
使用期限
外箱に表示

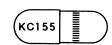
	エبرانチルカプセル15mg	エبرانチルカプセル30mg
承認番号	21900AMX01173000	21900AMX01174000
薬価収載	2007年12月	
販売開始	1989年1月	
効能追加	1999年11月	
再審査結果	2003年11月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

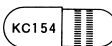
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

エبرانチルカプセル15mg

有効成分	1カプセル中に日本薬局方ウラピジル15mgを含有する。		
添加物	内容物に精製白糖、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸、ヒプロメロースフタル酸エステル、エチルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを含有する。 また、カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウムを含有する。		
性状	白色の硬カプセル剤である。		
外形	サイズ	識別コード	
	5号カプセル	KC155	

エبرانチルカプセル30mg

有効成分	1カプセル中に日本薬局方ウラピジル30mgを含有する。		
添加物	内容物に精製白糖、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸、ヒプロメロースフタル酸エステル、エチルセルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを含有する。 また、カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウムを含有する。		
性状	白色の硬カプセル剤である。		
外形	サイズ	識別コード	
	4号カプセル	KC154	

【効能・効果】

1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症
2. 前立腺肥大症に伴う排尿障害
3. 神経因性膀胱に伴う排尿困難

【用法・用量】

1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症
通常成人には、ウラピジルとして1日30mg(1回15mg 1日2回)より投与を開始し、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔をおいて1日120mgまで漸増し、1日2回に分割し朝夕食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 前立腺肥大症に伴う排尿障害
通常成人には、ウラピジルとして1日30mg(1回15mg 1日2回)より投与を開始し、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔をおいて1日60～90mgまで漸増し、1日2回に分割し朝夕食後経口投与する。
なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は90mgまでとする。

3. 神経因性膀胱に伴う排尿困難

通常成人には、ウラピジルとして1日30mg(1回15mg 1日2回)より投与を開始し、1～2週間の間隔をおいて1日60mgに漸増し、1日2回に分割し朝夕食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は90mgまでとする。

【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) 肝機能障害のある患者
[肝硬変の患者で代謝・排泄の遅延が報告されている。また、肝機能障害のある患者において、副作用が現れやすい傾向が認められている。]
- (2) 高齢者
[「高齢者への投与」の項参照]
- (3) ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤を服用している患者
[「相互作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 起立性低血圧があらわれることがあるので、臥位のみならず立位又は坐位で血圧測定を行い、体位変換による血圧変化を考慮し、坐位にて血圧をコントロールすること。
- (2) 本剤の投与初期又は用量の急増時等に、意識喪失、立ちくらみ、めまい、悪心、心悸亢進、胸部不快感等が発現することがある。特に前立腺肥大症に伴う排尿障害患者では投与初期又は用量の急増時の3日以内に立ちくらみがあらわれることがある。その際は仰臥位をとらせるなど適切な処置を講ずること。また、必要に応じて対症療法を行うこと。
- (3) 本剤の投与初期又は用量の急増時等に、起立性低血圧に基づく立ちくらみ、めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する人には注意を与えること。
- (4) 本剤による前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合には手術療法等、他の適切な処置を考慮すること。

3. 相互作用

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
利尿剤 フロセミド等	過度の降圧を起こすおそれがあるので、用量を調節すること。	降圧作用の作用機序の違いによる相加・相乗作用と考えられる。
降圧剤 ニフェジピン等		
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィル クエン酸塩 バルデナフィル 塩酸塩水和物 等	併用により、症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	これらの薬剤は血管拡張作用を有するので、本剤の降圧作用を増強するおそれがある。

4. 副作用

〈本態性高血圧症、腎性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症〉

総症例5,874例中、副作用が認められたのは384例(6.54%)633件で、その主なものは頭痛・頭重56件(0.95%)、めまい49件(0.83%)、嘔気・嘔吐44件(0.75%)、立ちくらみ26件(0.44%)等であった。(再審査結果時)

〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉

総症例4,047例中、副作用が認められたのは309例(7.64%)400件で、その主なものは立ちくらみ63件(1.56%)、めまい48件(1.19%)、ふらつき31件(0.77%)、頭痛・頭重22件(0.54%)等であった。(再審査結果時)

〈神経因性膀胱に伴う排尿困難〉

総症例336例中、副作用が認められたのは19例(5.65%)24件で、その主なものは立ちくらみ8件(2.38%)、めまい3件(0.89%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

