

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2018に準拠して作成

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤
 日本薬局方 ナフトピジル錠
フリバス®錠 25mg・50mg・75mg
 日本薬局方 ナフトピジル口腔内崩壊錠
フリバス®OD錠 25mg・50mg・75mg
Flivas® Tablets・Flivas®OD Tablets

剤形	片面割線入り素錠、口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	フリバス錠 25mg：1錠中日局ナフトピジル 25mg 含有 フリバス錠 50mg：1錠中日局ナフトピジル 50mg 含有 フリバス錠 75mg：1錠中日局ナフトピジル 75mg 含有 フリバスOD錠 25mg：1錠中日局ナフトピジル 25mg 含有 フリバスOD錠 50mg：1錠中日局ナフトピジル 50mg 含有 フリバスOD錠 75mg：1錠中日局ナフトピジル 75mg 含有
一般名	和名：ナフトピジル（JAN） 洋名：Naftopidil（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	フリバス錠 25mg・50mg： 製造承認年月日：1998年12月25日 薬価基準収載年月日：1999年2月19日 販売開始年月日：1999年2月19日 フリバス錠 75mg： 製造承認年月日：2005年3月14日 薬価基準収載年月日：2005年7月8日 販売開始年月日：2005年7月8日 フリバスOD錠 25mg： 製造販売承認年月日：2008年3月13日 薬価基準収載年月日：2008年7月4日 販売開始年月日：2008年7月23日 フリバスOD錠 50mg： 製造販売承認年月日：2006年3月15日 薬価基準収載年月日：2006年7月7日 販売開始年月日：2006年7月7日 フリバスOD錠 75mg： 製造販売承認年月日：2007年3月15日 薬価基準収載年月日：2007年7月6日 販売開始年月日：2007年7月25日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：旭化成ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 医薬情報部 くすり相談窓口 TEL：0120-114-936 FAX：03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.asahikasei-pharma.co.jp

本IFは2020年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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

I F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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F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。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	4. 用法及び用量に関連する注意	14
1. 開発の経緯	1	5. 臨床成績	14
2. 製品の治療学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	17
3. 製品の製剤学的特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	2. 薬理作用	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	VII. 薬物動態に関する項目	18
6. RMPの概要	2	1. 血中濃度の推移	18
II. 名称に関する項目	3	2. 薬物速度論的パラメータ	21
1. 販売名	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	21
2. 一般名	3	4. 吸収	22
3. 構造式又は示性式	3	5. 分布	22
4. 分子式及び分子量	3	6. 代謝	23
5. 化学名（命名法）又は本質	4	7. 排泄	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	8. トランスポーターに関する情報	24
III. 有効成分に関する項目	5	9. 透析等による除去率	24
1. 物理化学的性質	5	10. 特定の背景を有する患者	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	11. その他	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
IV. 製剤に関する項目	8	1. 警告内容とその理由	26
1. 剤形	8	2. 禁忌内容とその理由	26
2. 製剤の組成	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
4. 力価	9	5. 重要な基本的注意とその理由	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	7. 相互作用	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	8. 副作用	28
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
9. 溶出性	12	10. 過量投与	35
10. 容器・包装	13	11. 適用上の注意	36
11. 別途提供される資材類	13	12. その他の注意	36
12. その他	13	IX. 非臨床試験に関する項目	38
V. 治療に関する項目	14	1. 薬理試験	38
1. 効能又は効果	14	2. 毒性試験	39
2. 効能又は効果に関連する注意	14		
3. 用法及び用量	14		

X. 管理的事項に関する項目	41
1. 規制区分.....	41
2. 有効期間.....	41
3. 包装状態での貯法.....	41
4. 取扱い上の注意.....	41
5. 患者向け資材.....	41
6. 同一成分・同効薬.....	41
7. 国際誕生年月日.....	41
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日.....	42
9. 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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	42
11. 再審査期間.....	42
12. 投薬期間制限に関する情報.....	42
13. 各種コード.....	42
14. 保険給付上の注意.....	43
X I. 文献	44
1. 引用文献.....	44
2. その他の参考文献.....	45
X II. 参考資料	46
1. 主な外国での発売状況.....	46
2. 海外における臨床支援情報.....	46
X III. 備考	47

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ナフトピジルはドイツ、ベーリンガー・マンハイム社^{注)}において創製されたN-置換フェニルピペラジン誘導体に属する新規化合物である。

本剤は、雄イヌを用いた実験において前立腺・尿道平滑筋で選択的な α_1 受容体遮断作用を示した。また、臨床において、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対し1日1回の投与で有効性が認められたことから、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療専門の α_1 受容体遮断剤としてフリバス錠 25mg と 50mg の販売を 1999 年から始め、その後、服薬コンプライアンスの向上のため 2005 年からフリバス錠 75mg を販売した。さらに、嚥下困難な高齢者での服薬向上を目指して口腔内崩壊錠の開発を進め、2006 年にフリバス OD 錠 50mg、2007 年にフリバス OD 錠 75mg、2008 年にフリバス OD 錠 25mg の販売を開始し、現在に至っている。

注) 1998 年 8 月、ベーリンガー・マンハイム社は、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) に統合された。

2. 製品の治療学的特性

1. 前立腺肥大症に伴う排尿障害治療専門の α_1 受容体遮断剤である。
2. 血管に比べて、より前立腺・尿道に作用する。(雄イヌ、*in vivo*)
3. 吸収は速やかで、消失半減期は 10.3~20.1 時間と持続性を示す。
4. 投与は 1 日 1 回。
5. 前立腺肥大症に伴う排尿困難・残尿感などの自覚症状の改善に加え、尿流率などの他覚所見にも改善効果がある。
6. 排尿症状の QOL を改善する。
7. ナフトピジル錠 (フリバス錠、以下普通錠) において、総症例 22,013 例中、721 例 (3.28%) に副作用が認められた。重大な副作用として肝機能障害、黄疸、失神、意識喪失 (いずれも頻度不明) が報告されており、主な副作用はめまい・ふらつき 209 件 (0.95%)、立ちくらみ 93 件 (0.42%)、低血圧 (起立性低血圧を含む) 44 件 (0.20%)、胃部不快感 43 件 (0.20%) であった。(再審査終了時)

3. 製品の製剤学的特性

フリバス OD 錠は口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. RMPの概要

該当しない。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フリバス[®]錠 25mg、フリバス[®]錠 50mg、フリバス[®]錠 75mg、
フリバス[®]OD 錠 25mg、フリバス[®]OD 錠 50mg、フリバス[®]OD 錠 75mg

(2) 洋名

Flivas[®]Tablets 25mg、Flivas[®]Tablets 50mg、Flivas[®]Tablets 75mg、
Flivas[®]OD Tablets 25mg、Flivas[®]OD Tablets 50mg、Flivas[®]OD Tablets 75mg

(3) 名称の由来

「尿道（導管=vas）を開放（フリー）し、排尿障害を改善させる」という意味から「フリバス」と命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ナフトピジル（JAN）

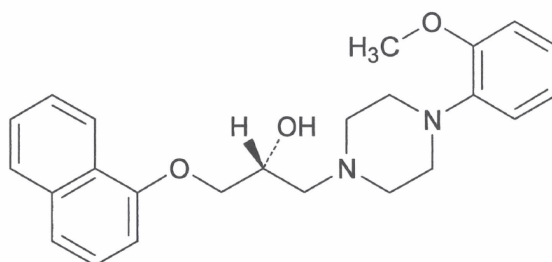
(2) 洋名（命名法）

Naftopidil（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

血管拡張剤：-dil

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₂₈N₂O₃

分子量：392.49

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*RS*)-1-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-(naphthalen-1-yloxy) propan-2-ol
(命名法：IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

KT-611（治験番号）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は無水酢酸に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又は酢酸（100）に溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は光によって徐々に淡褐色となる。

本品の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液（1→10）は旋光性を示さない。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性

（測定温度：20±5℃）

溶 媒	溶解度 (g/mL)	日局表現
無水酢酸	$> 1,000 \times 10^{-3}$	極めて溶けやすい
酢酸（100）	333×10^{-3}	溶けやすい
クロロホルム	250×10^{-3}	溶けやすい
ジメチルホルムアミド	125×10^{-3}	溶けやすい
ジオキサン	83×10^{-3}	やや溶けやすい
メタノール	6.1×10^{-3}	溶けにくい
エタノール（95）	4.6×10^{-3}	溶けにくい
ジエチルエーテル	2.9×10^{-3}	溶けにくい
水	$< 0.1 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない

各種 pH 溶液に対する溶解性

（測定温度：20±5℃）

溶 媒	溶解度 (g/mL)	日局表現
pH 1.2（日局第1液）	0.1×10^{-3}	極めて溶けにくい
pH 2.0（0.05 mol/L リン酸塩緩衝液）	11×10^{-3}	やや溶けにくい
pH 3.0（0.05 mol/L リン酸塩緩衝液）	1.9×10^{-3}	溶けにくい
pH 4.0（0.1 mol/L 酢酸塩緩衝液）	0.6×10^{-3}	極めて溶けにくい
pH 5.0（0.05 mol/L リン酸塩緩衝液）	$< 0.1 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない
pH 6.5（0.05 mol/L リン酸塩緩衝液）	$< 0.1 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃、相対湿度 53～93%、14 日間の条件下で保存した結果、ほとんど重量変化を示さず吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：126～129℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 3.7 及び 6.7

(6) 分配係数

(測定温度 : 25°C)

水層 (pH)	クロロホルム層/水層
日局第 1 液 (1.2)	76
0.1 mol/L 酢酸塩緩衝液 (4.0)	> 1,000
日局第 2 液 (6.8)	> 1,000

(7) その他の主な示性値

旋光度 : 分子内に 1 個の不斉炭素を有するが、ラセミ体であるので旋光性は示さない。

2. 有効成分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
苛酷試験	温度 45°C、暗所	6 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし。
	65°C、暗所	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	
	湿度 25°C、75%RH、暗所	6 ヶ月	シャーレ (開放)	変化なし。
	40°C、75%RH、暗所	6 ヶ月	シャーレ (開放)	
光 25°C、白色蛍光灯下	300 万 lux・hr	シャーレ (開放)	90 万 lux・hr からわずかに外観の着色変化が認められ、300 万 lux・hr で淡褐色を呈した。	
長期保存試験	室温、室内散乱光	36 ヶ月	透明ガラス瓶 (密栓)	変化なし。

試験項目 : 性状、紫外吸収スペクトル、定量、類縁物質他

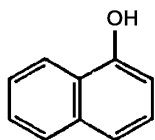
水溶液状態での安定性

本品を pH 1~10 の緩衝液^{注)}とメタノールの各混液 (1 : 1) に溶かし、45°C、14 日間保存し安定性を検討した。その結果、pH 1~10 の各種 pH 溶液中では pH 1 での含量残存率が約 96%とわずかに低下したが、pH 2~10 では安定であった。

