

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

排尿障害改善剤・降圧剤

エブランチル[®]カプセル15mg
エブランチル[®]カプセル30mg
EBRANTIL[®]Cap.

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	エブランチルカプセル15mg： 1カプセル中に日本薬局方ウラピジル15mgを含有する エブランチルカプセル30mg： 1カプセル中に日本薬局方ウラピジル30mgを含有する
一般名	和名：ウラピジル（JAN） 洋名：Urapidil（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年8月16日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年12月21日（販売名変更による） 発売年月日：1989年1月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ： http://www.kaken.co.jp/

本IFは2013年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
 - (3) 名称の由来 2
2. 一般名 2
 - (1) 和 名 (命名法) 2
 - (2) 洋 名 (命名法) 2
 - (3) ステム 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名 (命名法) 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 5
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 5
 - (2) 製剤の物性 5
 - (3) 識別コード 5
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 5
2. 製剤の組成 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 5
 - (2) 添加物 5
 - (3) その他 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 6
7. 溶出性 6
8. 生物学的試験法 6

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 6
11. 力価 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 7
14. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8
 - (1) 臨床データパッケージ 8
 - (2) 臨床効果 8
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 9
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 9
 - (5) 検証的試験 10
 - (6) 治療的使用 14

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 16
2. 薬理作用 16
 - (1) 作用部位・作用機序 16
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 16
 - (3) 作用発現時間・持続時間 25

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 26
 - (1) 治療上有効な血中濃度 26
 - (2) 最高血中濃度到達時間 26
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 26
 - (4) 中毒域 26
 - (5) 食事・併用薬の影響 26
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 26
2. 薬物速度論的パラメータ 27
 - (1) コンパートメントモデル 27
 - (2) 吸収速度定数 27
 - (3) バイオアベイラビリティ 27
 - (4) 消失速度定数 27
 - (5) クリアランス 27
 - (6) 分布容積 27
 - (7) 血漿蛋白結合率 27
3. 吸 収 27
4. 分 布 27
 - (1) 血液-脳関門通過性 27
 - (2) 血液-胎盤関門通過性 28
 - (3) 乳汁への移行性 28
 - (4) 髄液への移行性 28
 - (5) その他の組織への移行性 28

5. 代 謝	28	2. 毒性試験	39
(1) 代謝部位及び代謝経路	28	(1) 単回投与毒性試験	39
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	29	(2) 反復投与毒性試験	39
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	29	(3) 生殖発生毒性試験	40
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	29	(4) その他の特殊毒性	40
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	29		
6. 排 泄	29	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	29	1. 規制区分	41
(2) 排泄率	29	2. 有効期間又は使用期限	41
(3) 排泄速度	30	3. 貯法・保存条件	41
7. 透析等による除去率	30	4. 薬剤取扱い上の注意点	41
		(1) 薬局での取り扱いについて	41
		(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	41
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		5. 承認条件等	41
1. 警告内容とその理由	31	6. 包 装	41
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	31	7. 容器の材質	41
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	31	8. 同一成分・同効薬	42
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	31	9. 国際誕生日月日	42
5. 慎重投与内容とその理由	31	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	31	11. 薬価基準収載年月日	42
7. 相互作用	32	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	42
(1) 併用禁忌とその理由	32	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	43
(2) 併用注意とその理由	32	14. 再審査期間	43
8. 副作用	32	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
(1) 副作用の概要	32	16. 各種コード	43
(2) 重大な副作用と初期症状	33	17. 保険給付上の注意	43
(3) その他の副作用	33		
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	34	XI. 文 献	
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	36	1. 引用文献	44
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	37	2. その他の参考文献	45
9. 高齢者への投与	37	XII. 参考資料	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37	1. 主な外国での発売状況	46
11. 小児等への投与	38	2. 海外における臨床支援情報	46
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38		
13. 過量投与	38	XIII. 備 考	
14. 適用上の注意	38	1. その他の関連資料	47
15. その他の注意	38	(1) JANコード	47
16. その他	38		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	39		
(1) 薬効薬理試験	39		
(2) 副次的薬理試験	39		
(3) 安全性薬理試験	39		
(4) その他の薬理試験	39		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エブランチル®は、Klemm ら¹⁾ (Byk Gulden 社 (当時)、ドイツ) により合成された選択的 α_1 受容体遮断薬「ウラピジル」を有効成分とする徐放性製剤である。

ウラピジルは本邦において当初、その末梢血管拡張作用に基づき降圧剤として 1989 年に上市された。

その後、ウラピジルが前立腺被膜、膀胱三角部及び近位尿道平滑筋に存在する α_1 受容体を選択的に遮断し、ノルエピネフリン刺激による尿道内圧上昇を抑制すること、ヒト前立腺腫に分布する α_1 受容体に対する親和性が高いことが明らかになり、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」に対する臨床試験の結果、その有用性が認められ 1995 年に効能が追加された。

また、ウラピジルは尿道平滑筋を弛緩させることによって尿道全域の内圧を低下させ、骨盤神経刺激時の排尿において膀胱内圧に影響することなく排尿量を増加させることが認められ、1990 年から「神経因性膀胱に伴う排尿困難」に対する臨床試験が実施された。

その結果、1 日 2 回投与により正常血圧にはほとんど影響することなく、脳、脊髄または末梢障害によって起こる排出障害に優れた効果が認められ、1999 年 11 月に α_1 遮断薬としては世界で初めて「神経因性膀胱に伴う排尿困難」の効能が追加された。

なお、本剤は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて (2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号)」に基づき、2007 年 8 月に「エブランチル®カプセル 15mg」「エブランチル®カプセル 30mg」へ名称を変更し現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 徐放性顆粒を含むカプセル剤である。(「IV. 製剤に関する項目」の項参照)
- 2) 糖、脂質などの代謝系に対し、有害な影響が認められない。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
- 3) 安静時及び運動時の内分泌指標に対し、有害な影響が認められない。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

<高血圧症>

- 1) 1 日 2 回の投与で優れた降圧効果を示す。(「V. 治療に関する項目」の項参照)
- 2) 高血圧症の再審査結果における副作用の発現率は 6.54% (384/5874 例) で、その主なものは頭痛・頭重 56 件、めまい 49 件、嘔気・嘔吐 44 件、立ちくらみ 26 件などである。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の項参照)

<前立腺肥大症に伴う排尿障害、神経因性膀胱に伴う排尿困難>

- 1) α_1 遮断薬としては世界で初めて神経因性膀胱に伴う排尿困難の効能を取得した薬剤である。
- 2) 下部尿路平滑筋の α_1 受容体に対する選択的遮断作用により、尿流動態を改善する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)
- 3) 神経因性膀胱に伴う排尿困難患者でみられる高圧排尿及び残尿を改善する。
- 4) 性別及び障害部位 (脳・脊髄・末梢) に関わらず神経因性膀胱に伴う排尿困難を改善する。
- 5) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者でみられる刺激症状及び閉塞症状を改善する。
- 6) 1 日 2 回の投与で優れた改善作用を示す。(「V. 治療に関する項目」の項参照)
- 7) 神経因性膀胱に伴う排尿困難承認時における副作用の発現率は 5.65% (19/336 例) で、その主なものは立ちくらみ 8 件、めまい 3 件などである。

前立腺肥大症に伴う排尿障害承認時迄の調査及び 1999 年 6 月迄の集計における副作用発現率は 7.64% (309/4047 例) で、その主なものは立ちくらみ 63 件、めまい 48 件、ふらつき 31 件、頭痛・頭重 22 件などである。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の項参照)

II. 名称に関する項目

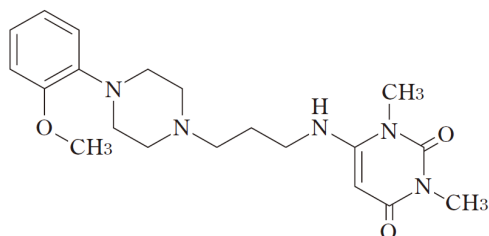
1. 販売名

- (1) 和 名：エブランチル®カプセル 15mg、エブランチル®カプセル 30mg
- (2) 洋 名：EBRANTIL® Capsules 15mg、EBRANTIL® Capsules 30mg
- (3) 名称の由来：

2. 一般名

- (1) 和 名（命名法）：ウラピジル(JAN)
- (2) 洋 名（命名法）：Urapidil (JAN, INN)
- (3) ステム：-dil（血管拡張薬）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₉N₅O₃
分子量：387.48

5. 化学名（命名法）

6-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propylamino}-1,3-dimethyluracil (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：BKU

7. CAS登録番号

34661-75-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は苦い。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の 溶解度表記
酢酸 (100)	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
エタノール (95)、アセトン	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
水	1,000mL 以上 10,000mL 未満	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：156～161℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：約 7.4

(6) 分配係数

本品のオクタノール・水系及びクロロホルム・水系における分配係数は下表に示す通り、酸性で小さく、中性～アルカリ性で増大し、pH 依存性が認められた。

有機層	水 層	分配係数 (概 数)
オクタノール	水	23
	酸性 (pH3)	0.1
	中性 (pH7)	11
	アルカリ性 (pH9)	36
クロロホルム	水	278
	酸性 (pH3)	0.3
	中性 (pH7)	1039
	アルカリ性 (pH9)	2937

(7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ (268nm)：648～682 (乾燥後、0.03g、エタノール、5,000mL)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

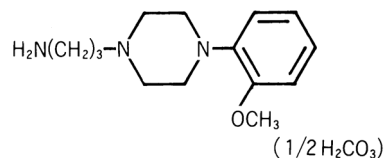
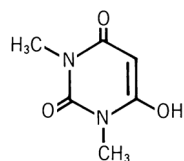
2. 有効成分の各種条件下における安定性

○各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	39 ヶ月	缶	変化なし	
苛酷試験	固体状態	40℃	6 ヶ月		密栓容器
		50℃	2 ヶ月		
		25℃, 75%RH	2 ヶ月		開放
		25℃, 92%RH	2 ヶ月		
		室内散乱光	6 ヶ月		無色ガラス 試験管
		直射日光	5 日		
水溶液	100℃	24 時間	アンプル封入		pH の若干上昇、経時的含量の低下を認めた
	UV ランプ	24 時間	石英試験管	pH 及び含量の経時的低下及び着色を認めた	

○強制分解による生成物

水溶液の加熱時における分解物は次の 2 種類である。



3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「ウラピジル」の確認試験法による。

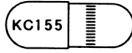
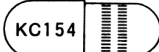
4. 有効成分の定量法

日本薬局方「ウラピジル」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

製品名	性状	外形	サイズ
エブランチル カプセル 15mg	白色の硬カプセル剤		5号カプセル 全長：11.4mm 蓋部径：4.9mm 胴体部径：4.7mm 重量：120mg
エブランチル カプセル 30mg	白色の硬カプセル剤		4号カプセル 全長：14.5mm 蓋部径：5.3mm 胴体部径：5.1mm 重量：202mg

(2) 製剤の物性

カプセル内容物：徐放性顆粒と乳糖顆粒からなり、白色及び白色～淡黄白色の顆粒状で、においはなく、味はわずかに苦い。

(3) 識別コード

エブランチルカプセル 15mg : KC155 (カプセル本体)

エブランチルカプセル 30mg : KC154 (カプセル本体)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

エブランチルカプセル 15mg : 1カプセル中に日本薬局方ウラピジル 15mg を含有する。

エブランチルカプセル 30mg : 1カプセル中に日本薬局方ウラピジル 30mg を含有する。

(2) 添加物

[エブランチルカプセル 15mg、エブランチルカプセル 30mg]

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。

(3) その他

特になし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

	試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
カプセル 15mg	苛酷試験	40℃	6 ヶ月	密閉容器	変化なし
		50℃	2 ヶ月		変化なし
		25℃, 75%RH	2 ヶ月	開放	変化なし
		25℃, 84%RH	2 ヶ月		変化なし
		室内散乱光	6 ヶ月	無色ガラス試験管	変化なし
		直射日光	5 日		変化なし
	相対比較試験	40℃, 75%RH	6 ヶ月	鉄製の缶	変化なし
長期保存試験	室温	39 ヶ月	PTP、アルミパック	変化なし	
カプセル 30mg	加速試験	40℃, 75%RH	6 ヶ月	PTP、アルミパック	変化なし
		室温	6 ヶ月	PTP、アルミパック	変化なし
	相対比較試験	40℃, 75%RH	6 ヶ月	鉄製の缶	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

試験液に水 900mL を用い、日局溶出試験法のパドル法（50rpm、シンカーを用いる）により試験を行うとき、本剤は局外規第三部に定められたウラピジル徐放カプセルの溶出規格（下表参照）に適合する。

ウラピジル徐放カプセルの公的溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
15mg	2 時間	15～45%
	4 時間	35～65%
	10 時間	75%以上
30mg	90 分	15～45%
	3 時間	35～65%
	10 時間	80%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) 臭素の付加による脱色反応
- 2) ピクラーートの生成による沈殿反応
- 3) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

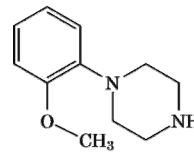
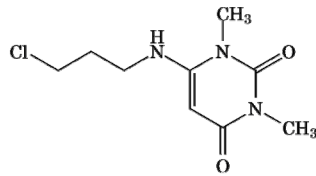
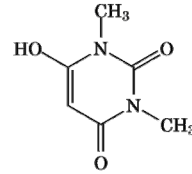
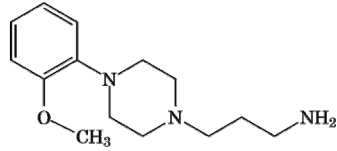
紫外可視吸光度測定法

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

日局「ウラピジル」の「純度試験」の項において、類縁物質の数（1 個以下）及び量（0.5%以下）が規定されている。混在が予想される類縁物質には以下の化合物がある。



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・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
- ・前立腺肥大症に伴う排尿障害
- ・神経因性膀胱に伴う排尿困難

2. 用法及び用量

- ・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15mg1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。
- ・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15mg1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。
- ・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15mg1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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

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^{2~11)}

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)

2) 前立腺肥大症に伴う排尿障害^{12~16)}

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¹⁷⁻²³⁾

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)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験

①健常成人男子 10 名にウラピジル 15~90mg を単回投与した。その結果、本剤の薬理作用と思われる自覚症状（起立性障害、血管拡張作用・中枢作用、胃腸障害等）が用量依存的に増加したが、いずれも軽度であり血中濃度の推移とともに消失した。また、60mg 投与時の立位血圧、90mg 投与時の臥位・座位・立位血圧に有意な下降が認められたが、他に変化は認められなかった。その他、臨床検査上本剤の影響と思われる変化は認められず、血漿プロラクチン濃度への影響も認められなかった²⁴⁾。

24) 加藤隆一 他：臨床薬理, 14, 529, 1983.