肝機能障害

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害(頻度不明*)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、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度 分類	0.1~5%未満	0.1%未満
精神神経系	頭痛・頭重、めまい、ふらつき、不眠	しびれ感、眠気、肩こり、意識喪失
循環器	立ちくらみ、動悸、ほてり、のぼせ、胸部不快感、低血圧	頻脈
消化器	嘔気・嘔吐、口渇、胃部不快感、下痢、腹痛	腹部膨満感、便秘、食欲不振
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇等	Al-P上昇等
泌尿器		尿蛋白増加、頻尿、尿失禁
血液		好中球減少、血小板減少
過敏症**	発疹	そう痒
その他	倦怠感、浮腫、鼻閉、CK(CPK)上昇	耳鳴、息切れ、かすみ目

*：自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

**：発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者には次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1) 一般に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされている。

[脳梗塞等が起こるおそれがある。]

(2) 肝機能が低下している場合は減量(例えば1日15mg)して投与を開始する。

[高度に肝機能が低下(肝硬変)している高齢者の患者において、代謝・排泄の遅延が報告されている。]

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

〈参考〉

1. 妊娠前・妊娠初期投与試験¹⁾

ラット(雌：経口投与)の13mg/kg/日群で、発情休止期の延長が認められ、ラット(雄：経口投与)の80mg/kg/日群で、交配能力は確認されたが、受胎率の低下が認められた。

2. 器官形成期投与試験²⁾

ウサギ(経口投与)の60mg/kg/日群で、妊娠末期の胎児生存率の軽度低下傾向が認められた。

3. 周産期及び授乳期投与試験³⁾

ラット(経口投与)の80mg/kg/日群で、新生児での体重の軽度低下、周産期生存率の低下、育成期間初期の体重抑制が認められた。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1) 投与時

徐放製剤であるため、カプセル中の顆粒をかまずに服用させること(一過性の血中濃度上昇による副作用が起こるおそれがある)。

(2) 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。)

9. その他の注意

(1) 類似化合物(プラズシン塩酸塩)で腎及びその他の動脈狭窄、脚部及びその他の動脈瘤等の血管障害のある高血圧患者で、急性熱性多発性関節炎がみられた1例報告がある。

(2) CD-1系マウスを用いた24ヶ月経口癌原性試験(5~500mg/kg/日)で、雌の高用量群において、血清プロラクチン値上昇及び乳癌ウイルス感染に起因すると考えられる乳腺腫瘍の発生頻度増加が報告されている。しかし、NMRI系マウス、SD系及びWistar系ラットを用いた試験では、腫瘍発生は報告されていない^{4~9)}。

※(3) α_1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、 α_1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群(Intraoperative Floppy Iris Syndrome)があらわれるとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度^{10~12)}

健康成人男子に本剤(ウラピジル15mg又は30mg)を単回経口投与したときの未変化体の最高血漿中濃度(Cmax)、最高血漿中濃度到達時間(Tmax)及び生物学的半減期(T_{1/2})は次のとおりであった。また、本剤(ウラピジル30mg)を1日2回7日間反復経口投与したときの未変化体の血漿中濃度推移に蓄積性はみられなかった。

ウラピジル投与量	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	T _{1/2} (hr)
15mg	143.6 ± 25.8	4.7 ± 1.2	2.7 ± 1.4
30mg	271.4 ± 104.8	3.6 ± 0.5	3.8 ± 1.6

(平均値 ± 標準偏差、15mg : n = 6、30mg : n = 14)

2. 代謝・排泄

(1) 健康成人男子(6名)に本剤(ウラピジル30mg)を単回経口投与したとき、投与後24時間までの未変化体の排泄率は約12%(投与量に対して)、代謝産物の排泄率はp-ヒドロキシ体では約35%(同)、o-デメチル体では約4%(同)、N-デメチル体では約3%(同)であった。その後1日2回5日間反復投与したときの排泄比率は、投与期間中はほぼ一定していた¹²⁾。

(2) 本剤の代謝に関与する肝薬物代謝酵素チトクロームP-450の分子種はCYP2D6である。(in vitro)

【臨床成績】^{13~34)}

1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症及び褐色細胞腫による高血圧症を対象とした臨床試験(二重盲検試験を含む)総計810例の臨床効果は下表のとおりである。