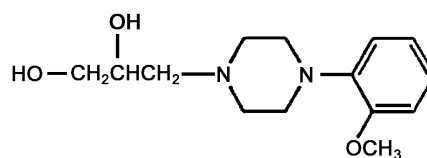
注) pH 1 の緩衝液には 0.1 mol/L 塩酸試液を使用し、pH 2~10 の緩衝液には Britton-Robinson の緩衝液を使用した。

強制分解による生成物

本品を 1 mol/L 塩酸試液に溶解し、80℃で 2 日間保存した後の含量残存率は約 84%で、次の分解生成物が認められた。



naphthalen-1-ol



3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propane-1,2-diol

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「ナフトピジル」の確認試験法による。

定量法：日局「ナフトピジル」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

フリバス錠 25・50・75mg 錠剤（片面割線入り素錠）

フリバス OD 錠 25・50・75mg 錠剤（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形	色調	直径	厚み	重量
フリバス錠 25mg	 	白色	8.0 mm	3.1 mm	160 mg
フリバス錠 50mg	 	白色	9.5 mm	4.3 mm	320 mg
フリバス錠 75mg	 	黄白色～ 淡黄色	9.5 mm	4.6 mm	335 mg
フリバス OD 錠 25mg	 	白色	7.0 mm	2.6 mm	100 mg
フリバス OD 錠 50mg	 	白色	9.0 mm	3.0 mm	200 mg
フリバス OD 錠 75mg	 	白色	10.0 mm	3.9 mm	300 mg

(3) 識別コード

フリバス錠 25mg :  209（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

フリバス錠 50mg :  210（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

フリバス錠 75mg :  217（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

フリバス OD 錠 25mg :  214（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

フリバス OD 錠 50mg :  215（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

フリバス OD 錠 75mg :  216（錠剤に刻印表示及び PTP シートの裏面に表示）

(4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 含量均一性試験を行うとき、適合する。

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	フリバス錠 25mg	フリバス錠 50mg	フリバス錠 75mg	フリバス OD 錠 25mg	フリバス OD 錠 50mg	フリバス OD 錠 75mg	
有効成分	1錠中 日局ナフトピジル 25 mg	1錠中 日局ナフトピジル 50 mg	1錠中 日局ナフトピジル 75 mg	1錠中 日局ナフトピジル 25 mg	1錠中 日局ナフトピジル 50 mg	1錠中 日局ナフトピジル 75 mg	
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄	エリスリトール、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、1-メントール	エリスリトール、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、1-メントール	エリスリトール、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、軽質無水ケイ酸、1-メントール	エリスリトール、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、軽質無水ケイ酸、1-メントール	エリスリトール、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、軽質無水ケイ酸、1-メントール

(2) 電解質等の濃度

該当しない。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

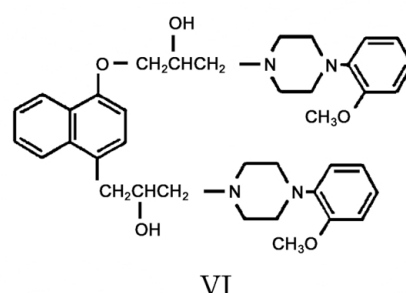
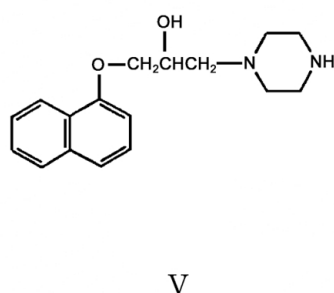
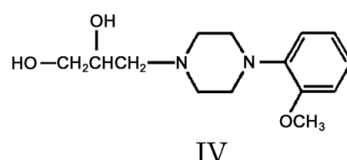
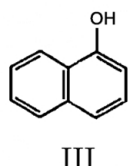
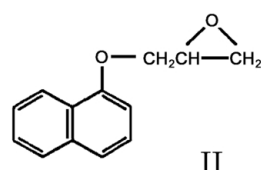
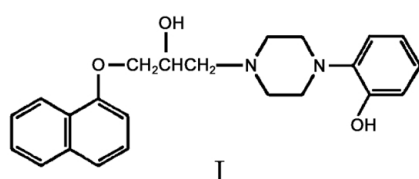
該当しない。

4. 力価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造過程において、次に示す 6 種の類縁物質が混在する可能性があるが、それら類縁物質の総量はナフトピジルとして 0.11～0.25%であった（HPLC 法）。



化学名

I	2-(4-(2-hydroxy-3-(naphthalen-1-yloxy)propyl)piperazin-1-yl)phenol
II	2-((naphthalen-1-yloxy)methyl)oxirane
III	naphthalen-1-ol
IV	3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propane-1,2-diol
V	1-(naphthalen-1-yloxy)-3-(piperazin-1-yl)propan-2-ol
VI	1-(4-(2-hydroxy-3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propoxy)naphthalen-1-yl)-3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propan-2-ol

6. 製剤の各種条件下における安定性

1. 長期保存試験、加速試験、過酷試験

	試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果			
25・50mg	長期保存試験	室温、室内散光下	36 ヶ月	PTP 包装	変化なし。			
	加速試験	40℃, 75%RH、暗所	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし。			
25mg	苛酷試験	温度	65℃, 暗所	3 ヶ月	褐色ガラス瓶	2 ヶ月からわずかに着色を認め、3 ヶ月で淡褐色を呈した。		
		湿度	25℃	75%RH	暗所	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし。
				84%RH		30 日	非包装	吸湿による光沢の消失、崩壊時間・溶出率の遅延を認めた。
				94%RH		10 日	非包装	
光	25℃, 白色蛍光灯下 (6,000 lx)	300 万 lx・hr	PTP 包装	100 万 lx・hr からわずかに着色を認め、300 万 lx・hr で淡褐色を呈した。				

		試験項目	保存条件	保存期間	包装形態	結果
75mg		長期保存試験	25°C, 60%RH、暗所	36 ヶ月	PTP 包装+紙箱	変化なし。
		加速試験	40°C, 75%RH、暗所	6 ヶ月	PTP 包装 ポリエチレンボトル	変化なし。
	苛酷試験	温度	60°C, 暗所	1 ヶ月	ガラスシャーレ (気密)	変化なし。
		湿度	25°C, 84%RH、暗所	1 ヶ月	ガラスシャーレ (開放)	乾燥減量のわずかな増加を認めた。
		光	D ₆₅ ランプ下 (3,000 lx)	120 万 lx・hr	ガラスシャーレ (開放)	変化なし。
		試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
OD錠 25mg		長期保存試験	25°C, 60%RH、暗所	36 ヶ月	PTP 包装/紙箱 (気密)	変化なし。
		加速試験	40°C, 75%RH、暗所	7 ヶ月	PTP 包装/紙箱 (気密)	変化なし。
		試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
OD錠 50mg		長期保存試験	25°C, 60%RH、暗所	36 ヶ月	PTP 包装/紙箱 (気密)	変化なし。
		加速試験	40°C, 75%RH、暗所	6 ヶ月	PTP 包装/紙箱 (気密)	変化なし。
	苛酷試験	温度	60°C, 暗所	3 ヶ月	無色ガラス瓶 (気密)	変化なし。
		湿度	25°C, 85%RH、暗所	1 ヶ月	無色ガラス瓶 (開放)	変化なし。
		光	25°C, D ₆₅ ランプ下 (3,500 lx)	120 万 lx・hr	ガラスシャーレ (開放) PTP 包装 (気密) PTP 包装/紙箱 (気密)	60 万 lx・hr 保存では変化なし。開放状態及び PTP 包装では、120 万 lx・hr 保存において、わずかな淡褐色化と定量限界以下の微少な分解物が認められた。その他は変化なし。
		試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
OD錠 75mg		長期保存試験	25°C, 60%RH、暗所	36 ヶ月	PTP 包装/紙箱 (気密)	変化なし。
		加速試験	40°C, 75%RH、暗所	6 ヶ月	PTP 包装/紙箱 (気密)	変化なし。
	苛酷試験	温度	60°C, 暗所	3 ヶ月	無色ガラス瓶 (気密)	変化なし。
		湿度	25°C, 84%RH、暗所	1 ヶ月	無色ガラス瓶 (開放)	変化なし。
		光	25°C, D ₆₅ ランプ下 (3,500 lx)	120 万 lx・hr	ガラスシャーレ (開放) PTP 包装/紙箱 (気密)	60 万 lx・hr 保存では変化なし。開放状態では、120 万 lx・hr 保存において、わずかな淡褐色の着色が認められた。その他は変化なし。

2. 無包装状態での安定性

試験項目：性状、含量、溶出試験（30分値）、硬度、崩壊試験

フリバス錠

保存条件	保存期間	結果		
		25mg	50mg	75mg
温度 40℃ (遮光、気密)	3ヵ月	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし
湿度 30℃/75%RH (遮光、開放)	6ヵ月	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし
光 D ₆₅ ランプ下 5,000 lx (気密)	60万 lx・hr	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし
	120万 lx・hr	性状：微褐色 他は変化なし	性状：微褐色 他は変化なし	全ての項目 変化なし

フリバス OD 錠

保存条件	保存期間	結果		
		OD錠 25mg	OD錠 50mg	OD錠 75mg
温度 40℃ (遮光、気密)	6ヵ月	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし
湿度 30℃/75%RH (遮光、開放)	6ヵ月	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし
光 D ₆₅ ランプ下 1,000 lx (気密)	60万 lx・hr	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし	全ての項目 変化なし
	120万 lx・hr	性状：わずかに淡褐色 他は変化なし	性状：わずかに淡褐色 他は変化なし	性状：わずかに淡褐色 他は変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし。

9. 溶出性

フリバス錠 25・50・75mg

日局「ナフトピジル錠」の溶出性による。

フリバス OD 錠 25・50・75mg

日局「ナフトピジル口腔内崩壊錠」の溶出性による。

<参考>

フリバス OD錠 25mg とフリバス OD錠 50mg、及びフリバス OD錠 50mg とフリバス OD錠 75mg の溶出試験を、日局溶出試験法第 2 法（パドル法）により行った。その結果、同等性が認められた。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

フリバス錠 25mg : 1錠中日局ナフトピジル 25 mg 含有
PTP100錠 (10錠×10)、PTP140錠 (14錠×10)、
PTP500錠 (10錠×50)、PTP1,000錠 (10錠×100)、バラ 500錠