②健常成人男子 6 名にウラピジル 15~60mg 及びプラゾシン塩酸塩 1mg を単回投与した。その結果、ウラピジルはプラゾシン塩酸塩に比べ T_{max}、T_{1/2} が大きかった。また、ウラピジル投与後には安静臥位血圧の下降及び脈拍数増加が認められたが、プラゾシン塩酸塩投与後には安静臥位血圧の下降は認められなかった。一方、ウラピジル及びプラゾシン塩酸塩ともに、tilting による血圧下降及び脈拍数増加、運動負荷時の血圧上昇抑制及び心拍数増加の増強、血漿中ノルアドレナリン濃度及び血漿レニン活性の上昇が認められた²⁵⁾。

25) 日野尚子 他：臨床薬理, 18, 407, 1987.

2) 反復投与試験²⁶⁾

健常成人男子 6 名にウラピジル 30mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した結果、薬物の蓄積性は認められず、さらに各種ホルモン値に対する影響を検討した結果、内分泌系には影響を与えないことが認められた。

26) 小池勇一 他：臨床薬理, 18, 579, 1987.

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 本態性高血圧症患者 40 例を対象に、ウラピジル単独投与およびサイアザイド系降圧利尿薬との併用投与を行った。ウラピジルの投与期間を 6~12 週間、投与回数を 1 日 2 回とし、初期用量を 60mg/日、2~4 週後に効果が不十分な場合 120mg/日まで増量可能として投与した結果、60~120mg/日で満足すべき降圧効果が得られた。

副作用は単独投与群に 2 例（4 件）、併用投与群に 3 例（3 件）認められ、その症状は立ちくらみ 3 件、頭痛・頭重 2 件、めまい 2 件であった⁹⁾。

9) 金子好宏 他：科研製薬（株）社内資料

2) 本態性高血圧症患者 323 例を対象に、ウラピジル単独投与およびサイアザイド系降圧利尿薬との併用投与を行った。ウラピジルの投与期間を 12 週間、投与回数を 1 日 2 回とし、初期用量を 30mg/日、4 週後に効果が不十分な場合 120mg/日まで増量可能としてウラピジルを投与した結果、治療 2 週後に血圧は有意に下降し、さらに 12 週まで徐々に下降した。また、脈拍数は有意な変化は認められなかった。

副作用発現症例率は単独投与群で 18.5% (35/189 例)、併用投与群で 21.2% (28/132 例) であった。主なものは頭痛・頭重感（単独：7 件、併用：8 件）、ふらつき・立ちくらみ（単

独：7件、併用：6件)、動悸(単独：6件、併用：4件)等であった。

これらの結果より、降圧効果を目的とした場合、本剤の投与量は30~120mg/日が適切であると判断された²⁾。

2) 石井當男 他：Prog. Med., 7, 560, 1987.

- 3) 前立腺肥大症に伴う排尿障害患者35例を対象に、投与期間を3週間、投与回数を1日2回とし、初期用量を30mg/日、1週後に効果が不十分な場合60mg/日に増量してウラピジルを投与した。自覚症状改善度(著明改善、改善、やや改善、不変、悪化)及び全般改善度(同)を評価した結果、自覚症状改善度の「改善」以上は34.4%(10/32例)、「やや改善」以上は81.3%(25/32)であった。また、全般改善度の「改善」以上は53.1%(16/32例)、「やや改善」以上は84.4%(26/32例)であった。

副作用発現症例率は11.8%(4/34例)であり、その症状は鼻閉2件、頭痛・頭重、口渇、めまい、悪心、四肢のしびれ各1件であった¹²⁾。

12) 河邊香月 他：泌尿器外科, 3, 1369, 1990.

- 4) 神経因性膀胱に伴う排尿困難患者53例を対象に、投与期間を4~6週間、投与回数を1日2回とし、初期用量を30mg/日、2~4週後に効果が不十分な場合60~90mg/日に増量してウラピジルを投与した。自覚症状改善度(著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能)、他覚所見改善度(同)、全般改善度(同)を評価した結果、自覚症状改善度の「改善」以上54.0%(27/50例)、「やや改善」以上86.0%(43/50例)、他覚所見改善度の「改善」以上72.9%(35/48例)、「やや改善」以上81.3%(39/48例)、全般改善度の「改善」以上72.9%(35/48例)、「やや改善」以上93.8%(45/48例)であった。

副作用発現症例率は4.0%(2/48例)であり、その症状は下腹部痛、尿失禁、立ちくらみが各1件であった¹⁷⁾。

17) 安田耕作 他：泌尿器外科, 7, 1287, 1994.

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

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

該当資料なし

②前立腺肥大症に伴う排尿障害¹³⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者227例を対象に、投与期間を3週間、投与回数を1日2回とし、プラセボ群(P群)、ウラピジル30mg/日群(L群)、60mg/日群(M群)及び90mg/日群(H群)の4群(M, H群では初めの1週間は30mg/日投与、以後2週間は各用量に増量)で二重盲検法により検討した。

自覚症状改善度(著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能)、他覚所見改善度(同)、全般改善度(同)について評価した結果、改善率(「改善」以上)は自覚症状改善度でL群34.6%(18/52例)、M群43.8%(21/48例)、H群50.0%(26/52例)、他覚所見改善度でL群26.9%(14/52例)、M群50.0%(23/46例)、H群52.0%(26/50例)、全般改善度でL群34.6%(18/52例)、M群54.3%(25/46例)、H群54.0%(27/50例)であった。また、自覚症状改善度、他覚所見改善度、全般改善度のすべてにおいて、M, H群はP群と比較して有意に高い改善率を示した。

副作用発現症例率はP群3.7%(2/54例)、L群3.8%(2/53例)、M群7.8%(4/51例)、H群12.7%(7/55例)で、主な副作用はめまい、頭痛、立ちくらみ等であった。

これらの結果より、本剤の前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する至適用量は60mg/日と判断された。

13) 河邊香月 他：泌尿器外科, 5, 735, 1992.

③神経因性膀胱に伴う排尿困難¹⁹⁾

神経因性膀胱に伴う排尿困難患者 141 例を対象に、投与期間を 4 週間、投与回数を 1 日 2 回とし、プラセボ群 (P 群)、ウラピジル 30mg/日群 (L 群) 及び 60mg/日群 (H 群) の 3 群 (H 群では、初めの 2 週間は 30mg/日投与、以後 2 週間は 60mg/日投与) で二重盲検法により検討した。

自覚症状改善度 (著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能)、他覚所見改善度 (同)、全般改善度 (同) について評価した結果、改善率 (「改善」以上) は自覚症状改善度で L 群 42.6% (20/47 例)、H 群 48.8% (21/43 例)、他覚所見改善度で L 群 37.8% (17/45 例)、H 群 60.0% (24/40 例)、全般改善度で L 群 40.0% (18/45 例)、H 群 55.0% (22/40 例) であった。また、H 群は他覚所見改善度及び全般改善度の改善率でプラセボを有意に上回った。

副作用発現症例率は、P 群 0%、L 群 2.1% (1/47 例)、H 群 4.5% (2/44 例) で、その症状は立ちくらみ、しびれ感、顔面紅潮、鼻閉、軟便が各 1 件であった。

これらの結果より、本剤の神経因性膀胱に伴う排尿困難に対する至適用量は 60mg/日であると判断された。

19) K. Yasuda et al., : The Journal of Urology, 156, 1125, 1996.

2) 比較試験

①本態性高血圧症¹¹⁾

本態性高血圧症患者 435 例を対象に、プラゾシン塩酸塩を対照薬とするダブルダミー法による二重盲検比較試験 (ウラピジル・対照薬の単独投与及びウラピジル・対照薬とサイアザイド系降圧利尿薬の併用投与) を行った。投与期間は 12 週間、実薬投与回数はウラピジル投与群で 1 日 2 回、プラゾシン塩酸塩投与群で 1 日 3 回とした。

降圧効果、自覚症状改善度を評価した結果、ウラピジル単独投与群及びウラピジル・サイアザイド併用投与群ともに投与 2 週目より有意な血圧下降を示し、降圧効果、自覚症状改善度について、対照薬群との有意差は認められなかった。

副作用発現症例率は、単独投与群ではウラピジル群が 24.0% (23/96 例)、対照薬群 16.7% (17/102 例) で、サイアザイド併用投与群ではウラピジル群が 21.1% (20/95 例)、対照薬群 19.0% (16/84 例) であった。いずれの群においても、主な副作用は頭痛・頭重感、めまい・ふらつき・立ちくらみ、悪心・嘔気・嘔吐、動悸等であったが、副作用発現症例率に對照薬群との有意差は認められなかった。

これらの結果より、ウラピジル 30~120mg/日 (1 日 2 回) は単独・サイアザイド系降圧利尿薬併用投与時とも、プラゾシン塩酸塩 1.5~6mg/日 (1 日 3 回) と有意差のない有用性を有すると結論された。

11) 金子好宏 他：医学のあゆみ, 142, 271, 1987.

②前立腺肥大症に伴う排尿障害¹⁴⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 224 例を対象に、プラゾシン塩酸塩を対照薬とするダブルダミー法による二重盲検比較試験を実施した。投与期間は 3 週間、実薬投与回数はウラピジル投与群 (U 群) で 1 日 2 回、プラゾシン塩酸塩投与群 (P 群) で 1 日 3 回とした。ウラピジル投与量は 30mg/日より開始し、1 週後に 60mg/日に増量した。一方、プラゾシン塩酸塩投与量は 1.5mg/日より開始し、1 週後に 3mg/日に増量した。

投与 3 週後に観察期と比較した自覚症状改善度 (著明改善、改善、やや改善、不変、悪化)、他覚所見改善度 (同)、全般改善度 (同) を評価した結果、改善率 (「改善」以上) は自覚症状改善度で U 群 49.5% (50/101 例)、P 群 39.2% (40/102 例)、他覚所見改善度で U 群 48.5% (48/99 例)、P 群 44.0% (44/100 例)、全般改善度で U 群 54.0% (54/100 例)、P 群 45.5% (46/101 例) であり、有意差は認められなかったがすべて U 群が P 群を上回った。

副作用発現症例率は U 群で 7.9% (8/101 例)、P 群で 8.5% (9/106 例) であり、両群間

に有意差は認められなかった。主な副作用は立ちくらみ・めまい・ふらつき、血圧低下等であった。

これらの結果より、ウラピジルは前立腺肥大症に伴う排尿障害患者の自覚症状・他覚所見に対し、プラゾシン塩酸塩と同等以上の効果を有することが確認された。

14) 河邊香月 他：泌尿器外科, 6, 267, 1993.

③神経因性膀胱に伴う排尿困難²⁰⁾

神経因性膀胱に伴う排尿困難患者 149 例を対象に、プラセボを対照とする二重盲検比較試験を実施した。投与期間は 4 週間、投与回数は 1 日 2 回とし、ウラピジル投与群 (U 群) は 30mg/日より開始し、2 週後に 60mg/日に増量した。

投与 4 週後に観察期と比較した自覚症状改善度 (著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能)、他覚所見改善度 (同)、全般改善度 (同) を評価した結果、改善率 (「改善」以上) は自覚症状改善度で U 群 37.0% (27/73 例)、プラセボ群 (P 群) 20.9% (14/67 例)、他覚所見改善度で U 群 51.6% (33/64 例)、P 群 17.5% (11/63 例)、全般改善度で U 群 45.3% (29/64 例)、P 群 9.5% (6/63 例) であり、すべて U 群が P 群に対し有意に優れていた。

副作用発現症例率は U 群で 2.7% (2/74 例)、P 群で 8.2% (6/73 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。主な副作用は頭痛、めまい、嘔吐・むかつき等であった。これらの結果より、神経因性膀胱に伴う排尿困難に対し、ウラピジルの有効性が確認された。

20) 安田耕作 他：日本神経因性膀胱学会誌, 7, 3, 1996.

3) 安全性試験

①長期投与試験 (本態性高血圧症)³⁾

本態性高血圧症患者 103 例を対象に、ウラピジルを 30~120mg/日 (1 日 2 回)、52 週間以上投与したところ、12 週まで比較的緩徐で有意な血圧下降を示し、12 週以降は試験終了時まで安定した血圧推移であった。また、脈拍数に対してほとんど影響しなかった。

副作用発現症例率は 9.7% (10/103 例) で、主な副作用はめまい、立ちくらみ等であった。

3) 金子好宏 他：臨牀と研究, 64, 2218, 1987.

②長期投与試験 (前立腺肥大症に伴う排尿障害)¹⁶⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 28 例を対象に、ウラピジルを 30~90mg/日 (1 日 2 回)、3 ヶ月以上投与した。

観察期と比較した自覚症状改善度 (著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能)、他覚所見改善度 (同)、全般改善度 (同) を投与 1, 3, 6 ヶ月後及び投与終了時に評価した結果、投与期間の経過とともに改善率 (「改善」以上) は高まり、投与 6 ヶ月後の改善率は、自覚症状改善度で 72.2% (13/18 例)、他覚所見改善度で 55.6% (10/18 例)、全般改善度で 72.2% (13/18 例) であった。特に、自覚症状の排尿回数、他覚所見の残尿量、残尿率には投与 1, 3, 6 ヶ月後とも有意な減少がみられ、他覚所見の尿流率には投与 3, 6 ヶ月後で有意な増加が認められた。

また、投与終了時の評価では自覚症状改善度の「改善」以上 64.3% (18/28 例)、「やや改善」以上 92.9% (26/28 例)、他覚所見改善度の「改善」以上 42.9% (12/28 例)、「やや改善」以上 82.1% (23/28 例)、全般改善度の「改善」以上 60.7% (17/28 例)、「やや改善」以上 92.9% (26/28 例) であった。

副作用発現症例率は 14.3% (4/28 例) で、その症状はめまい及び全身倦怠感であったが、重篤な副作用は認められなかった。

16) 安田耕作 他：泌尿器外科, 6, 259, 1993.