疾患名	有効率(%)	有効以上	やや有効以上
本態性高血圧症	64.2%	(496/772)	82.9% (640/772)
腎性高血圧症	54.2%	(13/24)	75.0% (18/24)
褐色細胞腫による高血圧症	78.6%	(11/14)	100.0% (14/14)
合計	64.2%	(520/810)	83.0% (672/810)

2. 前立腺肥大症に伴う排尿障害を対象とした臨床試験(二重盲検試験を含む)総計340例の臨床効果は下表のとおりである。

疾患名	改善率(%)	
	改善以上	やや改善以上
前立腺肥大症に伴う排尿障害	53.2% (181/340)	85.3% (290/340)

3. 神経因性膀胱に伴う排尿困難を対象とした臨床試験(二重盲検試験を含む)総計302例の臨床効果は下表のとおりである。

疾患名	改善率(%)	
	改善以上	やや改善以上
神経因性膀胱に伴う排尿困難	56.6% (171/302)	88.4% (267/302)

【薬効薬理】

1. α_1 -受容体遮断作用³⁵⁻³⁸⁾

ウサギ大動脈、モルモット輸精管の*in vitro*実験、並びに麻酔及び脊髄破壊ラットの実験において、ウラピジルは選択的な α_1 -受容体遮断作用を示した。

本態性高血圧症患者に本剤を投与したとき、末梢血管抵抗が減少し、血圧降下作用を認めた。その作用は α_1 -受容体遮断作用が関与していると考えられる。

2. 降圧作用^{13-15, 35, 38-41)}

自然発症高血圧ラット、DOCA-食塩高血圧ラット、腹部大動脈結紮高血圧ラットにおいて経口投与で降圧効果を示した。その作用は主に α_1 -受容体を遮断することにより、末梢血管を拡張させ、その抵抗を減少させることによる。

麻酔ラットの実験で内臓交感神経放電活性の抑制がみられた。高血圧症患者に本剤を投与したとき心拍数、糖・脂質代謝にはほとんど影響せず、降圧効果が認められ、長期連用試験においても耐性を認めず、一定した降圧効果が得られた。また、日内変動への影響はみられていない。

3. 腎機能に対する作用^{16, 42)}

麻酔ネコに静脈内累積投与した実験で、末梢血管抵抗の減少に伴い血圧下降を認めたが、腎血流に変化はみられず腎のautoregulationに影響を及ぼさなかった。

本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与したとき、降圧効果が認められ腎機能検査(1日尿量、クレアチニン・クリアランス、尿中Na・K・Cl等)は治療前後で有意の変化を示さず、BUNはわずかながら有意な低下を示した。

4. 前立腺、尿道及び膀胱平滑筋に対する作用^{43, 44)}

ウラピジルはウサギ摘出前立腺、尿道及び膀胱平滑筋標本におけるノルアドレナリン収縮を用量依存的に抑制した。

ウラピジルは麻酔イヌにおけるノルアドレナリンによる尿道内圧上昇を用量依存的に抑制した。

ウラピジルは麻酔イヌの最大尿道内圧、平滑筋部尿道内圧及び外括約筋部尿道内圧をいずれも低下させ、用量依存的に排尿量を増加、残尿量を減少させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：Urapidil(ウラピジル)

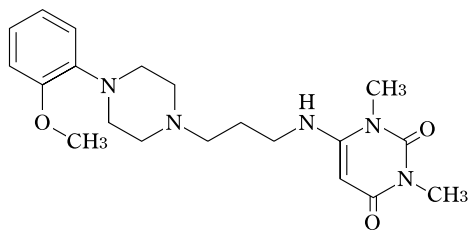
化学名：6- β -[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propylamino α -1,3-dimethyluracil

分子式：C₂₀H₂₉N₅O₃

分子量：387.48

融点：156~161℃

構造式：



性状：ウラピジルは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は苦い。
酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