フリバス錠 50mg : 1錠中日局ナフトピジル 50 mg 含有
PTP100錠 (10錠×10)、PTP140錠 (14錠×10)、
PTP500錠 (10錠×50)、バラ 500錠

フリバス錠 75mg : 1錠中日局ナフトピジル 75 mg 含有
PTP100錠 (10錠×10)、PTP140錠 (14錠×10)、
PTP500錠 (10錠×50)、バラ 500錠

フリバス OD錠 25mg : 1錠中日局ナフトピジル 25 mg 含有
PTP100錠 (10錠×10)、PTP140錠 (14錠×10)、PTP500錠 (10錠×50)

フリバス OD錠 50mg : 1錠中日局ナフトピジル 50 mg 含有
PTP100錠 (10錠×10)、PTP140錠 (14錠×10)、PTP500錠 (10錠×50)

フリバス OD錠 75mg : 1錠中日局ナフトピジル 75 mg 含有
PTP100錠 (10錠×10)、PTP140錠 (14錠×10)、PTP500錠 (10錠×50)

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

- ・ PTP 包装 : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
- ・ バラ包装 : ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

該当資料なし。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

本剤によ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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはナフトピジルとして1日1回25 mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔をおいて50～75 mgに漸増し、1日1回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は75 mgまでとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(3)用量反応探索試験」「V.5.(4)検証的試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

5. 臨床成績

普通錠

(1) 臨床データパッケージ

該当しない。

(2) 臨床薬理試験¹⁾

健康成人10例に12.5、25、50^{注)}及び100 mg^{注)}を空腹時^{注)}単回投与し、自他覚症状、理学的検査、血圧・脈拍数、心電図及び臨床検査所見を検討した結果、12.5、25、50 mgの安全性及び忍容性は良好と考えられた。しかし、100 mg^{注)}投与した症例では、5例中4例に何らかの自他覚症状(頭重感、眠気、立ちくらみ、頭痛、気分不良、冷汗、顔面蒼白)が認められた。

健康成人5例に1回50 mg^{注)}を1日2回^{注)}空腹時^{注)}6日間反復投与した試験では、安全性及び忍容性は良好と考えられた。

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはナフトピジルとして1日1回25 mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔をおいて50～75 mgに漸増し、1日1回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は75 mgまでとする。」である。

(3) 用量反応探索試験²⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 133 例を対象に、本剤 25 mg を 2 週間、その後さらに 50 mg を 2 週間 1 日 1 回朝食後投与した。効果不十分な場合には 75 mg に増量し 2 週間 1 日 1 回食後投与した。その結果、本剤は用量の増加に従い自覚症状及び他覚所見が改善し、最終全般改善度において良好な成績が得られ、かつ、安全性にも問題がないと考えられたことから、初期用量は 1 日 1 回 25 mg、最高用量は 75 mg と判断された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験³⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 333 例を対象に、本剤を 25 mg/日 5 週間 (25 mg/日群)、または 25 mg/日 1 週間 + 50 mg/日 4 週間 (50 mg/日群)、または 25 mg/日 1 週間 + 75 mg/日 4 週間 (75 mg/日群)、1 日 1 回朝食後投与し、プラセボを対照に計 5 週間の二重盲検比較試験を実施した。その結果、自覚症状は、25 mg/日群、50 mg/日群、75 mg/日群でプラセボ群に対して有意な改善が認められた。他覚所見として最大・平均尿流率及び最終全般改善度において用量の増加に伴い改善がみられ、プラセボ群に対して 50 mg/日群、75 mg/日群で有意差が認められた。また、安全性には問題がなかった。

② 比較試験⁴⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 227 例を対象とし、本剤 25 mg を 2 週間、50 mg を 2 週間、75 mg を 2 週間 1 日 1 回朝食後投与し、対照薬としてプラゾシン塩酸塩を 1.5 mg/日 2 週間、3 mg/日 4 週間を 1 日 3 回食後投与して、計 6 週間の二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

2) 安全性試験⁵⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害 30 例を対象に、25 mg/日 2 週間 1 日 1 回朝食後投与し、効果が認められない場合は 50 mg/日、75 mg/日に適宜増量して 3 ヶ月以上投与 (平均 9.4 ヶ月) したところ、効果は安定しており安全性にも問題がなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容⁶⁾

フリバス錠 25mg、50mg

平成 11 年 3 月から平成 14 年 3 月までの 3 年間、使用実態下での安全性・有効性の情報を把握することを目的として使用成績調査が実施された。調査症例数は 15,259 例 (安全性解析対象: 14,381 例、有効性解析対象: 14,060 例) で有効性解析対象例の改善率は 44.6% (6,277/14,060 例) であった。副作用発現症例率は 2.77% (398/14,381 例) で承認時までの調査と同様の有効率と副作用の発現頻度が確認され、フリバス錠の安全性及び有効性が確認された。

使用成績調査に引き続き、前立腺肥大症に伴う排尿障害を訴える患者で使用成績調査終了後も継続使用した症例の内、フリバスを3ヵ月以上投与した患者を対象に長期使用に関する特別調査が1999年3月から2003年3月まで行われた。6,542例の症例が収集され、安全性解析対象例は6,357例、有効性解析対象例は6,291例であった。長期使用時の副作用発現頻度は1.70%（108/6,357例）であり、全般改善度は改善56.1%であった。副作用発現時期は1年以下では1.46%（93/6,352例）、1～2年では0.28%（13/4,566例）、2～3年では0.16%（1/635例）、3～4年では0%（0/126例）と使用年数による差は見られなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない。

(7) その他

二重盲検比較試験を含む臨床試験における496例の成績は以下のとおりである^{2-5,7-9)}。

試験方法	改善率（「改善」以上）
一般臨床試験	58.5%（234/400）
二重盲検比較試験	71.9%（69/96）

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

タムスロシン塩酸塩
プラゾシン塩酸塩
テラゾシン塩酸塩水和物
ウラピジル
シロドシン など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：前立腺及び尿道の平滑筋

作用機序：前立腺・尿道の α_1 受容体を選択的に遮断し、前立腺・尿道の平滑筋収縮を抑制することにより尿道内圧を低下させ、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 前立腺・尿道に対する選択性¹⁰⁾

麻酔雄イヌにおいて、 α_1 受容体作動薬による血圧上昇に対する抑制よりも、尿道内圧上昇を選択的に抑制した。(in vivo)

2. 交感神経系の α_1 受容体に対する親和性¹¹⁾

ヒト前立腺膜標本を用いた受容体結合実験で、 α_1 受容体への親和性を示した。(in vitro)

3. 前立腺、尿道及び膀胱三角部に対する作用^{7, 12)}

α_1 受容体作動薬によるウサギ摘出前立腺、尿道及び膀胱三角部及びヒト摘出前立腺の平滑筋収縮を抑制した。(in vitro)

4. 尿道内圧に対する作用^{12, 13)}

無麻酔雄ウサギにおいて、尿道内圧を用量依存的に低下させた。麻酔雄イヌにおいては、下腹神経の電気刺激による尿道内圧の上昇を用量依存的に抑制した。(in vivo)

5. 排尿障害改善作用⁸⁾

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対する臨床薬理試験において、最大尿道閉鎖圧及び最小尿道抵抗が有意に低下し、最大尿流率及び平均尿流率が有意に増加した。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

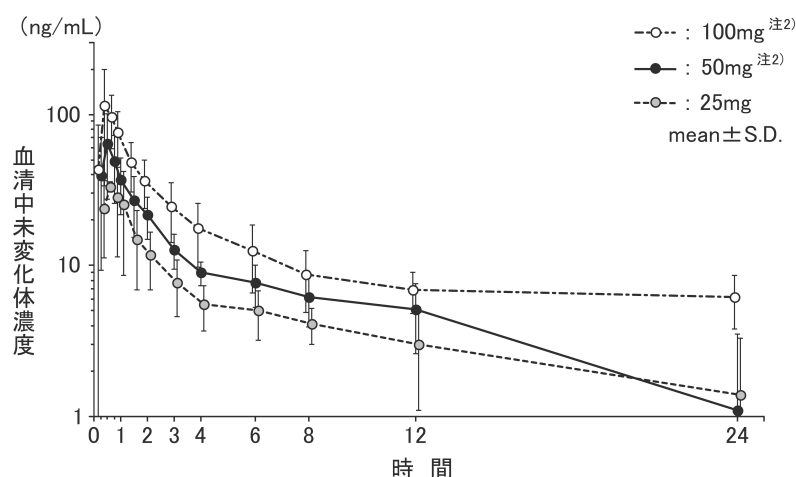
該当資料なし。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 空腹時単回投与（健康成人）¹⁾

健康成人にナフトピジル 25、50 及び 100 mg^{注2)}を空腹時単回経口投与したとき、吸収は速やかで、約 30 分で最高血清中濃度（Cmax）に達した後、2 相性に消失した。消失半減期（ $T_{1/2\beta}$ ）は 10.3～20.1 時間で持続的な推移を示した^{注1)}。

血清中未変化体濃度の推移（健康成人、n=5）



投与量 (mg)	用法	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2\beta}$ ¹⁾ (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Cl _t (L/hr)
25	空腹時	0.45 ± 0.21	39.3 ± 10.3	15.2 ± 4.7	181.1 ± 71.8	158.6 ± 66.6
50 ^{注2)}	空腹時	0.75 ± 0.71	70.1 ± 32.9	10.3 ± 4.1	235.8 ± 75.3	227.9 ± 65.0
100 ^{注2)}	空腹時	0.65 ± 0.22	134.8 ± 55.8	20.1 ± 13.7	522.8 ± 180.4	212.8 ± 79.0

1) 24 時間までの測定値に基づき算出

(n=5、Mean±S.D.)