③長期投与試験（神経因性膀胱に伴う排尿困難）¹⁸⁾

神経因性膀胱に伴う排尿困難患者 30 例を対象に、ウラピジルを 30～90mg/日（1 日 2 回）、3 ヶ月以上投与した。

観察期と比較した自覚症状改善度（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能）、他覚所見改善度（同）、全般改善度（同）を投与 1, 3, 6, 12 ヶ月後及び投与終了時に評価した結果、投与終了時の改善率（「改善」以上）は自覚症状改善度で 69.0%（20/29 例）で、投与 1 ヶ月後の改善率（57.1%（16/28 例））が維持されていると考えられた。一方、他覚所見の各指標は投与 1 ヶ月後には観察期と比較し有意に改善していたが、継続投与中もその効果が維持され、投与終了時の他覚所見改善度の改善率は 75.9%（22/29 例）であった。また、全般改善度の改善率は、投与 1 ヶ月後 85.7%（24/28 例）、投与 3 ヶ月後 75.0%（21/28 例）、投与 6 ヶ月後 78.6%（11/14 例）、投与 12 ヶ月後 75.0%（6/8 例）、投与終了時 75.9%（22/29 例）で、改善率に大きな変化は認められなかった。

また、副作用発現症例率は 6.9%（2/29 例）で、その症状は立ちくらみが 2 件であったが、いずれも軽度であり重篤な副作用の発現はみられなかった。

18) 山西友典 他：泌尿器外科, 7, 1295, 1994.

4) 患者・病態別試験

①腎性高血圧症患者に対する試験^{2,7,8)}

腎性高血圧症患者は 3 つの試験で合計 29 例認められた。それらの症例の降圧効果を評価した結果、降圧効果判定（著明下降、下降、やや下降、不変、やや上昇、上昇、判定不能）において「下降」以上は 52.0%（13/25 例）であった。また、血清クレアチニン値を正常範囲例（1.2mg/dL 以下）、中等度上昇例（1.3～2.9mg/dL）、高度上昇例（3mg/dL 以上）に分けて降圧効果を検討した結果、明らかな差は認められなかった。

2) 石井當男 他：Prog. Med., 7, 560, 1987.

7) 武田忠直 他：Prog. Med., 7, 583, 1987.

8) 土肥和紘 他：臨牀と研究, 64, 2279, 1987.

②褐色細胞腫による高血圧症患者に対する試験¹⁰⁾

褐色細胞腫による高血圧症患者 10 例を対象とした試験では、ウラピジル 30mg/日（1 日 2 回）より開始し、血圧と心拍数のコントロールが不十分な場合には適宜増量することとした。血圧・脈拍数、及び自覚症状を指標として有効性の評価を行った結果、全例において血圧と脈拍数の低下並びに安定化が認められた。また、自覚症状のみられた 9 例のうち 7 例に改善が認められ、悪化（便秘）は 1 例であった。副作用は 10 例中 4 例に認められたが、投与中止は 1 例のみで、それ以外は継続投与が可能であった。

10) 吉永 馨 他：Prog. Med., 7, 310, 1987.

③重症高血圧症患者に対する試験⁷⁾

重症高血圧症患者 42 例を対象に試験を行った。観察期に降圧利尿薬と他の 1 種の降圧薬（交感神経抑制薬又はβ遮断薬）を投与後、治療期はそれらを継続したままウラピジルを投与した。ウラピジルは 30mg/日（1 日 2 回）より開始し、降圧目標が達せられない場合には漸増し、最高用量は 120mg/日（同）とした。降圧効果（著明下降～著明上昇の 7 段階）、自覚症状改善度（改善、やや改善、不変、悪化、自覚症状なし）を指標として有効性の判定を行った結果、治療期終了時の「著明下降」「下降」の割合は 72.2%（主治医判定）であった。また、観察期に自覚症状が認められた 13 例のうち、治療期終了時の判定では改善 7 例、やや改善 4 例であった（主治医判定）。

副作用は 5 例に認められ、主なものは起立性障害（ふらつき、めまい等）、悪心、倦怠感、手指関節痛等であった。

7) 武田忠直 他：Prog. Med., 7, 583, 1987.

④腎障害を伴う高血圧症患者に対する試験⁸⁾

腎障害を伴う高血圧症患者 32 例を対象に試験を行った。血清クレアチニン値が 3mg/dL 以上の症例はウラピジル 15mg/日（1 日 2 回）より、血清クレアチニン値が 3mg/dL 以下の症例は 30mg/日（同）より開始し、降圧目標が達せられない場合には漸増し、最高用量は 120mg/日（同）とした。降圧効果（著明下降～著明上昇の 7 段階）、自覚症状改善度（改善、やや改善、不変、悪化、自覚症状なし）を指標として有効性の判定を行った結果、治療期終了時の「著明下降」「下降」の割合は 60.7%（主治医判定）であった。副作用は 2 例に認められ、その症状は下肢浮腫、頭痛、吐き気が各 1 件であった。

8) 土肥和紘 他：臨牀と研究, 64, 2279, 1987.

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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

<使用成績調査>

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患者を対象に 1988 年 9 月 20 日から 1994 年 9 月 19 日までに全国より 5,122 例収集した。安全性解析対象例 4,885 例のうち副作用は 122 例（2.50%）に認められた。有効性は本態性高血圧症（解析対象 4,555 例）で「改善」が 68.2%、腎性高血圧症（解析対象 239 例）で「改善」が 62.8%、褐色細胞腫（解析対象 2 例）による高血圧症で「改善」が 100.0%であった^{注)}。

	改善率 (%) (改善例/解析対象症例)	
本態性高血圧症	68.2%	(3,107/4,555)
腎性高血圧症	62.8%	(150/239)
褐色細胞腫による高血圧症	100.0%	(2/2)
計	68.0%	(3,259/4,796)

注：本調査は、「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」（1993 年 6 月 28 日薬安第 54 号）又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」（1997 年 3 月 27 日薬安第 34 号）により実施された調査ではない。

②前立腺肥大症に伴う排尿障害

<使用成績調査>

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に 1995 年 11 月 1 日から 1998 年 9 月 30 日までに 3,876 例収集した。安全性解析対象 3,403 例のうち副作用は 229 例（6.73%）に認められた。有効性は解析対象 3,168 例のうち「軽度改善」以上が 86.0%であった。

	改善率 (%) (「軽度改善」以上の症例/解析対象症例)	
前立腺肥大症に伴う排尿障害	86.0%	(2,725/3,168)

<特別調査>

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する本剤による治療は対症療法であることから、長期に投与される症例が多いと想定されたため、長期投与に関する特別調査を実施し、1996 年 4 月 1 日から 1997 年 9 月 30 日までに 312 例収集した。

安全性解析対象 279 例のうち副作用は 37 例（13.26%）に認められた。有効性は解析対象 235 例のうち「軽度改善」以上が 77.9%であった。

	改善率 (%) (「軽度改善」以上の症例/解析対象症例)	
前立腺肥大症に伴う排尿障害 (特別調査)	77.9%	(183/235)

また、自覚症状及び他覚所見の改善度について評価時期ごとに検討した結果、各改善度とも投与1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月と経過とともに軽度改善以上の症例の割合が増加しており、長期の使用で問題となる耐性を示唆する兆候は認められなかった。

③神経因性膀胱に伴う排尿困難

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

α 受容体遮断薬 (プラゾシン塩酸塩、ブナゾシン塩酸塩、ドキサゾシンメシル酸塩、テラゾシン塩酸塩水和物、タムスロシン塩酸塩、ナフトピジル、シロドシン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：血管平滑筋、前立腺、尿道及び膀胱三角部平滑筋の α_1 受容体

作用機序：ウラピジルはシナプス後 α_1 受容体に対する選択的遮断作用を有し、末梢血管抵抗、尿道抵抗を減少することにより降圧作用、排尿障害改善作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

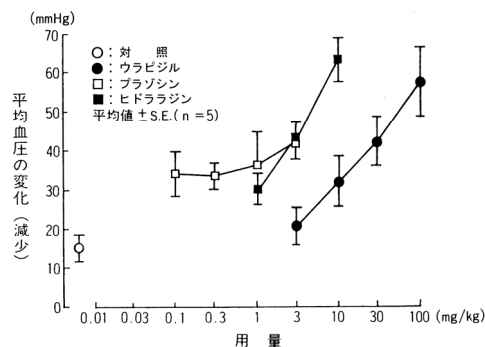
○本態性高血圧症、腎性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症適用時

1) 降圧作用

①SHR (自然発症高血圧ラット) (単回経口投与) ²⁷⁾

各薬剤とも用量に依存した降圧作用がみられたが、ウラピジル及びヒドララジンではプラゾシンに比べて、より強い用量反応性が認められた。

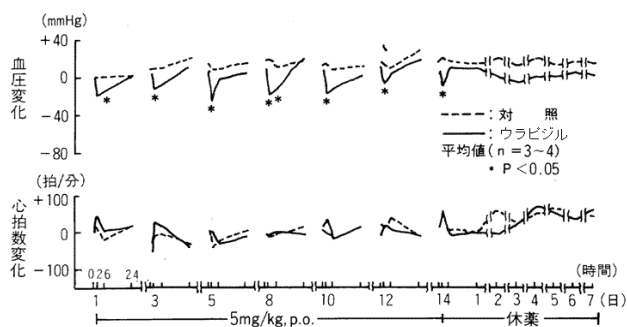
降圧作用 (無麻酔 SHR、投与後 6 時間以内の最大値)



②SHR (自然発症高血圧ラット) (反復経口投与) ²⁷⁾

ウラピジルの 5, 20 及び 80mg/kg、14 日間経口投与により用量に依存した血圧低下がみられた。心拍数は 80mg/kg の 1 日目では有意な増加が見られたが、2 日目以降は特に明らかな変化はみられなかった。休薬後 5 日目で血圧、心拍数は対照群とほぼ同値まで回復した。

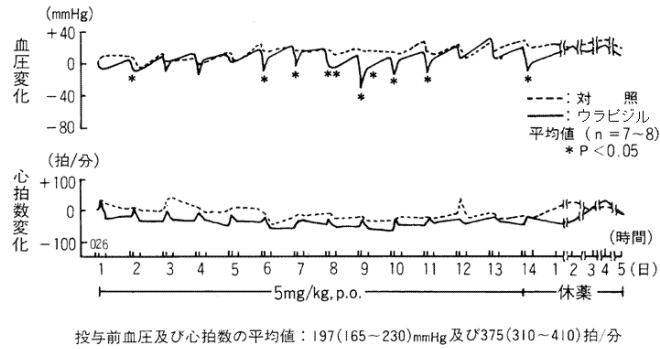
血圧及び心拍数に対する作用 (無麻酔 SHR、5mg/kg 投与時)



③DOCA-食塩高血圧ラット（反復経口投与）²⁷⁾

ウラピジルの5, 20及び80mg/kg、14日間経口投与により用量に依存した血圧低下がみられた。心拍数には、降圧作用に伴い軽度増加がみられた場合（80mg/kg群）もあったが、反復投与によりその変化は少なくなった。休薬後は血圧、心拍数とも回復傾向がみられた。