エブランチルカプセル15mg：(PTP)100、500、1,000カプセル
(プラスチック容器)500カプセル

エブランチルカプセル30mg：(PTP)100、500、1,000カプセル
(プラスチック容器)500カプセル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 大導寺俊平 他：応用薬理, **33**, 501~517(1987)
- 2) 大導寺俊平 他：応用薬理, **33**, 549~557(1987)
- 3) 大導寺俊平 他：応用薬理, **33**, 535~548(1987)
- 4) B. Procter et al. : Urapidilの Maus 混餌経口投与による24ヵ月がん原性試験(科研製薬(株)社内資料)
- 5) H. D. White et al. : ラットにおける混餌経口24ヵ月癌原性試験(科研製薬(株)社内資料)
- 6) R. Chesebrough et al. : マウスのプロラクチンレベルに対するurapidilの影響(科研製薬(株)社内資料)
- 7) 螺良義彦：CD-1系マウスにおける乳腺癌ウイルス(MTV)の存在について(科研製薬(株)社内資料)
- 8) E. -D. Meier-Doerzenbach et al. : マウスにおけるウラピジル経口投与(80週間)による癌原性試験(科研製薬(株)社内資料)
- 9) H. -J. Chevalier et al. : ラットにおけるB 66 256(ウラピジル)24ヵ月間経口投与による癌原性試験(科研製薬(株)社内資料)
- 10) 日野尚子 他：臨床薬理, **18**, 407~418(1987)
- 11) 丹治昭治 他：クロスオーバー法によるBKU(urapidil徐放性カプセル製剤)の15mgカプセルと30mgカプセルとの生物学的同等性試験(科研製薬(株)社内資料)
- 12) 小池勇一 他：臨床薬理, **18**, 579~588(1987)
- 13) 石井富男 他：Progress in Medicine, **7**, 560~582(1987)
- 14) 金子好宏 他：臨牀と研究, **64**, 2218~2234(1987)
- 15) 武田忠直 他：臨床薬理, **17**, 347~358(1986)
- 16) 土肥和紘 他：臨牀と研究, **64**, 1628~1634(1987)
- 17) 鈴木 信 他：臨牀と研究, **64**, 1303~1313(1987)
- 18) 岸本 進 他：降圧薬BKU(Urapidil)の気管支喘息に及ぼす影響(科研製薬(株)社内資料)
- 19) 武田忠直 他：Progress in Medicine, **7**, 583~596(1987)
- 20) 土肥和紘 他：臨牀と研究, **64**, 2279~2290(1987)
- 21) 吉永 馨 他：Progress in Medicine, **7**, 310~321(1987)
- 22) 金子好宏 他：医学のあゆみ, **142**, 271~299(1987)
- 23) 河邊香月 他：泌尿器外科, **3**, 1369~1375(1990)
- 24) 河邊香月 他：泌尿器外科, **5**, 735~745(1992)
- 25) 河邊香月 他：泌尿器外科, **6**, 267~279(1993)
- 26) 安田耕作 他：泌尿器外科, **6**, 259~266(1993)
- 27) 齊藤 泰 他：西日本泌尿器科, **55**, 1522~1531(1993)
- 28) 安田耕作 他：泌尿器外科, **7**, 1287~1294(1994)
- 29) 山西友典 他：泌尿器外科, **7**, 1295~1302(1994)
- 30) K. Yasuda et al. : The Journal of Urology, **156**, 1125~1130(1996)
- 31) 安田耕作 他：日本神経因性膀胱学会誌, **7**, 3~24(1996)
- 32) 永井 敦 他：泌尿器外科, **10**, 71~78(1997)
- 33) 熊澤浄一 他：西日本泌尿器科, **59**, 563~572(1997)
- 34) 山西友典 他：泌尿器外科, **10**, 161~169(1997)
- 35) 村井 健 他：応用薬理, **33**, 355~364(1987)
- 36) W. Schoetensack et al. : New Drugs Annual : Cardiovascular drugs, **19**~48(1983)
- 37) 築山久一郎 他：臨床薬理, **18**, 363~377(1987)
- 38) 村井 健 他：応用薬理, **33**, 365~376(1987)
- 39) 伊東春樹 他：臨床薬理, **18**, 611~618(1987)
- 40) 梅津照彦 他：応用薬理, **33**, 377~385(1987)
- 41) 中村治雄 他：Progress in Medicine, **7**, 297~309(1987)
- 42) W. Schoetensack et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **27**(II), **10**, 1908~1919(1977)
- 43) 藤井政博 他：薬理と治療, **20**, 2443~2448(1992)
- 44) 藤井政博 他：薬理と治療, **24**, 2159~2167(1996)

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
電話 0120-519-874





製造販売元

科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28-8

CEBR-23D