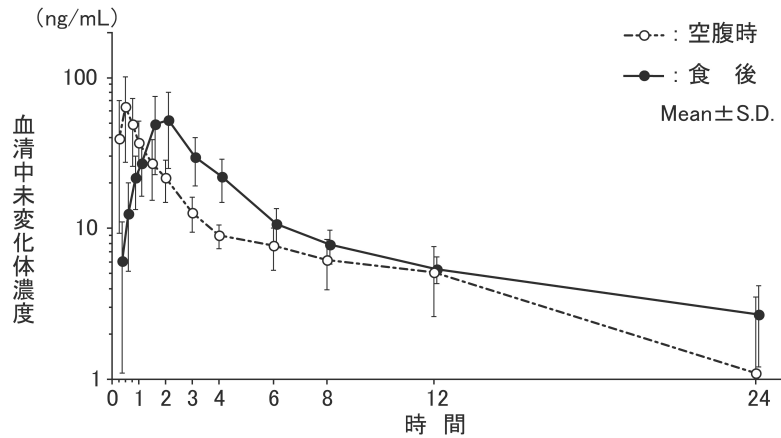
2. 食事の影響（健康成人）¹⁾

健康成人にナフトピジル 50 mg^{注2)}を空腹時及び食後に単回経口投与したときの Tmax はそれぞれ 0.75 時間及び 2.20 時間であり、食後投与で遅延する傾向を示した。血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は食後投与でわずかに増大したが、Cmax 及び $T_{1/2\beta}$ には変化がなく、ナフトピジルの吸収に及ぼす食事の影響は少なかった^{注1)}。

注 1) ナフトピジル錠（普通錠）のデータ

注 2) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはナフトピジルとして 1 日 1 回 25 mg より投与を始め、効果が不十分な場合は 1～2 週間の間隔をおいて 50～75 mg に漸増し、1 日 1 回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 75 mg までとする。」である。

空腹時及び食後の血清中未変化体濃度の推移（健康成人、n=5）



投与量 (mg)	用法	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2β} ¹⁾ (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Cl _t (L/hr)
50 ^{注2)}	空腹時	0.75±0.71	70.1±32.9	10.3±4.1	235.8±75.3	227.9±65.0
50 ^{注2)}	食後	2.20±1.04	58.6±24.2	13.2±5.4	311.6±54.3*	164.2±26.9

1) 24 時間までの測定値に基づき算出

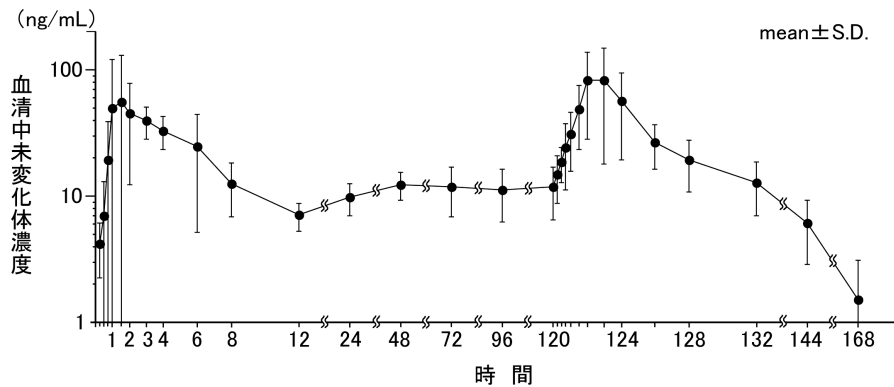
(n=5、Mean±S.D.)

* : 50 mg 空腹時単回経口投与の値に対して有意差あり (p < 0.05)

3. 食後反復投与（健康成人）¹⁾

健康成人にナフトピジル 1 回 50 mg^{注2)}を 1 日 2 回^{注2)}、6 日間（合計 11 回）食後反復経口投与したとき、投与 12 時間後の血清中濃度は 4 回目投与以降定常状態に達した^{注1)}。

反復投与時の血清中未変化体濃度の推移（健康成人、n=5）



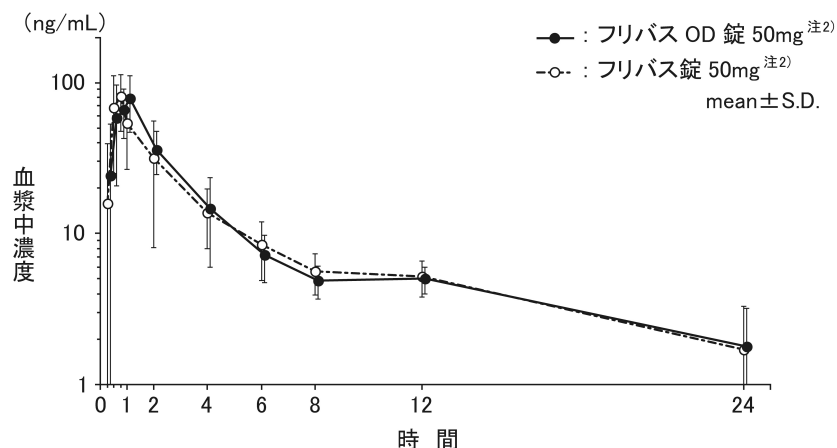
注 1) ナフトピジル錠（普通錠）のデータ

注 2) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはナフトピジルとして 1 日 1 回 25 mg より投与を始め、効果が不十分な場合は 1~2 週間の間隔をおいて 50~75 mg に漸増し、1 日 1 回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 75 mg までとする。」である。

4. フリバス OD 錠の生物学的同等性¹⁴⁾

健康成人にフリバス OD 錠（口腔内崩壊錠：以下 OD 錠）50 mg^{注2)}（水なし又は水で服用）と普通錠（図ではフリバス錠）50 mg^{注2)}（水で服用）を空腹時に単回経口投与したとき、薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。OD 錠 50 mg と普通錠 50 mg は生物学的に同等であることが確認された。

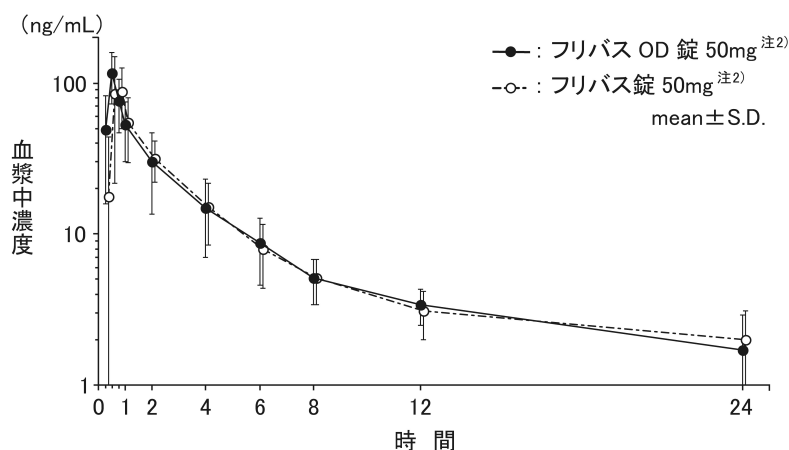
フリバス OD 錠 50mg^{注2)}（水なしで服用）とフリバス錠 50mg^{注2)}（水で服用）の平均血漿中濃度の推移（健康成人、n=19）



薬剤名 (用法)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
フリバス OD 錠 50mg ^{注2)} (水なしで服用)	0.8±0.4	100.0±23.5	11.2±6.8	255.2±41.7	289.1±55.8
フリバス錠 50mg ^{注2)} (水で服用)	0.7±0.3	105.5±19.1	9.6±7.5	241.7±57.5	273.3±88.1

(n=19、Mean±S.D.)

フリバス OD 錠 50mg^{注2)}（水で服用）とフリバス錠 50mg^{注2)}（水で服用）の平均血漿中濃度の推移（健康成人、n=19）



薬剤名 (用法)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
フリバス OD 錠 50mg ^{注2)} (水で服用)	0.5±0.1	120.5±39.2	10.5±7.0	243.5±67.7	271.7±76.6
フリバス錠 50mg ^{注2)} (水で服用)	0.6±0.2	124.3±40.2	10.6±7.2	233.0±56.8	263.4±62.7

(n=19、Mean±S.D.)

(2群×2期のクロスオーバー法による比較試験)

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

VII.1.(2)「2.食事の影響（健康成人）」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法¹⁾

Tmax および Cmax は実測値を、消失相の $T_{1/2\beta}$ は消失相の実測値に基づき最小自乗法により傾き K を算出し、 $T_{1/2\beta} = 0.693/K$ の式から求めた。AUC_{0-∞} は台形法により算出した。

(2) 吸収速度定数¹⁵⁾

0.79hr⁻¹（健康成人に食後 50 mg^{注2)}単回経口投与, n=5)^{注1)}

(3) 消失速度定数¹⁵⁾

0.32hr⁻¹（健康成人に 50 mg^{注2)}食後単回経口投与, n=5)^{注1)}

(4) クリアランス¹⁾

158.6L/hr（健康成人に 25 mg 空腹時単回経口投与, n=5)^{注1)}

227.9L/hr（健康成人に 50 mg^{注2)}空腹時単回経口投与, n=5)^{注1)}

(5) 分布容積¹⁵⁾

Vd/F=423.3L（健康成人に 50 mg^{注2)}食後単回投与, n=5)^{注1)}

(6) その他

該当しない。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし。

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし。

注 1) ナフトピジル錠（普通錠）のデータ

注 2) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはナフトピジルとして 1 日 1 回 25 mg より投与を始め、効果が不十分な場合は 1～2 週間の間隔をおいて 50～75 mg に漸増し、1 日 1 回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 75 mg までとする。」である。

4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ¹⁶⁾

外国人健康成人で約 18%。

(50 mg^{注2)}空腹時単回経口投与 7 例と 50 mg^{注2)}空腹時単回静脈内^{注2)}投与 9 例)^{注1)}

2) 吸収

雄性ラットにおいて、本薬は小腸全体で吸収され、吸収率は約 70%であった^{17,18)}。また、腸肝循環が認められた¹⁷⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当しない。

(3) 乳汁への移行性

該当しない。

(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

雄性ラットにおいて、¹⁴C-ナフトピジルを 1 mg/kg 絶食下経口投与後、肝、腎、副腎、肺、顎下腺、脾及びハーダー腺に高い放射能濃度が認められた。組織からの消失は副腎を除いて速やかであった¹⁷⁾。¹⁴C-ナフトピジルの前立腺への移行は良好であり、血漿中濃度と比較し持続的に推移した¹⁹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率²⁰⁾