血圧及び心拍数に対する作用（無麻酔 DOCA-食塩高血圧ラット、5mg/kg 投与時）

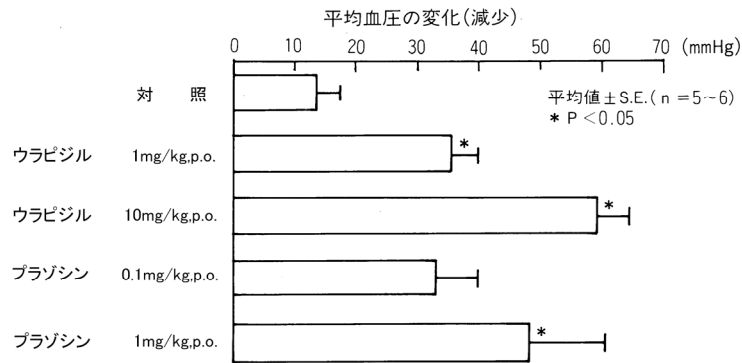


注) DOCA-食塩高血圧ラット：DOCA (desoxycorticosterone acetate) と食塩を与えて高血圧を発症させたラット

④腹部大動脈結紮高血圧ラット（単回経口投与）²⁷⁾

各薬剤ともに用量依存的に降圧作用がみられた。

降圧作用（腹部大動脈結紮高血圧ラット、投与後6時間以内の最大値）

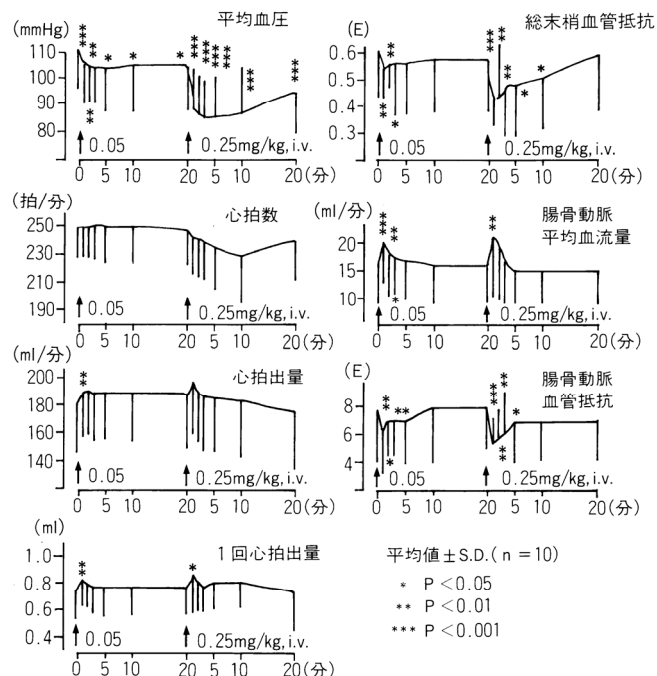


2) 血行動態改善作用

①血液循環に対する影響（麻醉ネコ、静脈内投与）²⁸⁾

麻醉ネコにウラピジルを静脈内投与したところ、血圧は下降し、総末梢血管抵抗も減少した。また、心拍数はほとんど変化しなかった。

血液循環に対する影響（麻醉下人工呼吸ネコ、静脈内投与）



②腎循環に対する影響

・ 麻醉ネコ（静脈内投与）²⁸⁾

麻醉ネコにウラピジルを静脈内投与したとき、血圧の低下が 60mmHg 以上になるまでは腎血流の変化はなく、腎の調節機序に影響を及ぼさないことが認められた。

平均血圧、心拍数、左腎動脈血流量及び血管抵抗に対する影響（麻醉ネコ、静脈内投与）

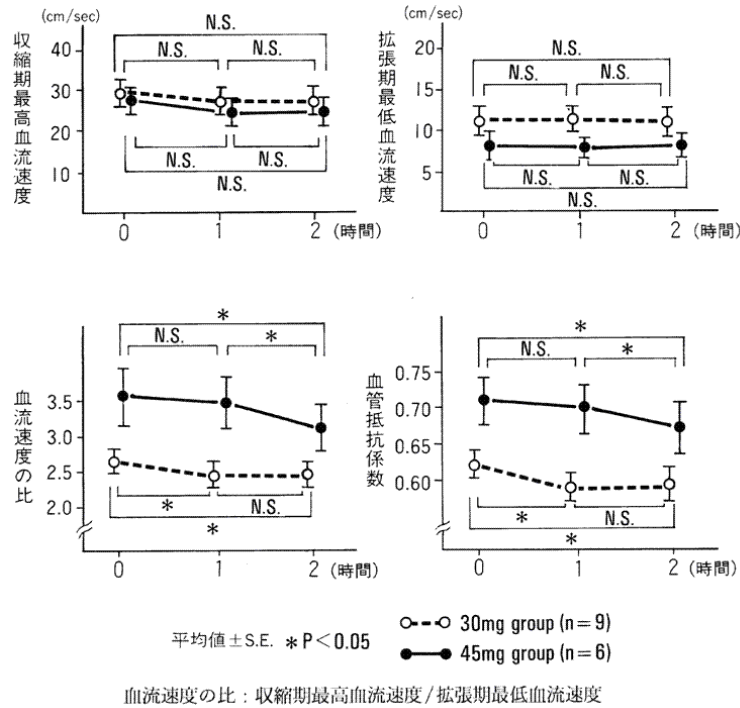
測定項目	対照値	初回投与量 (mg/kg)	追加投与量 (mg/kg)			
		0.01	+0.05	+0.25	+1.25	+6.25
平均血圧	122 (mmHg)	119	108	95*	62*	56*
心拍数	216 (拍/分)	217	222*	225	195*	169*
左腎動脈血流量	38.6 (mL/分)	39.3	39.6	37.3	28*	24.8
左腎動脈血管抵抗	235	227	208*	190*	170*	178*

n=5, *:p<0.05 (vs 平均値)

・ヒト（単回経口投与）²⁹⁾

本態性高血圧症患者 15 例に対しウラピジル 30mg 及び 45mg 単回投与後腎血流（葉間動脈血流速度）を測定したところ、収縮期最高血流速度及び拡張期最低血流速度に有意な変化はみられず、収縮期最高血流速度と拡張期最低血流速度の比及び血管抵抗係数の有意な低下がみられ、いずれの投与量でも有意に腎血流を増加させた。

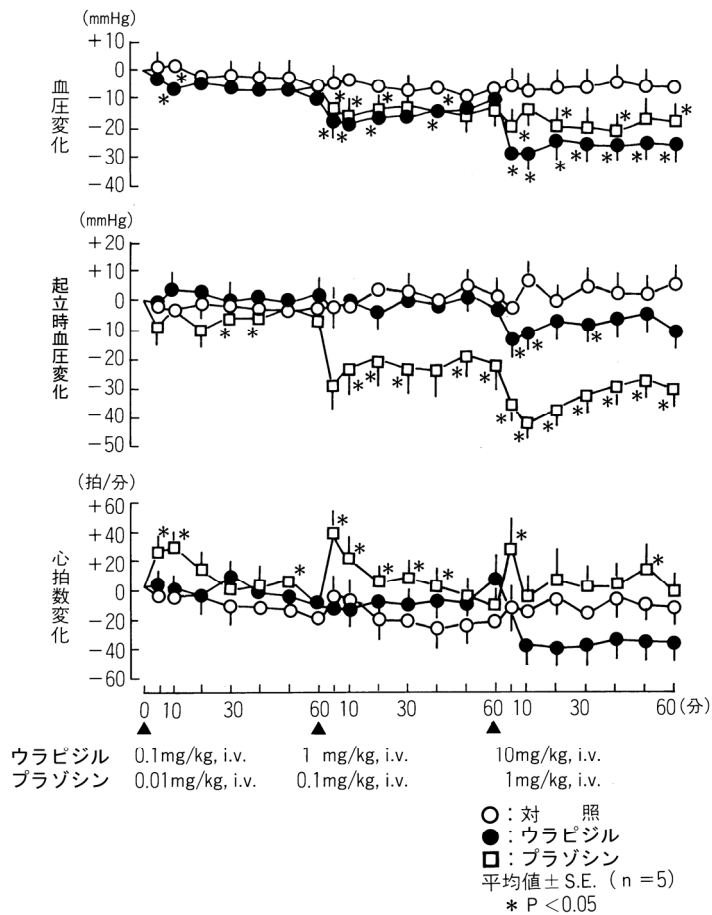
腎血流に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）



③起立性低血圧に対する影響²⁷⁾（無麻酔ウサギ、静脈内投与）

ウラピジル及びプラゾシンは血圧及び起立時血圧を用量依存的に低下させたが、起立時血圧への影響はウラピジルではプラゾシンに比べ軽度であった。心拍数はプラゾシンでは 0.01mg/kg より有意な増加がみられたが、ウラピジルは 0.1 及び 1mg/kg では変化がみられず、10mg/kg で減少傾向がみられた。

血圧・心拍数及び起立性低血圧に対する作用（無麻酔ウサギ）



投与前血圧(平均値±S.E.)：85±3～95±5mmHg

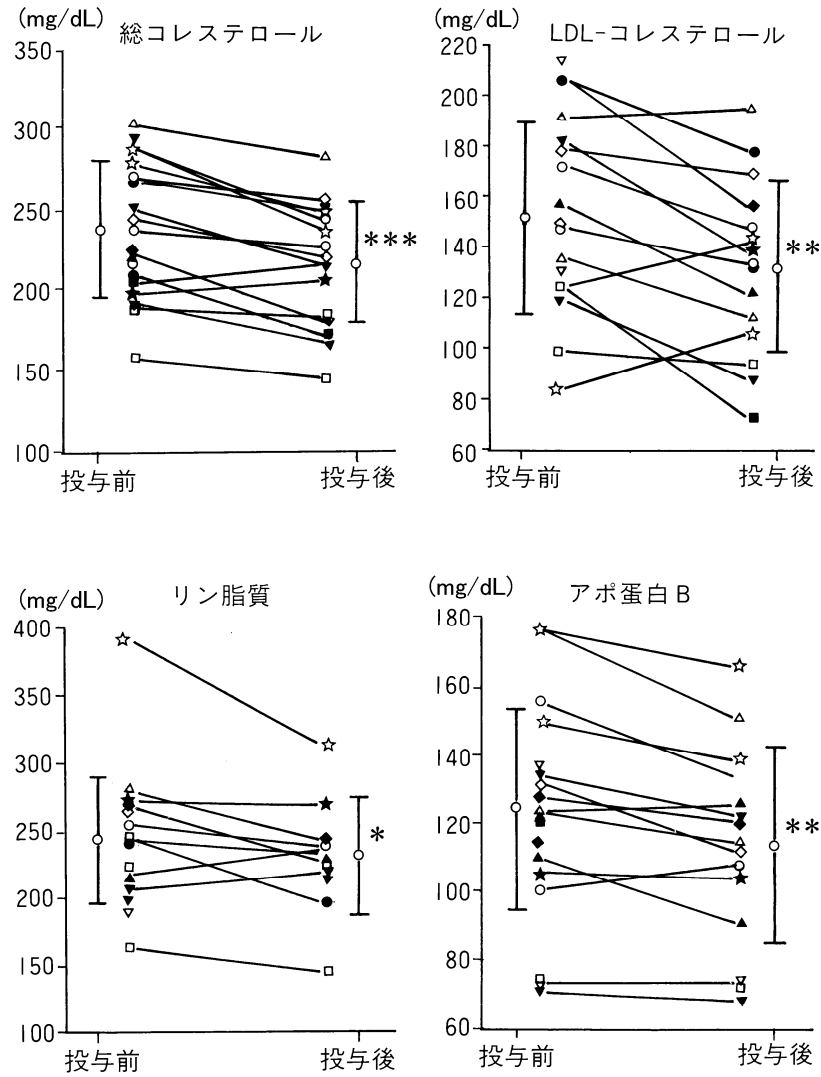
投与前心拍数(平均値±S.E.)：222±15～248±10拍/分

3) 代謝系に対する影響（ヒト、経口投与）

①血清脂質に及ぼす影響³⁰⁾

本態性高血圧症患者 22 例に対しウラピジルを 1 日 30～90mg（8 週間）投与後の血清脂質に及ぼす影響を検討したところ、総コレステロール、リン脂質、LDL コレステロール及びアポ蛋白 B は有意に減少し、HDL コレステロール及びトリグリセライドは有意な変動を認めなかった。

血清脂質に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

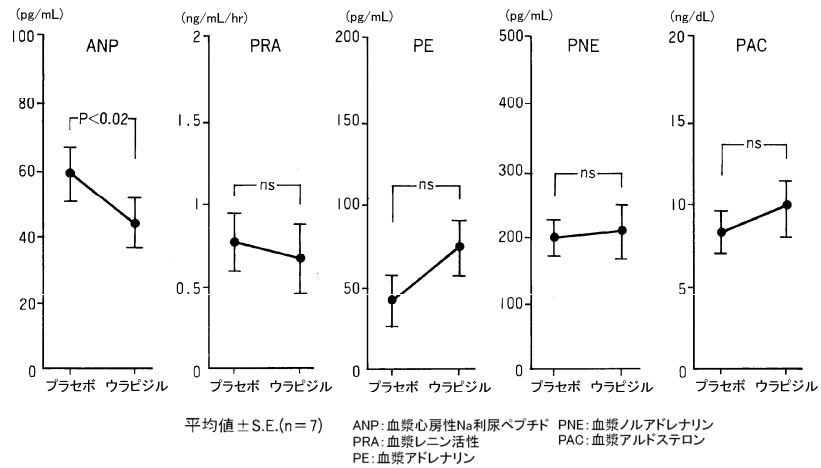


平均値±S.D., * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

②内分泌機能（血漿レニン活性、血漿心房性 Na 利尿ペプチド）に及ぼす影響

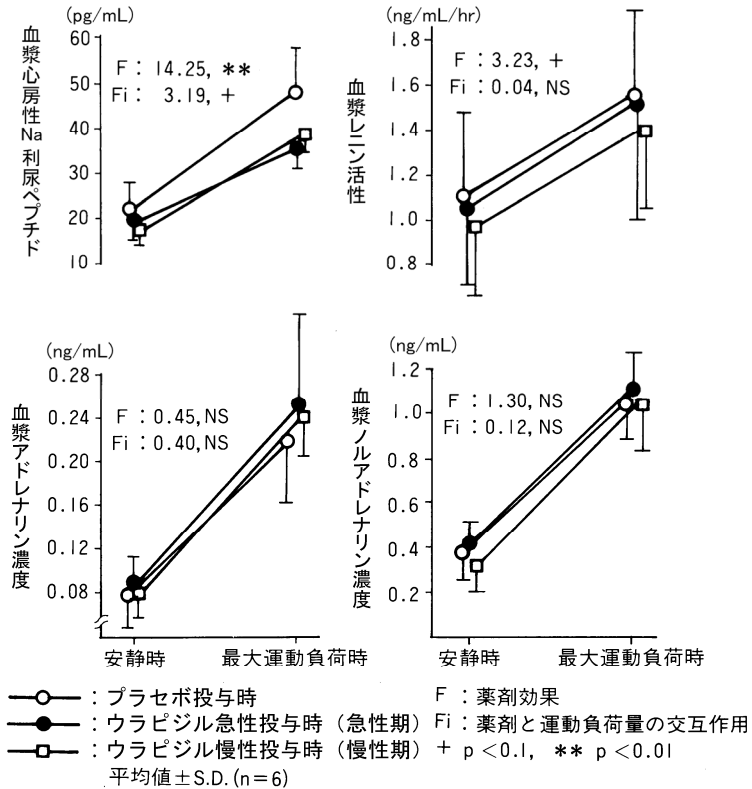
本態性高血圧症患者 7 例に対しウラピジルを 1 日 30~90mg（6~14 日間）投与後の血漿ホルモンに及ぼす影響を検討したところ、血漿レニン活性、血漿アルドステロン、血漿ノルアドレナリン、血漿アドレナリン濃度のいずれも有意な変化を示さなかった。一方、血漿心房性 Na 利尿ペプチド濃度は有意な低下を認めた³¹⁾。

内分泌機能に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）



また、本態性高血圧症患者 6 例にウラピジルを初日は 1 回 30mg、2 日目以降は 1 日 30~60mg（7~13 週間）投与し、運動負荷前後の内分泌機能に及ぼす影響を検討したところ、血漿心房性 Na 利尿ペプチドは有意に下降し、血漿レニン活性は下降傾向を認めたが、血漿アドレナリン及び血漿ノルアドレナリン濃度は有意な変化はみられなかった。さらに、運動負荷による内分泌指標の上昇パターンには変化はみられなかった³²⁾。