健康成人 6 例にナフトピジル 100 mg^{注2)}を空腹時単回経口投与したときの血清蛋白結合率は 98.5%であった^{注1)}。

注 1) ナフトピジル錠（普通錠）のデータ

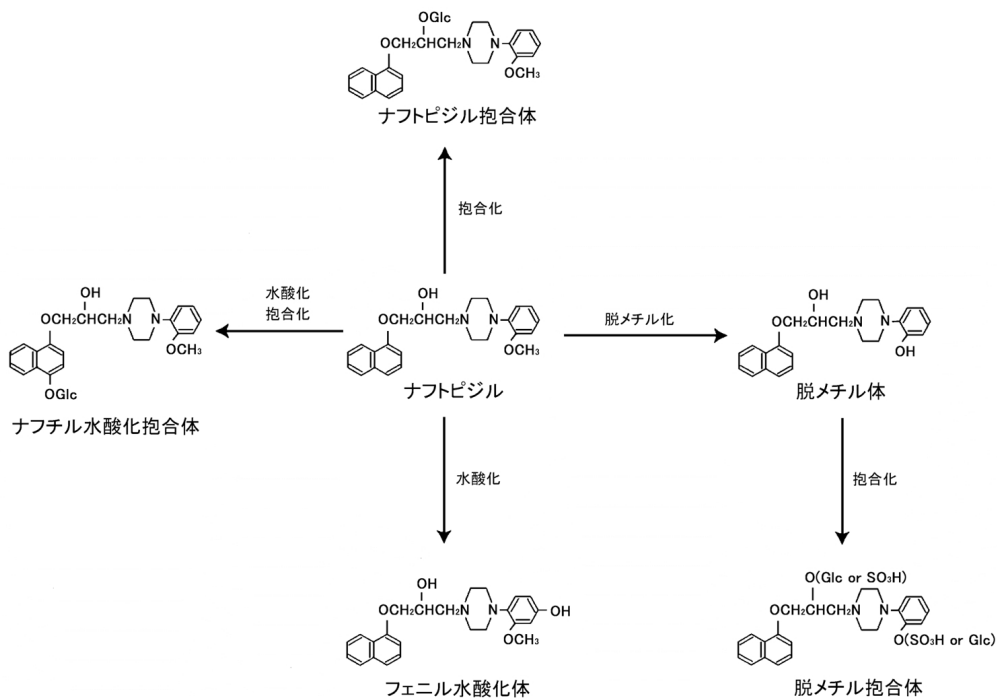
注 2) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはナフトピジルとして 1 日 1 回 25 mg より投与を始め、効果が不十分な場合は 1～2 週間の間隔において 50～75 mg に漸増し、1 日 1 回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 75 mg までとする。」である。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁰⁾

健康成人にナフトピジル 100 mg^{注2)}を空腹時単回経口投与し、血清及び尿中に検出された代謝物の推定構造から、ナフトピジルの主要代謝反応は未変化体のグルクロン酸抱合及びメトキシフェニル基の水酸化であった。推定される代謝経路を次に示す^{注1)}。

ヒトにおけるナフトピジルの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率²¹⁾

ナフトピジルは主に CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝されるが、CYP2A6、CYP2C19 及び CYP2D6 も代謝に関与する可能性が示唆された。代謝物生成に関与するヒト P450 分子種はどれも複数であり、フェニル水酸化体の生成は主に CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2D6 の関与が比較的大きく、脱メチル体の生成には主に CYP2C9 が、ナフトピジル水酸化体の生成には主に CYP3A4 が関わっていると考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

注1) ナフトピジル錠 (普通錠) のデータ

注2) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはナフトピジルとして1日1回 25 mg より投与を始め、効果が不十分な場合は1~2週間の間隔をおいて50~75 mg に漸増し、1日1回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は75 mg までとする。」である。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率²²⁾

ナフトピジルの代謝物であるナフチル水酸化体及びフェニル水酸化体は、それぞれウサギ摘出血管でのノルアドレナリン収縮抑制作用においてナフトピジルと同等及び約 1/24 の α_1 受容体遮断作用を示した。

7. 排泄

1) 排泄部位¹⁷⁾ 及び経路

雄性ラットに¹⁴C-ナフトピジルを 1 mg/kg 絶食下経口投与すると、投与後 24 時間までに尿中に 9.2%、糞中に 77.9%が排泄された。

雄性イヌにおいても排泄はラットと同様であった。

また、胆管カニューレーションを施行した雄性ラットに¹⁴C-ナフトピジル 1 mg/kg を絶食下で投与すると、投与後 48 時間までに投与量の 71.4%が胆汁中に排出された。

以上のことから、主排泄は胆汁からで、尿からの排泄は少なかった。

2) 排泄率¹⁾

健康成人 15 例にナフトピジル 25、50 及び 100 mg^{注2)}を空腹時単回経口投与、50 mg^{注2)}を食後単回経口投与すると、投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率はいずれも投与量の 0.01%以下であった。

健康成人 5 例にナフトピジル 1 回 50 mg^{注2)}を 1 日 2 回^{注2)}、6 日間 (計 11 回) 食後反復経口投与すると、初回投与後 12 時間までと 11 回投与後 12 時間までの尿中未変化体排泄率はいずれも 0.01%以下であった^{注1)}。

3) 排泄速度

(VII.7.「2)排泄率」の項参照。)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

1) 腹膜透析

該当資料なし。

2) 血液透析

該当資料なし。

(VII.10.「1)慢性腎不全血液透析患者における薬物動態」の項参照。)

3) 直接血液灌流

該当資料なし。

注 1) ナフトピジル錠 (普通錠) のデータ

注 2) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはナフトピジルとして 1 日 1 回 25 mg より投与を始め、効果が不十分な場合は 1~2 週間の間隔において 50~75 mg に漸増し、1 日 1 回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 75 mg までとする。」である。

10. 特定の背景を有する患者

1) 慢性腎不全血液透析患者における薬物動態²³⁾

<参考>

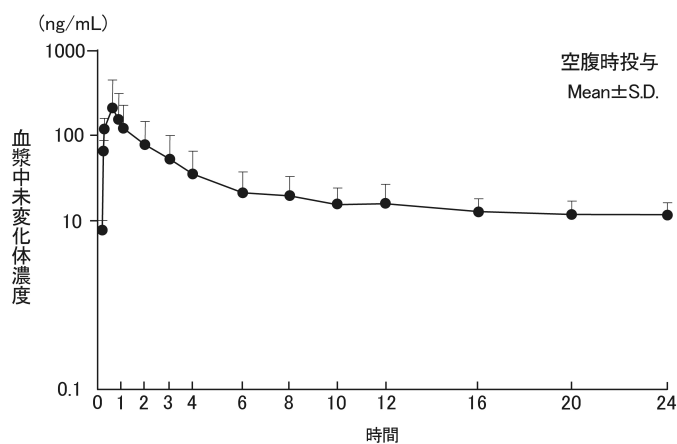
慢性腎不全血液透析施行中の前立腺肥大症に伴う下部尿路症状患者 2 例に対し、本剤、25 mg および 50 mg^{注2)}を経口投与したとき、Tmax はともに投与 3 時間後であり、Cmax はそれぞれ 92.4ng/mL、107.0ng/mL と腎機能正常患者とほぼ同様であった^{注1)}。

2) 肝機能障害患者における薬物動態²⁴⁾

<参考：海外データ>

肝機能障害患者 10 例と健康成人 12 例に、ナフトピジル 50 mg^{注2)}を空腹時経口投与したとき、血漿中未変化体の Tmax には差が認められなかったが、Cmax は肝機能障害患者においては健康成人の約 2.1 倍、AUC_{0-∞}は約 4.2 倍に増大した^{注1)}。

肝機能障害患者での血漿中未変化体濃度の推移 (外国人、n=10)



投与対象	例数	投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
肝機能障害患者 (外国人)	10	50 ^{注2)}	0.56±0.17	177.19±205.02	20.31±24.65	814.04±591.50
健康成人 (外国人)	12	50 ^{注2)}	0.65±0.17	86.33±59.86	5.38±3.17	192.70±100.12

(Mean±S.D.)

11. その他

該当しない。

注1) ナフトピジル錠 (普通錠) のデータ

注2) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはナフトピジルとして1日1回25 mg より投与を始め、効果が不十分な場合は1~2週間の間隔をおいて50~75 mg に漸増し、1日1回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は75 mg までとする。」である。

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

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

<解説>

過敏症を起す可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 起立性低血圧があらわれることがあるので、体位変換による血圧変化に注意すること。
- 8.2 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めまい、立ちくらみ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場合には注意させること。
- 8.3 本剤投与開始時に降圧剤投与の有無について問診を行い、降圧剤が投与されている場合には血圧変化に注意し、血圧低下がみられたときには、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。[10.2 参照]

<解説>

- 8.1 ,8.2 α_1 受容体遮断剤では、副作用として起立性低血圧があらわれることが知られており、本剤においても立ちくらみが 93 例/22,013 例（0.42%）発現している。
- 8.3 本剤の α_1 受容体遮断作用に基づく降圧作用のため、降圧剤との併用で、降圧作用が増強するおそれがある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心疾患のある患者

使用経験がない。

9.1.2 重篤な脳血管障害のある患者

使用経験がない。

<解説>

9.1.1 重篤な心疾患の合併症例において臨床実施例がない。

9.1.2 重篤な脳血管障害の合併症例において臨床実施例がない。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

健康人に比し、最高血漿中濃度が約 2 倍、血漿中濃度曲線下面積が約 4 倍に増加したとの報告がある。

<解説>

外国での肝機能障害患者及び健康成人における薬物動態を比較して差が認められた²⁴⁾。(VII.10.「2)肝機能障害患者における薬物動態」の項参照。)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

設定されていない。

(6) 授乳婦

設定されていない。

(7) 小児等

設定されていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量（例えば 12.5 mg/日等）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。本剤は、主として肝臓から排泄されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。

<解説>

75歳以上の高齢者での副作用発現率は、7.50%（6例/80例）で、75歳未満での3.95%（21例/531例）に比べて高い傾向を示したが、有意差はみられなかった（承認時）。一般に、高齢者では反射機能も全般的に低下するため、圧反射機能の低下によって起立性低血圧が発生しやすい可能性がある。

ナフトピジル錠（普通錠）の臨床試験では、75歳以上の高齢者80例に使用されているが、2例にめまい、2例に浮腫、1例に低血圧、1例に悪寒、また、1例に好酸球の増多、1例にAST（GOT）、ALT（GPT）の上昇、1例にAl-Pの上昇、1例に尿酸の上昇、1例に血清カリウムの上昇が認められている。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	機序・危険因子	臨床症状・措置方法
利尿剤 降圧剤 [8.3 参照]	降圧作用が増強するおそれがあるので、減量するなど注意すること。	本剤及び併用薬の降圧作用が互いに協力的に作用する。
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おそれがある。	これらは血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。

<解説>

○利尿剤や降圧剤との相互作用について

本剤には α_1 受容体遮断作用に基づく降圧作用があるため、利尿剤や降圧剤を併用すると降圧作用が増強するおそれがある。

○ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤との相互作用について

シルденаフィルクエン酸塩やバルデナフィル塩酸塩水和物等のホスホジエステラーゼ5阻害剤は、血管拡張作用による降圧作用を有しており、 α 遮断剤である本剤との併用により、めまい、立ちくらみ等を伴う血圧低下があらわれるおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.2 失神、意識喪失（頻度不明）

血圧低下に伴う一過性の意識喪失等があらわれることがある。

<解説>

11.1.1 肝機能障害、黄疸について

発現機序は不明。

本剤投与中は観察を十分に行い、全身倦怠感、食欲不振等の症状及び肝機能障害や黄疸があらわれた場合には、投与を中止し、症状に応じて肝庇護剤投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 失神、意識喪失について