運動負荷前後の内分泌機能に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

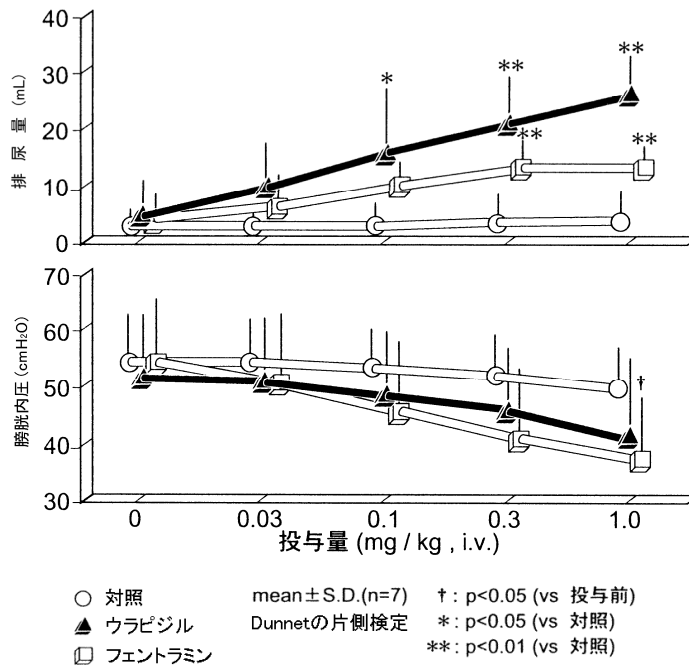


○前立腺肥大症に伴う排尿障害、神経因性膀胱に伴う排尿困難適用時

1) 膀胱内圧及び排尿量に及ぼす影響³³⁾ (麻酔イヌ、静脈内投与)

麻酔イヌの膀胱表面の骨盤神経刺激 (0.5msec、20Hz、15V) による排尿に対し、ウラピジルは用量依存的に排尿量を増加させ、0.1mg/kg 以上の用量で対照に比べて有意に増加させたが、膀胱内圧には 1mg/kg まで影響しなかった。

骨盤神経刺激時の膀胱内圧及び排尿に及ぼす影響 (麻酔イヌ)

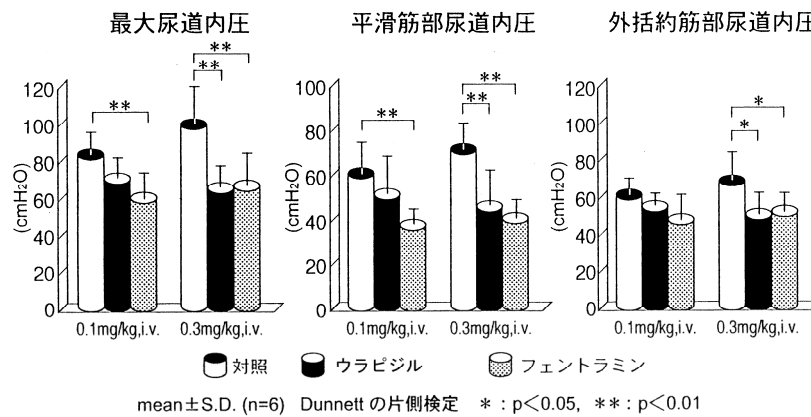


2) 尿道内圧に及ぼす影響

①非刺激時³³⁾ (麻酔イヌ、静脈内投与)

ウラピジルを麻酔イヌに投与したところ、用量依存的に最大尿道内圧、平滑筋部尿道内圧及び外括約筋部尿道内圧を低下させ、0.3mg/kg で対照に比べて有意に低下させた。

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に及ぼす効果 (麻酔イヌ)

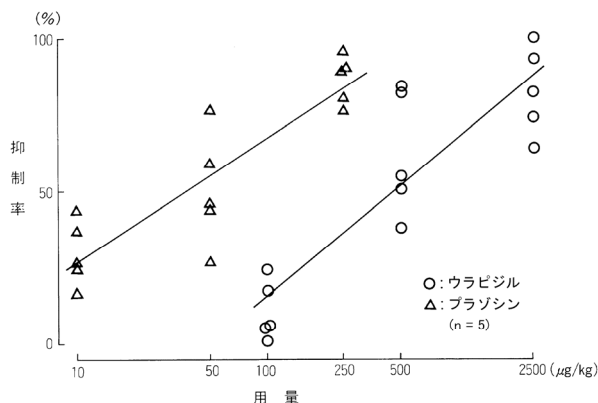


②ノルアドレナリン刺激時³⁴⁾

・麻酔イヌ、十二指腸内投与

ノルアドレナリン 100 μ g/kg を静脈内投与した時の尿道内圧上昇に対しウラピジル及びプラゾシンは用量依存的に抑制し、その ED₅₀ 値はそれぞれ 442 μ g/kg、37 μ g/kg であった。

ノルアドレナリン刺激尿道内圧上昇に対する抑制作用（麻酔イヌ、十二指腸内投与）



・麻酔イヌ、静脈内投与

ノルアドレナリン 1~3,000 μ g/kg を静脈内投与した時の尿道内圧上昇に対し、各薬剤とも競合的拮抗作用を示した。

ノルアドレナリン刺激尿道内圧上昇に対する抑制作用（麻酔イヌ、静脈内投与）

薬物	pA ₂	効力比
ウラピジル	7.57±0.26	1
プラゾシン	8.73±0.49	14
ブナゾシン	8.67±0.55	13
フェントラミン	7.27±0.36	0.5

平均値±S.D. (n=5)

pA₂ : 作動薬の用量を 2 倍必要とさせる拮抗薬の用量の負の対数値

3) 摘出平滑筋における拮抗作用^{34,35)} (雄性白色ウサギ、*in vivo*)

雄性白色ウサギの摘出前立腺被膜、膀胱三角部、近位尿道平滑筋及び大動脈に対するノルアドレナリン刺激による収縮を各薬剤とともに競合的に拮抗し、ウラピジル及びフェントラミンは下部尿路で強い作用を示すことが認められた。

前立腺被膜、膀胱三角部、尿道平滑筋及び大動脈における α 受容体拮抗作用 (ウサギ摘出臓器)

摘出臓器	ウラピジル		プラゾシン		フェントラミン	
	pA ₂	効力比	pA ₂	効力比	pA ₂	効力比
前立腺被膜	7.13 (6.57~7.69)	3.24	7.85 (6.88~8.82)	0.65	7.88 (7.52~8.24)	4.68
膀胱三角部	6.79 (5.87~7.71)	1.48	7.69 (6.94~8.44)	0.45	7.42 (6.46~8.38)	1.62
近位尿道	6.85 (6.57~7.13)	1.70	7.87 (7.48~8.26)	0.68	7.49 (7.05~7.93)	1.91
大動脈	6.62 (6.23~7.21)	1	8.04 (7.70~8.52)	1	7.21 (7.04~7.44)	1

pA₂ : 作動薬の用量を 2 倍必要とさせる拮抗薬の用量の負の対数値

n=5, () : 95%信頼限界

4) 受容体結合実験

①ヒト肥大前立腺腺腫を用いたリガンド結合試験³⁶⁾

リガンド結合実験によりヒト肥大前立腺腺腫における α_1 及び α_2 受容体に対するウラピジルの結合能を検討した。その結果、ウラピジルは α_2 受容体よりも α_1 受容体に136倍強力に結合した。

 α 受容体に対する抑制定数（ヒト肥大前立腺腺腫）

薬物	抑制定数 (Ki : nM)		α_1 選択性*
	^3H -プラゾシン	^3H -ヨヒンピン	
	α_1 受容体	α_2 受容体	
ウラピジル	8.14±0.95	1105.48±72.02	135.80
プラゾシン	1.50±0.24	1970.53±42.03	1313.69
ブナゾシン	5.11±0.15	1746.75±62.30	341.82
テラゾシン	11.02±1.00	1382.30±54.72	125.43
ヨヒンピン	not done	136.80±11.52	—

平均値±S.D.(n=6)

*: α_1, α_2 の選択性を示すパラメーターとして(^3H -ヨヒンピンに対するKi値)/(^3H -プラゾシンに対するKi値)を算出した。

②ラット摘出組織を用いたリガンド結合試験³⁷⁾

リガンド結合試験によりラット摘出組織における α_{1A} 、 α_{1B} 及び α_2 受容体に対するウラピジルの結合能及び選択性を検討した。

その結果、 α_{1A} 受容体に対する相対的な選択性(α_{1A}/α_{1B})はウラピジルがタムスロシンに次いで高かった。また α_2 受容体に対する相対的な選択性(α_2/α_{1A})は、ウラピジルが最も高く、タムスロシン、プラゾシンの相対的な選択性はそれぞれウラピジルの1/159、1/48と低いことが認められた。

 α_1 及び α_2 受容体に対する抑制定数（ラット摘出組織）

薬物	抑制定数 (Ki : nM)				選択性	
	α_1 受容体	α_{1A} 受容体	α_{1B} 受容体	α_2 受容体	α_{1A}/α_{1B}	α_2/α_{1A}
ウラピジル	113	40.0	109	1560	0.37	39
タムスロシン	0.25	0.052	0.45	322	0.12	6192
プラゾシン	0.18	0.14	0.086	263	1.63	1879
テラゾシン	1.5	1.4	0.74	317	1.89	226

③クローン受容体を用いたリガンド結合実験³⁸⁾

リガンド結合実験によりクローン α_{1a} 受容体（ウシ）、 α_{1b} 受容体（ハムスター）、 α_{1d} 受容体（ラット）に対するウラピジルの結合能を検討した。

その結果、ウラピジルの α_{1b} 受容体に対する結合能を1としたときの α_{1a} 、 α_{1d} の結合能は4.47倍、0.78倍となり、 α_{1a} 受容体への親和性が高いことが認められた。

クローン α_{1a} 、 α_{1b} 、 α_{1d} 受容体に対する抑制定数（対数値）

薬物	pKi		
	α_{1a} 受容体	α_{1b} 受容体	α_{1d} 受容体
ウラピジル	6.54	5.89	5.78
プラゾシン	9.14	9.34	8.71
5-メチルウラピジル	8.69	5.98	6.30

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時^{25,39)}

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。

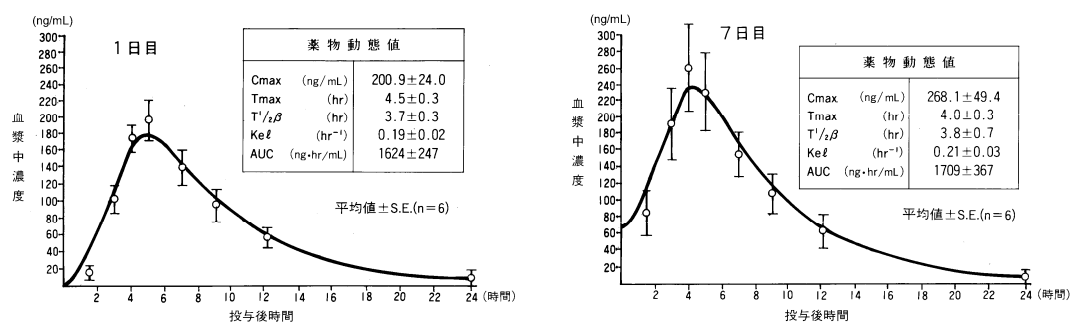
ウラピジル投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
15mg	143.6± 25.8	4.7±1.2	2.7±1.4
30mg	271.4±104.8	3.6±0.5	3.8±1.6

(平均値±標準偏差、15mg : n=6、30mg : n=14)

2) 反復投与時²⁶⁾

健康人に 1 回 30mg、1 日 2 回、7 日間反復経口投与したときの初回投与後及び最終投与後の血漿中濃度推移において、Cmax を除く薬物動態値はほとんど近似し、蓄積性はないと判断された。また、血漿中未変化体濃度は投与開始後 5 日目ではほぼ定常状態に達した。

反復投与時の血漿中濃度



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数²⁵⁾0.321±0.062 (hr⁻¹) (15mg 単回投与時、平均値±標準誤差)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率⁴⁰⁾87.4±2.5% (*in vitro*、健常人血清、平均値±標準偏差)

3. 吸 収

健常人に ¹⁴C 標識ウラピジル 40mg を経口投与したときの吸収率は約 92%である (外国人でのデータ)⁴¹⁾。

<参考>

In situ 下、雄性ラットの胃、十二指腸及び空腸の3箇所ループ内に ¹⁴C 標識ウラピジル 0.5mg を注入し、投与 45 分後における各ループからの吸収率を測定したところ、小腸部位に良好な吸収が観察され、胃からの吸収はみられなかった⁴⁰⁾。

吸収部位及び吸収率 (ラット)

消化管	注入45分後に消化管および内液に残存する放射能 (%)	吸収率 (%)
胃	96.95±4.83	3.05±4.83
十二指腸	13.95±2.13	86.05±2.13
空 腸	9.18±1.80	90.82±1.80

各値は注入放射能に対する百分率 (平均値±標準偏差, n=4)

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

全身オートラジオグラフィ (Wistar 系雌雄ラット)、一般薬理試験 (雄性 ICR 系マウス、雄性 Wistar 系ラット、雄性日本白色種ウサギ) 及び薬効薬理試験 (雄性 Wistar 系ラット) の結果より、低濃度ではあるが血液-脳関門を通過することが推察された^{40,42,43)}。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 19 日目の雌ラットに ^{14}C 標識ウラピジル 5mg/kg を単回経口投与した。胎仔の肝臓および腎臓中濃度は母体の同じ組織に比べかなり低く、母体の血液中放射能濃度前後で推移した。胎仔 g 当りの濃度も母体の血液中濃度に近似した。投与後 24 時間で胎仔からほとんど放射能は消失した⁴⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 14 日目の授乳期ラットに ^{14}C 標識ウラピジル 5mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中濃度は母獣血漿中濃度の約 5 倍を示した⁴⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

^{14}C 標識ウラピジル 5mg/kg を単回経口投与した雄性ラットにおいて、薬物の分布は消化管を除いて肝臓、腎臓及び分泌腺組織に高く、肝臓への分布率は投与後 10 分に投与放射能の約 15% に達し、腎臓への分布率は投与後 1 時間に約 2.6% であった。投与後 24 時間における組織中放射能濃度は低く、ほとんど体外へ排泄された。雌雄ラットにおける放射能の分布差はほとんどなく、性差はないと判断された。

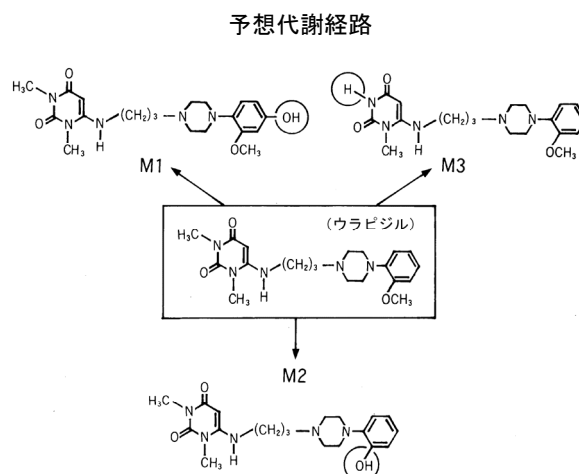
また、 ^{14}C 標識ウラピジル 5mg/kg を単回経口投与した雄性ラットにおける胆汁中排泄は、投与後 4 時間までに投与放射能の約 57% が胆汁中へ排泄され、投与後 24 時間では約 67% であった。

また、別のラットの十二指腸部位へ採取した胆汁を注入したとき、腸肝循環率 (24 時間胆汁採取) は約 35% であった⁴⁰⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁶⁾

代謝部位：肝臓



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種⁴⁴⁾

ウラピジルは CYP2D6 により代謝されることが報告されている。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合⁴⁵⁾

ウラピジルは初回通過効果を受け、その割合は 20%と報告されている (外国人でのデータ)。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

ヒトにおける主代謝産物の *p*-ヒドロキシ体 (M1) について、動物を用いた薬理試験を実施した。麻酔ラットに 100mg/kg を静脈内投与したとき、ウラピジルと同程度の徐脈作用を示した以外、ウラピジルの作用発現量で、その他の作用は認められなかった⁴⁶⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

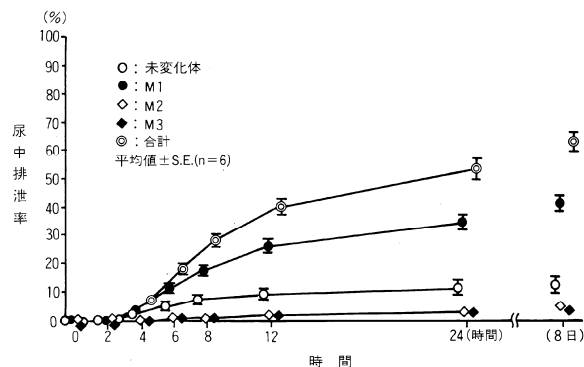
(1) 排泄部位及び経路⁴¹⁾

ウラピジルは主として尿中に排泄されることが報告されている。

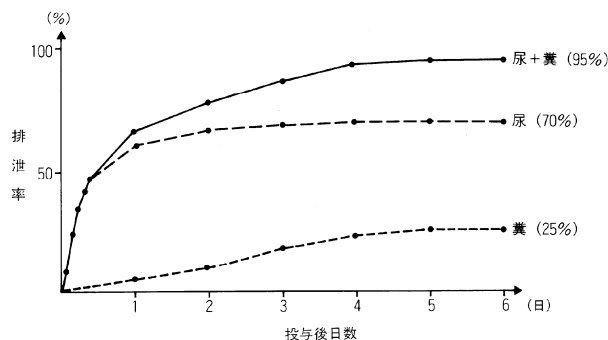
(2) 排泄率

健常人にウラピジル 30mg を経口投与したとき、24 時間後までの尿中累積排泄率は、未変化体が投与量の約 12%で、M1、M2 及び M3 はそれぞれ約 35%、約 4%、約 3%であった²⁶⁾。

未変化体及び代謝物 (M1、M2、M3) の尿中排泄率



また、健常人に ¹⁴C 標識ウラピジル 40mg を経口投与したとき、6 日後までに尿中及び糞中にそれぞれ 70%、25%が排泄された (外国人でのデータ)⁴¹⁾。



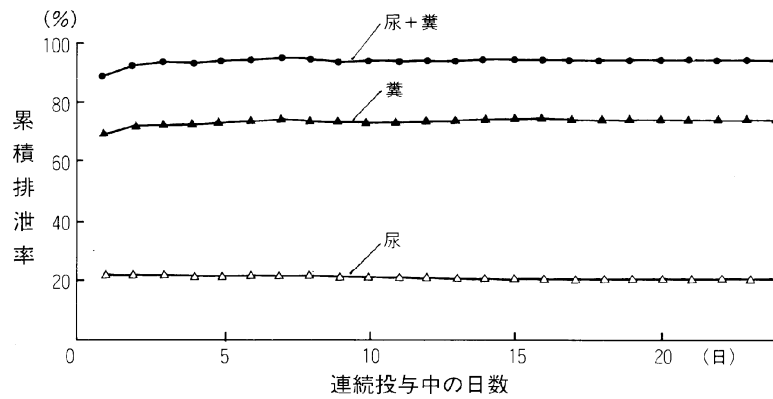
<参考>

①単回投与

雌雄ラットに ^{14}C 標識ウラピジル 5mg/kg を経口及び静脈内投与したときの尿及び糞中への排泄は、いずれの投与経路においても投与後 24 時間までに投与量の 90%に達した⁴⁰⁾。

②反復投与

雌雄ラットに ^{14}C 標識ウラピジル 5mg/kg を 1 日 1 回、21 日間反復経口投与したときの尿及び糞中への排泄は、投与期間中常時一定で、それぞれ累積投与量の 21%及び 75%の計 96%が排泄された⁴⁰⁾。



(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

血液透析：約 2.9%が透析液中へ排泄される⁴⁷⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

抗原性試験⁴⁸⁾において、全身アナフィラキシーショック反応、皮内テスト、同種受身皮膚アナフィラキシー反応、Schulz-Dale 反応のいずれも陰性であったが、本邦での臨床試験において皮疹等の過敏症と思われる症状が発現したことから設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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⁴⁹⁾。また、肝機能障害のある患者において、副作用が発現し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]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

(解説)

- (1) 本剤のドイツにおける添付文書の記載、及び本邦の同種同効薬の使用上の注意を準用し設定した。
- (2) 同種同効薬のプラゾシン塩酸塩、ブナゾシン塩酸塩の初回投与時あるいは増量時に過度の降圧反応がみられることが知られており、重要な基本的注意として設定されている。また、本邦での本剤の臨床試験成績から投与初期あるいは増量時の注意が必要と考えられたことから設定した。
- (3) 同種同効薬の重要な基本的注意を参考にして設定した。
- (4) プラゾシン塩酸塩の使用上の注意及び本剤の臨床試験成績を考慮し設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 降圧剤 ニフェジピン等	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。
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дена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恐れがある。

(参考：食物、嗜好品等による影響)

健康人に本剤を空腹時及び食後に服用させ、食事の影響について検討したところ、食事による吸収のタイムラグは約 0.5 時間で、血中濃度曲線の右方移動が認められたが、AUC には変化はみられていない⁵⁰⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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)

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

* : 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。

(3) その他の副作用

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、意識消失
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

** : 発現した場合には投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

・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

	承認時	再審査結果時	計		承認時	再審査結果時	計
調査施設数	195	766	961	肝臓・胆管系障害	28(2.83)	7(0.14)	35(0.60)
調査症例数	989	4,885	5,874	AST(GOT)上昇	19(1.92)	6(0.12)	25(0.43)
副作用発現症例数	262	122	384	ALT(GPT)上昇	24(2.43)	5(0.10)	29(0.49)
副作用発現件数	469	164	633	ビリルビン値上昇	3(0.30)	1(0.02)	4(0.07)
副作用発現症例率(%)	26.49	2.50	6.54	γ-GTP 上昇	—	3(0.06)	3(0.05)
副作用の種類	種類別発現症例(件数)率(%)			代謝・栄養障害	62(6.27)	9(0.18)	71(1.21)
皮膚・皮膚付属器障害	2(0.20)	5(0.10)	7(0.12)	血中クレアチニン上昇	6(0.61)	1(0.02)	7(0.12)
湿疹	—	1(0.02)	1(0.02)	血清LDH 上昇	12(1.21)	3(0.06)	15(0.26)
そう痒感	1(0.10)	2(0.04)	3(0.05)	CK(CPK)上昇	17(1.72)	4(0.08)	21(0.36)
発疹	1(0.10)	1(0.02)	2(0.03)	血糖上昇	3(0.30)	—	3(0.05)
皮疹	—	1(0.02)	1(0.02)	血清コレステロール上昇	11(1.11)	2(0.04)	13(0.22)
筋・骨格系障害	3(0.30)	—	3(0.05)	血中尿酸上昇	17(1.72)	—	17(0.29)
関節痛	1(0.10)	—	1(0.02)	血清カリウム低下	1(0.10)	1(0.02)	2(0.03)
肩痛	2(0.20)	—	2(0.03)	BUN 上昇	10(1.01)	1(0.02)	11(0.19)
中枢・末梢神経系障害	84(8.49)	46(0.94)	130(2.21)	トリグリセリド上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
肩こり	3(0.30)	1(0.02)	4(0.07)	Al-P 上昇	2(0.20)	—	2(0.03)
頸部硬直	1(0.10)	—	1(0.02)	Al-P 低下	1(0.10)	—	1(0.02)
意識喪失	2(0.20)	1(0.02)	3(0.05)	心・血管障害(一般)	2(0.20)	2(0.04)	4(0.07)
四肢振戦	—	1(0.02)	1(0.02)	T波逆転	2(0.20)	—	2(0.03)
頭痛	42(4.25)	14(0.29)	56(0.95)	血圧低下	—	2(0.04)	2(0.03)
しびれ(感)	3(0.30)	2(0.04)	5(0.09)	心拍数・心リズム障害	21(2.12)	15(0.31)	36(0.61)
めまい	22(2.22)	27(0.55)	49(0.83)	房室ブロック	—	1(0.02)	1(0.02)
立ちくらみ	21(2.12)	5(0.10)	26(0.44)	心悸亢進	4(0.40)	—	4(0.07)
ふらつき(感)	16(1.62)	5(0.10)	21(0.36)	動悸	17(1.72)	11(0.23)	28(0.48)
自律神経系障害	2(0.20)	2(0.04)	4(0.07)	頻脈	—	4(0.08)	4(0.07)
低血圧	—	1(0.02)	1(0.02)	血管(心臓外)障害	1(0.10)	—	1(0.02)
起立性低血圧	—	1(0.02)	1(0.02)	下肢冷感	1(0.10)	—	1(0.02)
冷汗	1(0.10)	—	1(0.02)	呼吸器系障害	7(0.71)	5(0.10)	12(0.20)
体がしびむ感じ	1(0.10)	—	1(0.02)	咽頭閉塞感	1(0.10)	—	1(0.02)
視覚障害	3(0.30)	3(0.06)	6(0.10)	息切れ	3(0.30)	—	3(0.05)
眼の異常	3(0.30)	1(0.02)	4(0.07)	咳	—	1(0.02)	1(0.02)
霧視(感)	—	2(0.04)	2(0.03)	鼻閉	3(0.30)	4(0.08)	7(0.12)
聴覚・前庭障害	5(0.51)	—	5(0.09)	赤血球障害	5(0.51)	—	5(0.09)
耳鳴	5(0.51)	—	5(0.09)	赤血球増加(症)	1(0.10)	—	1(0.02)
その他の特殊感覚障害	2(0.20)	—	2(0.03)	赤血球減少	1(0.10)	—	1(0.02)
味覚異常	2(0.20)	—	2(0.03)	ヘモグロビン減少	2(0.20)	—	2(0.03)
精神障害	18(1.82)	1(0.02)	19(0.32)	ヘマトクリット値増加	1(0.10)	—	1(0.02)
あくび	1(0.10)	—	1(0.02)	白血球・網内系障害	19(1.92)	1(0.02)	20(0.34)
眠気	4(0.40)	—	4(0.07)	好中球減少	2(0.20)	—	2(0.03)
浅眠	1(0.10)	—	1(0.02)	好酸球増多(症)	9(0.91)	1(0.02)	10(0.17)
不眠(症)	11(1.11)	1(0.02)	12(0.20)	単球増多(症)	3(0.30)	—	3(0.05)
夜間覚醒	1(0.10)	—	1(0.02)	白血球減少(症)	2(0.20)	—	2(0.03)
多夢	1(0.10)	—	1(0.02)	白血球増多(症)	2(0.20)	—	2(0.03)
朝起きにくい	1(0.10)	—	1(0.02)	リンパ球減少	4(0.40)	—	4(0.07)
消化管障害	58(5.86)	20(0.41)	78(1.33)	リンパ球増多(症)	1(0.10)	—	1(0.02)
胃潰瘍	—	1(0.02)	1(0.02)	好中球比上昇	2(0.20)	—	2(0.03)
嘔気	31(3.13)	6(0.12)	37(0.63)	血小板・出血凝血障害	2(0.20)	—	2(0.03)
嘔吐	7(0.71)	—	7(0.12)	血小板増加	1(0.10)	—	1(0.02)
下痢	3(0.30)	3(0.06)	6(0.10)	血小板減少(症)	1(0.10)	—	1(0.02)
口渴	6(0.61)	6(0.12)	12(0.20)	泌尿器系障害	5(0.51)	1(0.02)	6(0.10)
胃重感	—	1(0.02)	1(0.02)	尿蛋白増加	4(0.40)	—	4(0.07)
胃不調	—	1(0.02)	1(0.02)	尿失禁	—	1(0.02)	1(0.02)
食欲不振	5(0.51)	1(0.02)	6(0.10)	頻尿	1(0.10)	—	1(0.02)
腹痛	3(0.30)	—	3(0.05)	一般的全身障害	47(4.75)	20(0.41)	67(1.14)
胃不快感	8(0.81)	1(0.02)	9(0.15)	胸部圧迫感	—	2(0.04)	2(0.03)
胃痛	2(0.20)	—	2(0.03)	胸部不快感	8(0.81)	1(0.02)	9(0.15)
腹部不快感	7(0.71)	—	7(0.12)	倦怠(感)	13(1.31)	3(0.06)	16(0.27)
心窩部痛(心窩部の疼痛)	—	1(0.02)	1(0.02)	気分不良	2(0.20)	1(0.02)	3(0.05)
腹部膨満	3(0.30)	1(0.02)	4(0.07)	浮腫	9(0.91)	6(0.12)	15(0.26)
便秘	2(0.20)	1(0.02)	3(0.05)	ほてり	6(0.61)	5(0.10)	11(0.19)
肝臓・胆管系障害	28(2.83)	7(0.14)	35(0.60)	のぼせ(感)	8(0.81)	2(0.04)	10(0.17)
AST(GOT)上昇	19(1.92)	6(0.12)	25(0.43)	脱力(感)	—	1(0.02)	1(0.02)
ALT(GPT)上昇	24(2.43)	5(0.10)	29(0.49)	感冒様症状	1(0.10)	—	1(0.02)
ビリルビン値上昇	3(0.30)	1(0.02)	4(0.07)	沈渣上昇	3(0.30)	—	3(0.05)
γ-GTP 上昇	—	3(0.06)	3(0.05)				