本剤の α_1 受容体遮断作用に基づく降圧作用あるいは起立性低血圧に伴い、一過性の意識喪失等があらわれると考えられる。

投与に際して、失神、意識喪失等の異常がみられた場合には、投与を中止し、安静、足高仰臥位をとらせ、回復が十分でない場合には、必要に応じて血漿増量剤、昇圧剤などの投与を行うなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	そう痒感、蕁麻疹	多形紅斑
精神神経系	めまい・ふらつき、頭痛・頭重	倦怠感、眠気、耳鳴、しびれ感、振戦、味覚異常	頭がボーッとする
循環器	立ちくらみ、低血圧	動悸、ほてり、不整脈（期外収縮、心房細動等）	頻脈
消化器	胃部不快感、下痢	便秘、口渇、嘔気、嘔吐、膨満感、腹痛	
肝臓	AST、ALT の上昇	LDH、Al-P の上昇	
血液			血小板数減少
眼		霧視	術中虹彩緊張低下症候群 (IFIS)、色視症
その他		浮腫、尿失禁、悪寒、眼瞼浮腫、肩こり、鼻閉、勃起障害	女性化乳房、胸痛

注) 発現頻度は使用成績調査を含む

<解説>

<発生原因と処置方法等>

過敏症

○発疹、そう痒感、蕁麻疹、多形紅斑

本剤の過敏反応により発現することがある。発現した場合には、投与を中止する等適切な処置を行う。

精神神経系

○めまい・ふらつき、耳鳴、倦怠感、眠気

本剤の α_1 受容体遮断作用に基づく降圧作用あるいは起立性低血圧により発現することが考えられる。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

○頭痛・頭重

本剤の α_1 受容体遮断作用による血管拡張により発現することが考えられる。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

○振戦、しびれ感

発現機序は不明。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

○味覚異常

発現機序は不明。程度に応じて本剤の減量、中止、治療薬（亜鉛剤等）の投与などを行う。

○頭がボーッとする

発現機序は不明。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

循環器

○立ちくらみ、低血圧

本剤の α_1 受容体遮断作用に基づく降圧作用あるいは起立性低血圧により発現することが考えられる。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

○動悸、頻脈

本剤の α_1 受容体遮断作用に基づく降圧作用による圧受容体反射の結果、心拍数や心拍出量が軽度増加することにより発現することが考えられる。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

○不整脈（期外収縮、心房細動等）

発現機序は不明。発現した場合には、投与の中止、治療薬（ジギタリス強心配糖体等）の投与などを行う。

○ほてり

本剤の α_1 受容体遮断作用による血管拡張により発現することが考えられる。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

消化器

○胃部不快感、下痢、便秘、口渇、嘔気、嘔吐、膨満感、腹痛

発現機序は不明。程度に応じて本剤の減量又は中止、治療薬（便秘に対して下剤、胃部不快感、腹痛、嘔気等に対して胃腸薬など）の投与などを行う。

肝臓

○AST、ALT、LDH、Al-Pの上昇

発現機序は不明。（Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照。）

血液

○ 血小板数減少

発現機序は不明。発現した場合には、投与の中止などを行う。必要に応じて、血小板輸血、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

眼

○ 霧視、色視症

発現機序は不明。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

○ 術中虹彩緊張低下症候群（IFIS : Intraoperative Floppy Iris Syndrome）

発現機序は不明。瞳孔散大筋に α_1 遮断薬が作用することにより IFIS が発現する可能性がある。

その他

○ 浮腫、眼瞼浮腫

本剤の α_1 受容体遮断作用による血管拡張により血管透過性が亢進し、体液が貯留することにより発現することが考えられる。程度に応じて本剤の減量又は中止、治療薬（利尿薬等）の投与などを行う。

○ 悪寒、肩こり、女性化乳房、胸痛、勃起障害

発現機序は不明。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

○ 尿失禁

本剤の α_1 受容体遮断作用による尿道弛緩により発現することが考えられる。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

○ 鼻閉

本剤の α_1 受容体遮断作用に基づく鼻粘膜血管の拡張により鼻粘膜が肥厚し、鼻閉が発現することが考えられる。程度に応じて本剤の減量、中止などを行う。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成16年12月24日迄)*	合計
調査症例数①	611	21,402	22,013
副作用発現症例数②	27	694	721
副作用発現件数③	28	835	863
副作用発現症例率 (②/①×100)	4.42%	3.24%	3.28%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成16年12月24日迄)*	合計
感染症および寄生虫症		1 (0.005)	1 (0.005)
胃腸炎		1 (0.005)	1 (0.005)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		3 (0.01)	3 (0.01)
前立腺癌		3 (0.01)	3 (0.01)
血液およびリンパ系障害		3 (0.01)	3 (0.01)
貧血		3 (0.01)	3 (0.01)
免疫系障害		1 (0.005)	1 (0.005)
過敏症		1 (0.005)	1 (0.005)
代謝および栄養障害		8 (0.04)	8 (0.04)
食欲不振		2 (0.01)	2 (0.01)
食欲減退		1 (0.005)	1 (0.005)
糖尿病		2 (0.01)	2 (0.01)
高尿酸血症		2 (0.01)	2 (0.01)
低クロール血症		1 (0.005)	1 (0.005)
低ナトリウム血症		1 (0.005)	1 (0.005)
精神障害		1 (0.005)	1 (0.005)
無感情		1 (0.005)	1 (0.005)
神経系障害	12 (1.96)	321 (1.50)	333 (1.51)
浮動性めまい	7 (1.15)	202 (0.94)	209 (0.95)
体位性めまい	3 (0.49)	90 (0.42)	93 (0.42)
頭痛	2 (0.33)	24 (0.11)	26 (0.12)
頭部不快感		3 (0.01)	3 (0.01)
傾眠		10 (0.05)	10 (0.05)
鎮静		1 (0.005)	1 (0.005)
振戦		4 (0.02)	4 (0.02)
感覚減退		4 (0.02)	4 (0.02)
一過性脳虚血発作		1 (0.005)	1 (0.005)
脳梗塞		1 (0.005)	1 (0.005)
味覚異常		3 (0.01)	3 (0.01)
眼障害	1 (0.16)	3 (0.01)	4 (0.02)
眼瞼浮腫	1 (0.16)	1 (0.005)	2 (0.01)
眼そう痒症		1 (0.005)	1 (0.005)
霧視		1 (0.005)	1 (0.005)
眼充血		1 (0.005)	1 (0.005)
耳および迷路障害	2 (0.33)	7 (0.03)	9 (0.04)
耳鳴	2 (0.33)	7 (0.03)	9 (0.04)
心臓障害		21 (0.10)	21 (0.10)
動悸		16 (0.07)	16 (0.07)
頻脈		1 (0.005)	1 (0.005)
心房細動		1 (0.005)	1 (0.005)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成16年12月24日迄)*	合計
期外収縮		1 (0.005)	1 (0.005)
うっ血性心不全		1 (0.005)	1 (0.005)
心血管障害		1 (0.005)	1 (0.005)
血管障害	1 (0.16)	48 (0.22)	49 (0.22)
低血圧	1 (0.16)	36 (0.17)	37 (0.17)
起立性低血圧		6 (0.03)	6 (0.03)
高血圧		3 (0.01)	3 (0.01)
潮紅		2 (0.01)	2 (0.01)
ほてり		1 (0.005)	1 (0.005)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		6 (0.03)	6 (0.03)
鼻閉		4 (0.02)	4 (0.02)
鼻出血		1 (0.005)	1 (0.005)
咽頭不快感		1 (0.005)	1 (0.005)
胃腸障害	5 (0.82)	103 (0.48)	108 (0.49)
胃不快感	2 (0.33)	41 (0.19)	43 (0.20)
腹部不快感		2 (0.01)	2 (0.01)
上腹部痛		4 (0.02)	4 (0.02)
腹痛		1 (0.005)	1 (0.005)
下腹部痛		1 (0.005)	1 (0.005)
便秘	2 (0.33)	19 (0.09)	21 (0.10)
イレウス		1 (0.005)	1 (0.005)
腸管閉塞		1 (0.005)	1 (0.005)
腹部膨満		3 (0.01)	3 (0.01)
消化不良		2 (0.01)	2 (0.01)
下痢	1 (0.16)	22 (0.10)	23 (0.10)
軟便		1 (0.005)	1 (0.005)
悪心		8 (0.04)	8 (0.04)
口の感覚鈍麻		1 (0.005)	1 (0.005)
後腹膜線維症		1 (0.005)	1 (0.005)
肝胆道系障害		5 (0.02)	5 (0.02)
肝機能異常		5 (0.02)	5 (0.02)
皮膚および皮下組織障害		53 (0.25)	53 (0.24)
発疹		24 (0.11)	24 (0.11)
薬疹		5 (0.02)	5 (0.02)
湿疹		2 (0.01)	2 (0.01)
中毒性皮膚疹		1 (0.005)	1 (0.005)
多形紅斑		1 (0.005)	1 (0.005)
皮膚炎		1 (0.005)	1 (0.005)
手皮膚炎		1 (0.005)	1 (0.005)
蕁麻疹		5 (0.02)	5 (0.02)
全身性蕁麻疹		1 (0.005)	1 (0.005)
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.005)	1 (0.005)
そう痒症		9 (0.04)	9 (0.04)
全身性そう痒症		1 (0.005)	1 (0.005)
寝汗		2 (0.01)	2 (0.01)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.16)	7 (0.03)	8 (0.04)
筋骨格硬直	1 (0.16)	1 (0.005)	2 (0.01)
四肢痛		3 (0.01)	3 (0.01)
背部痛		1 (0.005)	1 (0.005)
関節痛		1 (0.005)	1 (0.005)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成16年12月24日迄)*	合計
関節リウマチ		1 (0.005)	1 (0.005)
腎および尿路障害		31 (0.14)	31 (0.14)
尿失禁		9 (0.04)	9 (0.04)
切迫性尿失禁		1 (0.005)	1 (0.005)
頻尿		8 (0.04)	8 (0.04)
夜間頻尿		6 (0.03)	6 (0.03)
多尿		1 (0.005)	1 (0.005)
排尿困難		1 (0.005)	1 (0.005)
尿閉		1 (0.005)	1 (0.005)
尿道痛		1 (0.005)	1 (0.005)
腎不全		1 (0.005)	1 (0.005)
腎機能障害		2 (0.01)	2 (0.01)
蛋白尿		1 (0.005)	1 (0.005)
生殖系および乳房障害		5 (0.02)	5 (0.02)
勃起不全		2 (0.01)	2 (0.01)
前立腺炎		2 (0.01)	2 (0.01)
会陰痛		1 (0.005)	1 (0.005)
全身障害および投与局所様態	6 (0.98)	50 (0.23)	56 (0.25)
倦怠感	1 (0.16)	19 (0.09)	20 (0.09)
異常感（気分不良）		1 (0.005)	1 (0.005)
異常感（ぼーっとした）		1 (0.005)	1 (0.005)
不快感		1 (0.005)	1 (0.005)
胸部不快感		3 (0.01)	3 (0.01)
無力症		1 (0.005)	1 (0.005)
口渇	1 (0.16)	15 (0.07)	16 (0.07)
浮腫	2 (0.33)	7 (0.03)	9 (0.04)
末梢性浮腫		1 (0.005)	1 (0.005)
全身性浮腫		1 (0.005)	1 (0.005)
悪寒	2 (0.33)	1 (0.005)	3 (0.01)
熱感		1 (0.005)	1 (0.005)
臨床検査		68 (0.32)	68 (0.31)
血圧低下		1 (0.005)	1 (0.005)
血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加		6 (0.03)	6 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ (ALP) 減少		1 (0.005)	1 (0.005)
血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加		7 (0.03)	7 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 減少		1 (0.005)	1 (0.005)
血中クレアチンホスホキナーゼ (CK) 増加		1 (0.005)	1 (0.005)
白血球数増加		4 (0.02)	4 (0.02)
リンパ球数減少		1 (0.005)	1 (0.005)
血小板数減少		2 (0.01)	2 (0.01)
赤血球数増加		1 (0.005)	1 (0.005)
赤血球数減少		1 (0.005)	1 (0.005)
平均赤血球ヘモグロビン減少		1 (0.005)	1 (0.005)
平均赤血球容積減少		1 (0.005)	1 (0.005)
肝機能検査値異常		1 (0.005)	1 (0.005)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ (AST) 増加		33 (0.15)	33 (0.15)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (平成16年12月24日迄)*	合計
アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加		27 (0.13)	27 (0.12)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加		6 (0.03)	6 (0.03)
血中コリンエステラーゼ減少		4 (0.02)	4 (0.02)
C-反応性蛋白増加		1 (0.005)	1 (0.005)
前立腺特異性抗原増加		1 (0.005)	1 (0.005)
血中トリグリセリド増加		3 (0.01)	3 (0.01)
血中トリグリセリド減少		1 (0.005)	1 (0.005)
血中コレステロール増加		2 (0.01)	2 (0.01)
血中コレステロール減少		1 (0.005)	1 (0.005)
血中ブドウ糖増加		3 (0.01)	3 (0.01)
血中尿酸増加		1 (0.005)	1 (0.005)
総蛋白減少		2 (0.01)	2 (0.01)
血中アルブミン減少		1 (0.005)	1 (0.005)
チモール混濁反応異常		1 (0.005)	1 (0.005)
血中尿素 (BUN) 増加		4 (0.02)	4 (0.02)
血中クレアチニン増加		1 (0.005)	1 (0.005)
残尿量		1 (0.005)	1 (0.005)
血中ナトリウム増加		1 (0.005)	1 (0.005)
血中カリウム増加		1 (0.005)	1 (0.005)
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.005)	1 (0.005)
転倒		1 (0.005)	1 (0.005)