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

・前立腺肥大症に伴う排尿障害

	承認時	再審査結果時	計
調査施設数	56	364	400
調査症例数	365	3,682	4,047
副作用発現症例数	43	266	309
副作用発現件数	59	341	400
副作用発現症例率(%)	11.78	7.22	7.64
副作用の種類	種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	—	7(0.19)	7(0.17)
発疹	—	3(0.08)	3(0.07)
蕁麻疹	—	1(0.03)	1(0.02)
そう痒感	—	1(0.03)	1(0.02)
薬疹	—	2(0.05)	2(0.05)
中枢・末梢神経系障害	22(6.03)	130(3.53)	152(3.76)
眼瞼下垂	1(0.27)	—	1(0.02)
肩こり	—	1(0.03)	1(0.02)
眩暈	—	3(0.08)	3(0.07)
もうろう状態	—	3(0.08)	3(0.07)
頭痛	5(1.37)	14(0.38)	19(0.47)
頭重(感)	—	3(0.08)	3(0.07)
四肢しびれ(感)	1(0.27)	—	1(0.02)
手足のしびれ(感)	—	1(0.03)	1(0.02)
めまい	8(2.19)	37(1.00)	45(1.11)
立ちくらみ	9(2.47)	54(1.47)	63(1.56)
ふらつき(感)	1(0.27)	23(0.62)	24(0.59)
ふらふら(感)	—	6(0.16)	6(0.15)
ふわふわ感	—	1(0.03)	1(0.02)
自律神経系障害	3(0.82)	8(0.22)	11(0.27)
起立性低血圧	—	3(0.08)	3(0.07)
意識喪失	—	2(0.05)	2(0.05)
低血圧	2(0.55)	3(0.08)	5(0.12)
失神発作	1(0.27)	—	1(0.02)
視覚障害	—	2(0.05)	2(0.05)
霧視(感)	—	2(0.05)	2(0.05)
聴覚・前庭障害	—	2(0.05)	2(0.05)
耳鳴	—	2(0.05)	2(0.05)
その他の特殊感覚障害	—	1(0.03)	1(0.02)
苦味	—	1(0.03)	1(0.02)
精神障害	—	10(0.27)	10(0.25)
無気力	—	1(0.03)	1(0.02)
ぼんやり	—	2(0.05)	2(0.05)
眠気	—	4(0.11)	4(0.10)
譫妄	—	1(0.03)	1(0.02)
不眠(症)	—	2(0.05)	2(0.05)
消化管障害	5(1.37)	49(1.33)	54(1.33)
嘔気	—	4(0.11)	4(0.10)
悪心	1(0.27)	6(0.16)	7(0.17)
嘔吐	1(0.27)	4(0.11)	5(0.12)
下痢	1(0.27)	7(0.19)	8(0.20)
口唇炎	—	1(0.03)	1(0.02)
口内炎	—	3(0.08)	3(0.07)
口渇	1(0.27)	7(0.19)	8(0.20)
口渇感	—	2(0.05)	2(0.05)
胃膨満	—	1(0.03)	1(0.02)
胃もたれ感	—	1(0.03)	1(0.02)
胸やけ	—	1(0.03)	1(0.02)
食欲不振	—	1(0.03)	1(0.02)
拒食	—	1(0.03)	1(0.02)
腹痛	1(0.27)	1(0.03)	2(0.05)

	承認時	再審査結果時	計
胃不快感	—	14(0.38)	14(0.35)
上腹部痛	—	1(0.03)	1(0.02)
腹部不快感	—	1(0.03)	1(0.02)
胃重感	1(0.27)	—	1(0.02)
便秘	—	1(0.03)	1(0.02)
腹部膨満感	—	1(0.03)	1(0.02)
肝臓・胆管系障害	8(2.19)	14(0.38)	22(0.54)
LDH 上昇	—	1(0.03)	1(0.02)
肝機能障害	—	4(0.11)	4(0.10)
AST(GOT) 上昇	5(1.37)	5(0.14)	10(0.25)
ALT(GPT) 上昇	5(1.37)	9(0.24)	14(0.35)
ビリルビン値上昇	1(0.27)	2(0.05)	3(0.07)
代謝・栄養障害	4(1.10)	5(0.14)	9(0.22)
Al-P 上昇	1(0.27)	2(0.05)	3(0.07)
血清カルウム上昇	1(0.27)	—	1(0.02)
低血糖	—	1(0.03)	1(0.02)
低ナトリウム血症	—	1(0.03)	1(0.02)
BUN 上昇	2(0.55)	2(0.05)	4(0.10)
心・血管障害(一般)	—	12(0.33)	12(0.30)
血圧低下	—	12(0.33)	12(0.30)
心拍数・心リズム障害	1(0.27)	14(0.38)	15(0.37)
心室性期外収縮	—	1(0.03)	1(0.02)
動悸	1(0.27)	11(0.30)	12(0.30)
頻脈	—	3(0.08)	3(0.07)
呼吸器系障害	3(0.82)	2(0.05)	5(0.12)
咽頭不快感	—	1(0.03)	1(0.02)
鼻閉	3(0.82)	1(0.03)	4(0.10)
赤血球障害	—	3(0.08)	3(0.07)
貧血	—	1(0.03)	1(0.02)
赤血球減少	—	2(0.05)	2(0.05)
ヘマトクリット値減少	—	2(0.05)	2(0.05)
ヘモグロビン減少	—	1(0.03)	1(0.02)
白血球・網内系障害	3(0.82)	4(0.11)	7(0.17)
白血球減少(症)	1(0.27)	2(0.05)	3(0.07)
白血球増多(症)	2(0.55)	2(0.05)	4(0.10)
泌尿器系障害	1(0.27)	11(0.30)	12(0.30)
尿失禁	1(0.27)	2(0.05)	3(0.07)
排尿痛	—	1(0.03)	1(0.02)
尿量減少	—	1(0.03)	1(0.02)
頻尿	—	8(0.22)	8(0.20)
一般的全身障害	2(0.55)	28(0.76)	30(0.74)
顔面浮腫	—	4(0.11)	4(0.10)
眼瞼浮腫	—	1(0.03)	1(0.02)
胸部圧迫感	—	1(0.03)	1(0.02)
胸部不快感	—	2(0.05)	2(0.05)
発汗	—	1(0.03)	1(0.02)
発熱	1(0.27)	—	1(0.02)
疲労	—	1(0.03)	1(0.02)
倦怠(感)	—	3(0.08)	3(0.07)
気分不良	—	1(0.03)	1(0.02)
全身倦怠(感)	1(0.27)	9(0.24)	10(0.25)
ほてり	—	1(0.03)	1(0.02)
顔面潮紅	—	1(0.03)	1(0.02)
のぼせ(感)	—	2(0.05)	2(0.05)
下肢浮腫	—	1(0.03)	1(0.02)
脱力(感)	—	1(0.03)	1(0.02)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- ・神経因性膀胱に伴う排尿困難 (承認時)

副作用発現頻度

調査施設数	95
調査症例数	336
副作用発現症例数	19
副作用発現件数	24
副作用発現症例率(%)	5.65
副作用の種類	種類別発現症例(件数)率(%)
立ちくらみ	8 (2.38)
めまい	3 (0.89)
顔面潮紅	1 (0.30)
ぼつとする	1 (0.30)
頭痛	1 (0.30)
しびれ感	1 (0.30)
鼻閉	1 (0.30)
下痢	1 (0.30)

副作用の種類	種類別発現症例(件数)率(%)
軟便	1 (0.30)
むかつき	1 (0.30)
胃部不快感	1 (0.30)
下腹部痛	1 (0.30)
尿失禁	1 (0.30)
切迫性尿失禁	1 (0.30)
倦怠感	1 (0.30)

臨床検査値異常発現頻度

項目	検査例数	件数 (%)
白血球数増多	251	1 (0.40)
AST (GOT) 上昇	252	2 (0.79)
ALT (GPT) 上昇	252	1 (0.40)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

- ・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 (再審査結果時)

背景因子		承認時	再審査結果時	計
性別	男性	102/ 442 (23.08)	50/2322 (2.15)	152/2764 (5.50)
	女性	160/ 547 (29.25)	72/2558 (2.81)	232/3105 (7.47)
	未記載	—	0/ 5 (0.00)	0/ 5 (0.00)
年齢	～39歳	20/ 80 (25.00)	2/ 120 (1.67)	22/ 200 (11.00)
	40～49歳	51/ 195 (26.15)	16/ 544 (2.94)	67/ 739 (9.07)
	50～59歳	94/ 364 (25.82)	41/1164 (3.52)	135/1528 (8.84)
	60～69歳	76/ 288 (26.39)	34/1443 (2.36)	110/1731 (6.35)
	70歳以上	21/ 62 (33.87)	29/1610 (1.80)	50/1672 (2.99)
	未記載	—	0/ 4 (0.00)	0/ 4 (0.00)
1日投与量	～30mg	101/ 787 (12.83)	62/2499 (2.48)	163/3286 (4.96)
	～45mg	—	8/ 258 (3.10)	8/ 258 (3.10)
	～60mg	83/ 753 (11.02)	48/1912 (2.51)	131/2665 (4.92)
	～90mg	19/ 182 (10.44)	4/ 192 (2.08)	23/ 374 (6.15)
	90mg 超過	59/ 323 (18.27)	0/ 24 (0.00)	59/ 347 (17.00)
合併症	なし	85/ 255 (33.33)	52/2144 (2.43)	137/2399 (5.71)
	あり	177/ 427 (41.45)	69/2738 (2.52)	246/3165 (7.77)
	未記載	0/ 307 (0.00)	1/ 3 (33.33)	1/ 310 (0.32)

- ・前立腺肥大症に伴う排尿障害 (再審査結果時)

背景因子		承認時	再審査結果時	計
年齢	～59歳	10/ 48 (20.83)	41/ 551 (7.44)	51/ 599 (8.51)
	60～69歳	14/ 148 (9.46)	103/1303 (7.90)	117/1451 (8.06)
	70～79歳	17/ 149 (11.41)	88/1349 (6.25)	105/1498 (7.01)
	80歳以上	2/ 20 (10.00)	34/ 479 (7.10)	36/ 499 (7.21)
1日投与量	～30mg	18/ 365 (4.93)	142/2103 (6.75)	160/2468 (6.48)
	～60mg	21/ 233 (9.01)	122/1519 (8.02)	143/1752 (8.16)
	60mg 超過	4/ 65 (6.15)	2/ 60 (3.33)	6/ 125 (4.80)
合併症	あり	10/ 97 (10.31)	150/2104 (7.13)	160/2201 (7.27)
	なし	33/ 268 (12.31)	116/1577 (7.36)	149/1845 (8.08)
	未記載	—	0/ 1 (0.00)	0/ 1 (0.00)

・神経因性膀胱に伴う排尿困難（承認時）

背景因子		発現例数 (%)
年齢	～49歳	7/ 61 (11.48)
	50～59歳	2/ 51 (3.92)
	60～69歳	5/120 (4.17)
	70歳以上	5/104 (4.81)
1日投与量	30mg	14/335 (4.18)
	60mg	9/252 (3.57)
	90mg	1/ 14 (7.14)
合併症	あり	5/ 66 (7.58)
	なし	14/270 (5.19)
性別	男性	6/184 (3.26)
	女性	13/152 (8.55)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由」、「(2) 重大な副作用と初期症状」及び「(3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

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。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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⁴⁰⁾。]

〈参考〉

1. 妊娠前・妊娠初期投与試験⁵¹⁾
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⁵²⁾
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⁵³⁾
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。

11. 小児等への投与

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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 投与时

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。)

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 類似化合物(プラゾシン塩酸塩)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ヵ月経口癌原性試験(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⁵⁴⁻⁵⁹⁾。
- (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。

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ等を用い、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋及び消化器系等に対する作用を検討した結果、弱い鎮静、抗ヒスタミン作用 (摘出臓器) 及び弱い胃液分泌抑制作用がみられた以外、特に問題となる作用は認められなかった^{42,60,61}。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

・急性毒性⁶²⁾

	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)			
		経口	静脈内	腹腔内	皮下
マウス (ICR 系)	♂	508	204	327	1901
	♀	527	203	345	1847
ラット (Wistar 系)	♂	700	166	314	2389
	♀	653	177	319	2192
イヌ (Beagle 種)	♂	357~500	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験