用語：ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version 7.1。但し、一部の用語は略号等を補足した。

*：フリバス錠（普通錠）および共同開発品目のアビシヨット錠の使用成績調査および特別調査の合算である。
[ナフトビジル錠（普通錠）再審査終了時、社内集計]

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

肝機能障害を合併している患者 19 例における副作用発現症例は 1 例（5.26%）であった（承認時）。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

フリバス錠 25・50・75mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

フリバス OD 錠 25・50・75mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

<解説>

14.1.2 フリバス OD 錠 50mg^{注2)}を1錠、空腹時舌の上に乗せ嚥下することなく30秒以内に崩壊させた後、唾液とともに口腔内にて嚥下することなく5分間保持した後、唾液とともに吐き出したときのナフトピジルの回収率及び血漿中ナフトピジル濃度より口腔からの吸収性を評価したところ口腔からの吸収は認められなかった¹⁴⁾。

注2) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはナフトピジルとして1日1回25mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔をおいて50～75mgに漸増し、1日1回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は75mgまでとする。」である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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との報告がある。

15.1.2 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（マウス）において、300 mg/kg/日（臨床最大用量の約 200 倍）を 2 年間経口投与した場合、雌で乳腺腫瘍の発生頻度が対照群に比し有意に増加したとの報告がある。また、マウスに同用量を 77 週間経口投与した結果、血清プロラクチンが対照群に比し上昇したとの報告がある。

<解説>

マウスを用いた 2 年間のがん原性試験において、雌マウスの 300 mg/kg/日群で、乳腺腫瘍の発生頻度（12 例/52 例）が対照群（4 例/52 例）に比し有意に増加した²⁵⁾。しかし、ラットのがん原性試験ではがん原性は認められなかった²⁶⁾。

また、雌マウスを用いた 77 週間経口投与試験では、300 及び 1,000 mg/kg/日群で血清プロラクチンの有意な上昇が認められた²⁷⁾。

In vitro では、プロラクチンはマウス乳癌細胞に対して増殖作用を示したが、ヒト乳癌細胞に対しては増殖作用を示さなかった。一方、本薬はマウス及びヒト乳癌細胞に対して増殖作用を示さなかった²⁸⁾。

以上のことから、マウスのみに認められた乳腺腫瘍の有意な増加は、血清プロラクチンの上昇によるものと推察された。

なお、臨床試験においては血清プロラクチンの上昇は認められなかった^{29, 30)}。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{22, 31)}

試験項目	動物	試験方法	投与経路	試験成績
中枢神経系に対する作用	正常体温に及ぼす影響	マウス	飽食下、直腸温を測定	p.o. 30 mg/kg 以上で体温低下
	自発運動量に及ぼす影響	マウス	フォトセル法	p.o. 100 mg/kg 以上で自発運動量抑制
	ヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響	マウス	ヘキソバルビタールを腹腔内投与	p.o. 100 mg/kg 以上で睡眠時間延長
	協調運動に及ぼす影響	マウス	回転棒法	p.o. 300 mg/kg で協調運動抑制
	脊髄反射に及ぼす影響	ラット	脊髄を電気刺激し、単シナプス及び多シナプス電位を測定	i.v. 1, 3 mg/kg で脊髄反射の軽度抑制
	自発脳波に及ぼす影響	ラット	電極を植え込んだラットを無麻酔、無拘束で測定	p.o. 100 mg/kg 以上で皮質脳波の高振幅徐波化、海馬脳波の脱同期化
呼吸・循環器系に対する作用	血流量、心拍数、心電図に及ぼす影響	イヌ	フェノバルビタールで麻酔後、測定	i.v. 0.01 mg/kg 以上で大腸動脈血流量増加 0.1 mg/kg 以上で降圧作用、総頸動脈血流量、心拍数及び呼吸数の増加 心電図には影響なし
	摘出動・静脈収縮に及ぼす影響	ラット	摘出胸部大動脈及び門脈を栄養液を満たしたマグヌス管中に懸垂	<i>in vitro</i> 摘出胸部大動脈及び門脈のノルアドレナリン収縮抑制作用の pA_2 はそれぞれ 8.33 と 7.55 で、動脈に対し静脈で作用が弱かった。
	起立性低血圧誘発作用	ウサギ	無麻酔ウサギの tilting 時(起立時)の血圧変化を被験薬投与後 5 分～60 分で測定	i.v. 0.1, 1 mg/kg で起立性低血圧誘発作用に影響なし 3 mg/kg で軽微な誘発作用あり

(3) その他の薬理試験²²⁾

試験項目	動物	試験方法	投与経路	試験成績
自律神経系・平滑筋に対する作用	摘出回腸自動運動に及ぼす影響	ウサギ	摘出回腸を Tyrode 液を満たしたマグヌス管中に懸垂	<i>in vitro</i> $3 \times 10^{-5}M$ 以上で摘出回腸自動運動の抑制
	摘出子宮自動運動に及ぼす影響	非妊娠、妊娠前期及び後期ラット	摘出子宮を Tyrode 液を満たしたマグヌス管中に懸垂	<i>in vitro</i> $3 \times 10^{-6} \sim 10^{-5}M$ 以上で子宮自動運動の抑制
	摘出回腸収縮反応に及ぼす影響	モルモット	摘出回腸を Tyrode 液を満たしたマグヌス管中に懸垂	<i>in vitro</i> $10^{-6} \sim 10^{-5}M$ で摘出回腸のヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン及び $BaCl_2$ による収縮反応の抑制
	摘出大動脈収縮反応に及ぼす影響	ウサギ	外膜を除去した胸部大動脈を栄養液を満たしたマグヌス管中に懸垂	<i>in vitro</i> 摘出大動脈標本のノルアドレナリン収縮抑制作用の pA_2 値は 7.86
	瞳孔径に及ぼす影響	マウス	100W の光源から 60cm の距離で測定	p.o. 10～300 mg/kg で作用なし

試験項目		動物	試験方法	投与経路	試験成績
消化器系に 対する作用	小腸輸送能に及ぼす影響	マウス	10%炭末懸濁液を経口投与し、30分後に小腸を摘出	p.o.	10~300 mg/kg で作用なし
	胆汁分泌に及ぼす影響	ラット	ウレタン麻酔後カニューレを挿入し、測定	i.d.	10~300 mg/kg で作用なし
体性末梢神経系 に対する作用	神経・筋接合部に及ぼす影響	ラット	ウレタン麻酔後、坐骨神経を切断し、その末端側断端に電気刺激を加えた。	i.v.	0.1~3 mg/kg で坐骨神経刺激腓腹筋収縮に影響を及ぼさなかった。
その他	血糖値に及ぼす影響	ラット	尾動脈より採血し、測定	p.o.	10~300 mg/kg で作用なし
	血清プロラクチンに及ぼす影響	マウス	77週間反復経口投与し、測定	p.o.	300及び1000 mg/kg/日で血清プロラクチンの有意な増加が認められた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³²⁾

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種	投与経路			
	性別	経口	皮下	腹腔内
ラット	雄	> 7,980	> 5,000	3,053
	雌	6,579	> 5,000	1,299
イヌ	雄	> 5,000	-	-

(2) 反復投与毒性試験

ラットに1日10、40、160 mg/kgを3ヵ月間経口投与した結果、160 mg/kg投与群で流涎、体重増加抑制、白血球数減少などが認められた。また、これらの変化は、1ヵ月の休薬により回復した³³⁾。(無影響量：40 mg/kg/日)

イヌに1日10、40、160、400、800 mg/kgを3ヵ月間経口投与した結果、400 mg/kg以上の投与群で横臥が、800 mg/kg投与群で振戦が認められた^{34,35)}。

なお、予備試験の結果、イヌに1日1,000 mg/kgを2週間投与した例において1/2例に死亡が認められている³⁶⁾。(無影響量：160 mg/kg/日)

ラットに1日5、25、100 mg/kgを12ヵ月間経口投与した結果、100 mg/kg投与群で体重増加抑制、飲水量及び摂餌量の減少、下垂体及び副腎の重量増加などが認められた³⁷⁾。(無影響量：25 mg/kg/日)

イヌに1日25、100、400 mg/kgを12ヵ月間経口投与した結果、100 mg/kg以上の投与群で腹臥が、400 mg/kg投与群で振戦が認められた。また、これらの変化は3ヵ月の休薬により回復した³⁸⁾。(無影響量：25 mg/kg/日)

(3) 遺伝毒性試験

変異原性³⁹⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験により検討した結果、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

(Ⅷ.12.(2)非臨床試験に基づく情報の項及びその<解説>を参照。)

(5) 生殖発生毒性試験

1. 受胎能及び一般生殖機能試験⁴⁰⁾

ラットに1日10、40、160 mg/kgを、雄は交配前10週間、帝王切開母動物は交配前2週間より妊娠19日まで、自然分娩母動物はさらに離乳まで経口投与した結果、親動物では160 mg/kg投与群の雌で体重増加抑制及び交尾までの日数の延長がみられたが、雄では特記すべき異常は観察されなかった。妊娠末期の観察では胎児への影響はみられなかった。出生児の観察では160 mg/kgで平均出産児数及び、平均生存児数の減少、出生児の体重増加抑制が観察された。また、離乳後、160 mg/kgのF₁出生児で反射発達の軽度な遅れ、受動回避反応試験での反応潜時の短縮がみられた。(雌雄ラットの生殖機能、胎児及び次世代児に対する無影響量：40 mg/kg/日)

2. 性周期への影響⁴¹⁾

雌ラットに1日70、290 mg/kgを12週間経口投与した結果、290 mg/kg投与群において性周期の延長が認められた。

3. 器官形成期投与試験

ラットに妊娠7日より17日まで1日8、40、200 mg/kgを連日経口投与した結果、200 mg/kg投与群において、母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少、胎児体重及び胎盤重量の減少が、出生児においては、出生から離乳時まで体重増加抑制傾向、脳重量の減少がそれぞれ認められた。しかし、胎児致死作用及び催奇形性は認められなかった⁴²⁾。

ウサギに妊娠7日より19日まで1日10、30、100 mg/kgを連日経口投与した結果、100 mg/kg投与群においては、母動物に体重増加抑制と流産が1例認められ、胎児に着床後死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった⁴³⁾。

(母動物及び胎児あるいは出生児に対する無影響量：ラット40 mg/kg/日、ウサギ30 mg/kg/日)

4. 周産期及び授乳期投与試験⁴⁴⁾

ラットに妊娠16日より分娩後21日まで1日10、40、160 mg/kgを連日経口投与した結果、160 mg/kg投与群において、母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少、哺育行動の減弱が、出生児には4日齢生存率の低下と体重増加抑制が認められた。しかし、離乳以降の出生児の発達には影響は認められなかった。

(母動物及び出生児に対する無影響量：40 mg/kg/日)

(6) 局所刺激性試験

該当しない。

(7) その他の特殊毒性

抗原性⁴⁵⁾

モルモット全身性アナフィラキシー反応、感作マウス血清を用いた受身赤血球凝集反応及びラット受身皮膚アナフィラキシー反応により検討した結果、いずれの試験においても抗原性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：フリバス錠 25・50・75mg 処方箋医薬品^{注)}

フリバス OD 錠 25・50・75mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ナフトピジル 該当しない

2. 有効期間

有効期間：フリバス錠 25・50・75mg 36 ヶ月

フリバス OD 錠 25・50・75mg 36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。本剤は光により変色することがある。変色したものは使用しないこと。

「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：タムスロシン塩酸塩、プラゾシン塩酸塩、テラゾシン塩酸塩水和物、ウラピジル、シロドシン

7. 国際誕生年月日

1998年12月25日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フリバス錠 25mg	1998年12月25日	21000AMZ00901000	1999年2月19日	1999年2月19日
フリバス錠 50mg	1998年12月25日	21000AMZ00902000	1999年2月19日	1999年2月19日
フリバス錠 75mg	2005年3月14日	21700AMZ00515000	2005年7月8日	2005年7月8日
フリバス OD 錠 25mg	2008年3月13日	22000AMX00840000	2008年7月4日	2008年7月23日
フリバス OD 錠 50mg	2006年3月15日	21800AMZ10259000	2006年7月7日	2006年7月7日
フリバス OD 錠 75mg	2007年3月15日	21900AMX00567000	2007年7月6日	2007年7月25日

9. 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

該当しない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009年12月21日（フリバス錠 25mg、フリバス錠 50mg として）
内容：承認内容に同じ

11. 再審査期間

6年：1998年12月25日～2004年12月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT 番号 (9桁)	レセプト電算処理 システム用コード
フリバス錠 25mg	2590009F1039	2590009F1039	105685301	610421349
フリバス錠 50mg	2590009F2035	2590009F2035	105687701	610421350
フリバス錠 75mg	2590009F3023	2590009F3023	116684201	620002803
フリバス OD 錠 25mg	2590009F6022	2590009F6022	118440201	620008058
フリバス OD 錠 50mg	2590009F4020	2590009F4020	117283601	620004039
フリバス OD 錠 75mg	2590009F5026	2590009F5026	117839501	620005549

14. 保険給付上の注意

該当しない。

1. 引用文献

- 1) 中島 光好 他：臨床医薬, 8(Suppl.3), 11(1992)
- 2) 深谷 保男 他：西日本泌尿器科, 54(5), 697(1992)
- 3) 山口 脩 他：基礎と臨床, 31(3), 1315(1997)
- 4) 山口 脩 他：臨床医薬, 8(3), 699(1992)
- 5) 山西 友典 他：泌尿器外科, 5(4), 359(1992)
- 6) 花光 一美 他：新薬と臨床, 55(3), 428(2006)
- 7) 山中 直人 他：泌尿器科紀要, 37, 1759(1991)
- 8) Yasuda, K., et al. : The Prostate, 25, 46(1994) (PMID: 7517541)
- 9) 平川 真治 他：西日本日泌尿器科, 53(4), 572(1991)
- 10) Takei, R., et al. : Jpn. J. Pharmacol., 79, 447(1999) (PMID: 10361884)
- 11) Yamada, S., et al. : Life Science, 50(2), 127(1992)
- 12) 森 龍太郎 他：薬理と治療, 20(2), 375(1992)
- 13) 社内資料：麻酔イヌの下腹神経電気刺激による尿道内圧の上昇に対するナフトピジルの作用
- 14) 社内資料：フリバス OD 錠 50mg の口腔からの非吸収性の確認ならびに生物学的同等性に関する資料
- 15) 社内資料：健常人におけるナフトピジル (KT-611) 食後単回経口投与時の薬物速度論的パラメータ
- 16) 社内資料：絶対的生物学的利用率並びに 50mg, 100mg 経口および 50mg 静注投与後の BM15.275 の用量と薬物動態との相関の検討
- 17) 大木 英嗣 他：基礎と臨床, 30(10), 2471(1996)
- 18) 大木 英嗣 他：基礎と臨床, 30(10), 2509(1996)
- 19) 鈴木 忠清 他：医薬品研究, 30(9), 443(1999)
- 20) 寺門 敬夫 他：臨床医薬, 8(Suppl. 3), 3(1992)
- 21) 宮永 弘人 他：医薬品研究, 30(9), 447(1999)
- 22) 山本 浩二 他：基礎と臨床, 26(1), 229(1992)
- 23) 和田 鉄郎 他：泌尿器科外科, 18(10), 1237(2005)
- 24) 社内資料：肝機能障害患者における Naftopidil の動態
- 25) 社内資料：マウスの経口 (混餌) 投与における BM15.275 のがん原性試験
- 26) 社内資料：BM15.275 (ナフトピジル) のがん原性試験 (ラット)
- 27) 社内資料：CDI マウスに経口投与した BM15.275 (ナフトピジル) の 77 週間毒性試験
- 28) 社内資料：ナフトピジル、プロラクチン、エストラジオールのヒト乳癌細胞 (MCF-7) およびマウス乳癌細胞 (FM3A) の増殖に対する作用
- 29) 安田 寿一 他：臨床医薬, 8(4), 895(1992)
- 30) 武田 忠直 他：臨床医薬, 8(Suppl. 3), 123(1992)
- 31) 北濱 勝弘 他：薬理と治療, 27(1), 75(1999)
- 32) 高橋 みち子 他：基礎と臨床, 26(1), 7(1992)

- 33) 社内資料：KT-611 のラットを用いた強制経口投与による 3 ヶ月亜急性毒性試験および 1 ヶ月回復試験
- 34) 社内資料：慢性毒性 BM15.275 イヌにおける 3 ヶ月間試験
- 35) 社内資料：KT-611 のイヌを用いた強制経口投与による 13 週間反復投与毒性試験
- 36) 社内資料：KT-611 のイヌを用いた強制経口投与による 2 週間用量設定試験
- 37) 高橋 みち子 他：基礎と臨床, 26(1), 15(1992)
- 38) 寺本 勲 他：基礎と臨床, 26(1), 43(1992)
- 39) 園 明 他：基礎と臨床, 26(1), 93(1992)
- 40) Barton, S. J., et al.：応用薬理, 48(1), 17(1994)
- 41) 社内資料：BM15.275（ナフトピジル）の慢性経口投与毒性試験ラットにおける性周期（膣垢塗抹）検討
- 42) 伊原 敏夫 他：基礎と臨床, 26(1), 75(1992)
- 43) Bode, G., et al.：応用薬理, 48(1), 1(1994)
- 44) Leuschner, F., et al.：応用薬理, 48(1), 7(1994)
- 45) 社内資料：KT-611 の抗原性試験

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	韓国
会社名	Dong-A ST Co., Ltd.
販売名	Flivas [®] Tablets 25mg、Flivas [®] Tablets 50mg、Flivas [®] Tablets 75mg
剤形	素錠
発売年月	2012年1月
効能・効果	前立腺肥大症に伴う排尿障害
用法・用量	通常、成人にはナフトピジルとして1日1回25mgより投与を始め、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔をおいて50～75mgに漸増し、1日1回食後経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は75mgまでとする。

(2014年11月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし。

XⅢ. 備考

その他の関連資料
なし