① 亜急性毒性^{62,63)}

Wistar 系ラット雌雄に 5, 50, 125, 500mg/kg/日を 1 ヶ月間強制経口投与した結果、50mg/kg/日以上では一般症状として眼瞼下垂、鎮静、流涎が、また、総コレステロール等血清生化学検査値、剖検所見などにわずかに変化がみられたが、回復試験終了時には正常範囲内に回復した。最高用量群の 500mg/kg/日では雌雄各一匹の死亡例が認められた。以上より、無影響量は 5mg/kg/日と推察された。

また、Beagle 種イヌ雌雄に 4, 16, 64mg/kg/日を 26 週間強制経口投与した結果、16mg/kg/日以下では異常はみられず、64mg/kg/日で一般症状、その他の検査値にわずかに変化がみられたが、死亡例はなかった。以上より、無影響量は 16mg/kg/日と推察された。

② 慢性毒性^{63,64)}

Wistar 系ラット雌雄に 2.5, 25, 125mg/kg/日を 12 ヶ月間強制経口投与した結果、2.5mg/kg/日では影響はみられず、25mg/kg/日以上で一般症状、臨床検査所見、剖検所見等にわずかに変化がみられたが、回復試験終了時には正常範囲内に回復した。以上より、無影響量は 2.5mg/kg/日と推察された。

また、Beagle 種イヌ雌雄に 4, 16, 64mg/kg/日を 52 週間強制経口投与した結果、16mg/kg/

日以下では異常はみられず、64mg/kg/日で一般症状、振戦及びその他の検査値にわずかに変化がみられたが死亡例はなかった。以上より、無影響量は16mg/kg/日と推察された。

(3) 生殖発生毒性試験^{51-53,65)}

- ・ラット妊娠前及び妊娠初期試験（5～80mg/kg/日、経口）では、本剤の無影響量は雌雄の一般毒性に対しては5mg/kg/日、雌の生殖機能に対しては5mg/kg/日、雄の生殖機能に対しては32mg/kg/日、次世代の発生に対しては80mg/kg/日と推察された。
- ・ラット胎仔の器官形成期投与試験（10～80mg/kg/日、経口）では催奇形性作用、産仔の生殖機能及び子孫への影響も認められなかった。以上より、無影響量は親動物の一般毒性に対しては10mg/kg/日、生殖機能及び次世代の発生に対しては80mg/kg/日と推察された。
- ・ラット周産期及び授乳期投与試験（10～80mg/kg/日、経口）では、本剤の無影響量は親動物の一般毒性に対しては10mg/kg/日、生殖機能及び次世代の発生に対しては40mg/kg/日と推察された。
- ・ウサギの胎仔の器官形成期投与試験（7～60mg/kg/日、経口）で妊娠末期の胎仔については60mg/kg/日で生存仔率の軽度の低下がみられたが、その他には影響はみられず催奇形性作用は認められなかった。以上より、無影響量は親動物の一般毒性に対しては7mg/kg/日、生殖機能及び次世代の発生に対しては20mg/kg/日と推察された。

(4) その他の特殊毒性

①身体依存症⁶⁶⁾

ラットに25, 250mg/kgの固定用量及び50～250mg/kgの漸増用量を1日2回、58日間経口投与した結果、投与中止及び麻薬拮抗剤レバロルフアン投与による禁断症候群の発現、モルヒネ及びバルビタール交差依存性はみられず、身体依存性は認められなかった。

②抗原性⁴⁸⁾

モルモットを用いた抗原性試験では、全身性アナフィラキシー、皮内反応、同種受身皮膚アナフィラキシー、Schultz-Dale反応のいずれにも抗原性は認められなかった。

③変異原性^{67,68)}

微生物を用いた復帰変異試験、CHL細胞を用いた染色体異常試験のいずれにも変異原性は認められなかった。

④癌原性⁵⁴⁻⁵⁹⁾

CD-1系マウスの24ヵ月経口癌原性試験（5～500mg/kg/日）の結果、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発生頻度の増加が認められた。しかし、NMRI系マウス、SD系及びWistar系ラットでは腫瘍発生は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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）
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて

該当しない

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ－2. 重要な基本的注意」及び「Ⅷ－14. 適用上の注意」の項を参照すること。

5. 承認条件等

なし

6. 包 装

[エブランチルカプセル15mg、エブランチルカプセル30mg]

PTP：100カプセル（10カプセル×10）、500カプセル（10カプセル×50）、
1,000カプセル（10カプセル×100）

バラ：500カプセル（プラスチック容器）

7. 容器の材質

[エブランチルカプセル 15mg、エブランチルカプセル 30mg]

[PTP包装製品]

P T P：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピ ロ ー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

個 装 箱：紙

[バラ包装製品]

瓶 ：ポリエチレン

キャップ：金属

個 装 箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：

・降圧剤

プラゾシン塩酸塩、ブナゾシン塩酸塩、ドキサゾシンメシル酸塩、テラゾシン塩酸塩水和物など

・前立腺肥大症に伴う排尿障害治療剤

プラゾシン塩酸塩、タムスロシン塩酸塩、テラゾシン塩酸塩水和物、ナフトピジル、シロドシンなど

・低緊張性膀胱による排尿困難治療剤

ベタネコール塩化物、ジスチグミン臭化物

9. 国際誕生年月日

1980年7月31日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
エブランチルカプセル 15mg	2007年8月16日	21900AMX01173000
エブランチルカプセル 30mg	(販売名変更による)	21900AMX01174000

備考：旧販売名および旧販売名での承認年月日、承認番号

エブランチル 15 承認年月日：1988年9月20日 承認番号：16300AMZ00953000

エブランチル 30 承認年月日：1988年9月20日 承認番号：16300AMZ00954000

11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日（販売名変更による）

備考：旧販売名および旧販売名での薬価収載年月日、経過措置期間終了年月日

エブランチル 15 薬価収載年月日：1988年11月16日 経過措置期間終了：2008年8月31日

エブランチル 30 薬価収載年月日：1988年11月16日 経過措置期間終了：2008年8月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

○承認時（1988年9月20日承認）

【効能・効果】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

【用法・用量】通常成人には、ウラピジルとして1日30mg（1回15mg1日2回）より投与を開始し、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔を置いて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。

○追加された効能・効果および用法・用量

①1995年6月30日承認

【効能・効果】前立腺肥大症に伴う排尿障害

【用法・用量】通常成人には、ウラピジルとして1日30mg（1回15mg1日2回）より投与を開始し、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔を置いて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。

②1999年11月11日承認

【効能・効果】神経因性膀胱に伴う排尿困難

【用法・用量】通常成人には、ウラピジルとして1日30mg（1回15mg1日2回）より投与を開始し、1～2週間の間隔を置いて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。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1998年3月12日（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）

2003年11月26日（前立腺肥大症に伴う排尿障害）

14. 再審査期間

- ・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

1988年9月20日～1994年9月19日（終了）

- ・前立腺肥大症に伴う排尿障害

1995年6月30日～1999年6月29日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
エブランチルカプセル 15mg	102963501	2149020N1031	620005935
エブランチルカプセル 30mg	102964201	2149020N2038	620005936

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) K. Klemm, et al. : *Arzneim. -Forsch./Drug Res.*, 27 (II) , 10 : 1895, 1977.
- 2) 石井當男 他 : *Prog. Med.*, 7, 560, 1987.
- 3) 金子好宏 他 : *臨牀と研究*, 64, 2218, 1987.
- 4) 土肥和紘 他 : *臨牀と研究*, 64, 1628, 1987.
- 5) 鈴木 信 他 : *臨牀と研究*, 64, 1303, 1987.
- 6) 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)
- 7) 武田忠直 他 : *Prog. Med.*, 7, 583, 1987.
- 8) 土肥和紘 他 : *臨牀と研究*, 64, 2279, 1987.
- 9) 金子好宏 他 : 本態性高血圧症に対する BKU (Urapidil 徐放性製剤) の降圧効果 ー全
国16施設におけるパイロット試験ー (科研製薬 (株) 社内資料)
- 10) 吉永 馨 他 : *Prog. Med.*, 7, 310, 1987.
- 11) 金子好宏 他 : *医学のあゆみ*, 142, 271, 1987.
- 12) 河邊香月 他 : *泌尿器外科*, 3, 1369, 1990.
- 13) 河邊香月 他 : *泌尿器外科*, 5, 735, 1992.
- 14) 河邊香月 他 : *泌尿器外科*, 6, 267, 1993.
- 15) 斉藤 泰 他 : *西日泌尿*, 55, 1522, 1993.
- 16) 安田耕作 他 : *泌尿器外科*, 6, 259, 1993.
- 17) 安田耕作 他 : *泌尿器外科*, 7, 1287, 1994.
- 18) 山西友典 他 : *泌尿器外科*, 7, 1295, 1994.
- 19) K. Yasuda et al. : *The Journal of Urology*, 156, 1125, 1996.
- 20) 安田耕作 他 : *日本神経因性膀胱学会誌*, 7, 3, 1996.
- 21) 永井 敦 他 : *泌尿器外科*, 10, 71, 1997.
- 22) 熊澤淨一 他 : *西日泌尿*, 59, 563, 1997.
- 23) 山西友典 他 : *泌尿器外科*, 10, 161, 1997.
- 24) 加藤隆一 他 : *臨床薬理*, 14, 529, 1983.
- 25) 日野尚子 他 : *臨床薬理*, 18, 407, 1987.
- 26) 小池勇一 他 : *臨床薬理*, 18, 579, 1987.
- 27) 村井 健 他 : *応用薬理*, 33, 355, 1987.
- 28) W. Schoetensack, et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 27 (II) , 10 : 1908, 1977.
- 29) 中島明彦 他 : *超音波医学*, 19, 416, 1992.
- 30) 今村光男 : *新薬と臨牀*, 40, 1304, 1991.
- 31) Y. Hirata, et al. : *Curr. Ther. Res.*, 49, 961, 1991.
- 32) 河野雅和 他 : *医学と薬学*, 22, 1623, 1989.
- 33) 藤井政博 他 : *薬理と治療*, 24, 2159, 1996.
- 34) 藤井政博 他 : *薬理と治療*, 20, 2443, 1992.
- 35) 村井 健 他 : *応用薬理*, 33, 365, 1987.
- 36) 森田 隆 他 : *日泌尿会誌*, 83, 334, 1992.
- 37) 多儀良彦 他 : *薬理と治療*, 24, 2375, 1996.
- 38) P. G. De Benedetti, et al. : *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 5, 809, 1997.
- 39) 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 カプセルの生物学的同等性試験 (科研製薬 (株) 社内資料)
- 40) 相沢徹志 他 : *応用薬理*, 33, 429, 1987.
- 41) W. R. Kukovetz, et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 27 (II) , 12 : 2406, 1977.

- 42) 酒谷 理 他：応用薬理, 33, 417, 1987.
- 43) 梅津照彦 他：応用薬理, 33, 377, 1987.
- 44) J.Brockmoller and I.Roots : Clin. Pharmacokinet., 27, 216, 1994.
- 45) K. Zech, et al. : In Amery (ed), RSM Int. Congr. Symp. Series. 101, 29, 1986.
- 46) 酒谷 理 他：Urapidil の主代謝産物及び熱分解物の一般薬理作用
(科研製薬 (株) 社内資料)
- 47) 奥谷博昭 他：臨牀と研究, 64, 1282, 1987.
- 48) 有可 正 他：Urapidil の抗原性試験 (科研製薬 (株) 社内資料)
- 49) P. Bories, et al. : Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series, No.101 : 53, 1986.
- 50) V. M. Steinijans, et al. : Urapidil (錠剤および徐放性カプセル) の朝食後および朝食なしでの健常人による生体利用率 (科研製薬 (株) 社内資料)
- 51) 大導寺俊平 他：応用薬理, 33, 501, 1987.
- 52) 大導寺俊平 他：応用薬理, 33, 549, 1987.
- 53) 大導寺俊平 他：応用薬理, 33, 535, 1987.
- 54) B. Procter, et al. : Urapidil のマウス混餌経口投与による24ヵ月癌原性試験
(科研製薬 (株) 社内資料)
- 55) 螺良義彦：CD-1系マウスにおける乳腺癌ウィルス (MTV) の存在について
(科研製薬 (株) 社内資料)
- 56) 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)
- 57) 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)
- 58) 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)
- 59) 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)
- 60) 讃井和子 他：応用薬理, 33, 405, 1987.
- 61) 村井 健 他：BKU の無麻酔ウサギにおける血圧、心拍数、心電図に及ぼす影響
(科研製薬 (株) 社内資料)
- 62) 工藤南雄 他：応用薬理, 33, 453, 1987.
- 63) V. J. Piccirillo, et al. : ビーグル犬におけるウラピジル52週間経口投与安全性試験
(科研製薬 (株) 社内資料)
- 64) 工藤南雄 他：応用薬理, 33, 473, 1987.
- 65) 大導寺俊平 他：応用薬理, 33, 519, 1987.
- 66) 中村満利子 他：BKU 身体依存性試験 (科研製薬 (株) 社内資料)
- 67) 吉田純一 他：BKU の微生物を用いた復帰変異試験 (科研製薬 (株) 社内資料)
- 68) 吉田純一 他：BKU の CHL 細胞を用いた染色体異常試験 (科研製薬 (株) 社内資料)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ウラピジルは、1980年に注射剤、1981年にカプセル剤としてドイツの Byk Gulden 社（当時）より発売されて以来、欧州を中心に世界 19 カ国で承認・発売されている（2007年7月現在）。なお、カプセル剤の適応症は、本邦では「高血圧症」「前立腺肥大症に伴う排尿障害」「神経因性膀胱に伴う排尿困難」となっているが、他の諸外国においては「高血圧症」のみとなっている。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備 考

1. その他の関連資料

(1) JANコード

製品名	JANコード
エブランチルカプセル 15mg	100 カプセルPTP : 4987042155034
	500 カプセルPTP : 4987042155126
	1000 カプセルPTP : 4987042155171
	500 カプセルバラ : 4987042155133
エブランチルカプセル 30mg	100 カプセルPTP : 4987042155317
	500 カプセルPTP : 4987042155362
	1000 カプセルPTP : 4987042155416
	500 カプセルバラ : 4987042155379

