

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(2019年更新版)に準拠して作成

排尿障害改善剤・降圧剤
ウラピジルカプセル

エبرانチル[®]カプセル 15mg
エبرانチル[®]カプセル 30mg
EBRANTIL[®] Capsules

剤形	硬カプセル剤
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	エبرانチルカプセル 15mg： 1カプセル中に「日局」ウラピジル 15mg を含有 エبرانチルカプセル 30mg： 1カプセル中に「日局」ウラピジル 30mg を含有
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・販売開始年月日	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） 販売開始年月日：1989年 1月 10日
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 販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト https://med.skk-net.com/

本 IF は 2023 年 2 月改訂の電子添文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。

医薬品インタビューフォーム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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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、IF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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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

IFを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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	8
1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	8
2. 製品の治療学的特性	1	11. 別途提供される資材類	8
3. 製品の製剤学的特性	1	12. その他	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	V. 治療に関する項目	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 効能又は効果	9
(1) 承認条件	2	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	3. 用法及び用量	9
6. RMP の概要	2	(1) 用法及び用量の解説	9
II. 名称に関する項目	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
(1) 和 名	3	5. 臨床成績	9
(2) 洋 名	3	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) 名称の由来	3	(2) 臨床薬理試験	9
2. 一般名	3	(3) 用量反応探索試験	10
(1) 和 名 (命名法)	3	(4) 検証的試験	11
(2) 洋 名 (命名法)	3	(5) 患者・病態別試験	11
(3) ステム (stem)	3	(6) 治療的使用	14
3. 構造式又は示性式	3	(7) その他	15
4. 分子式及び分子量	3	VI. 薬効薬理に関する項目	16
5. 化学名 (命名法) 又は本質	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2. 薬理作用	16
III. 有効成分に関する項目	4	(1) 作用部位・作用機序	16
1. 物理化学的性質	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(1) 外観・性状	4	(3) 作用発現時間・持続時間	25
(2) 溶解性	4	VII. 薬物動態に関する項目	26
(3) 吸湿性	4	1. 血中濃度の推移	26
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	(1) 治療上有効な血中濃度	26
(5) 酸塩基解離定数	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	26
(6) 分配係数	4	(3) 中毒域	26
(7) その他の主な示性値	4	(4) 食事・併用薬の影響	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2. 薬物速度論的パラメータ	26
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5	(1) 解析方法	26
IV. 製剤に関する項目	6	(2) 吸収速度定数	27
1. 剤 形	6	(3) 消失速度定数	27
(1) 剤形の区別	6	(4) クリアランス	27
(2) 製剤の外観及び性状	6	(5) 分布容積	27
(3) 識別コード	6	(6) その他	27
(4) 製剤の物性	6	3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	27
(5) その他	6	(1) 解析方法	27
2. 製剤の組成	6	(2) パラメータ変動要因	27
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	6	4. 吸 収	27
(2) 電解質等の濃度	6	5. 分 布	27
(3) 熱量	6	(1) 血液 - 脳関門通過性	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) 血液 - 胎盤関門通過性	27
4. 力価	6	(3) 乳汁への移行性	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(4) 髄液への移行性	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	(5) その他の組織への移行性	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(6) 血漿蛋白結合率	28
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7	6. 代 謝	28
9. 溶出性	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	28
10. 容器・包装	7	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の	
(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な		分子種, 寄与率	28
容器・包装に関する情報	7	(3) 初回通過効果の有無及び	
(2) 包装	8	その割合	28

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率	29	7. 国際誕生年月日	40
7. 排泄	29	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	40
(1) 排泄部位及び経路	29	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	41
(2) 排泄率	29	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	41
(3) 排泄速度	30	11. 再審査期間	41
8. トランスポーターに関する情報	30	12. 投薬期間制限に関する情報	41
9. 透析等による除去率	30	13. 各種コード	41
10. 特定の背景を有する患者	30	14. 保険給付上の注意	41
11. その他	30	XI. 文献	42
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31	1. 引用文献	42
1. 警告内容とその理由	31	2. その他の参考文献	43
2. 禁忌内容とその理由	31	XII. 参考資料	44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31	1. 主な外国での発売状況	44
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31	2. 海外における臨床支援情報	44
5. 重要な基本的注意とその理由	31	XIII. 備考	45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	45
(1) 合併症・既往歴等のある患者	31	(1) 粉碎	45
(2) 腎機能障害患者	31	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	45
(3) 肝機能障害患者	31	2. その他の関連資料	45
(4) 生殖能を有する者	31	(1) 患者向け説明用資材	45
(5) 妊婦	31	(2) GS1 コード	45
(6) 授乳婦	32		
(7) 小児等	32		
(8) 高齢者	32		
7. 相互作用	32		
(1) 併用禁忌とその理由	32		
(2) 併用注意とその理由	32		
8. 副作用	33		
(1) 重大な副作用と初期症状	33		
(2) その他の副作用	33		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36		
10. 過量投与	37		
11. 適用上の注意	37		
12. その他の注意	37		
(1) 臨床使用に基づく情報	37		
(2) 非臨床試験に基づく情報	37		
IX. 非臨床試験に関する項目	38		
1. 薬理試験	38		
(1) 薬効薬理試験	38		
(2) 安全性薬理試験	38		
(3) その他の薬理試験	38		
2. 毒性試験	38		
(1) 単回投与毒性試験	38		
(2) 反復投与毒性試験	38		
(3) 遺伝毒性試験	38		
(4) がん原性試験	39		
(5) 生殖発生毒性試験	39		
(6) 局所刺激性試験	39		
(7) その他の特殊毒性	39		
X. 管理的事項に関する項目	40		
1. 規制区分	40		
2. 有効期間	40		
3. 包装状態での貯法	40		
4. 取扱い上の注意	40		
5. 患者向け資材	40		
6. 同一成分・同効薬	40		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エブランチル®は、Klemm ら (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. 製品の治療学的特性

- (1) 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)
- (2) 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 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)
- 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>

- 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。
- 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)
- 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。
- 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。
- 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。
- 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)
- 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)

3. 製品の製剤学的特性

- (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)。

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材 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材	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

エبرانチル®カプセル 15mg、エبران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)

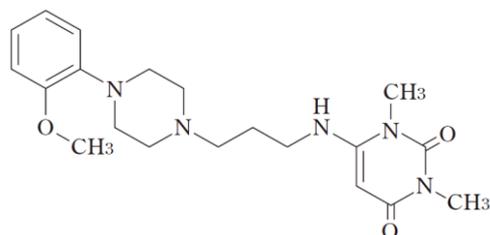
(2) 洋 名 (命名法)

Urapidil (JAN, INN)

(3) ステム (stem)

-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) 又は本質

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

別 名：-

略 号：-

治験成分記号：BKU

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	「日局」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）

2. 有効成分の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	規格内	
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		
		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		
苛酷試験	水溶液	100℃	24 時間		アンプル封入
		UV ランプ	24 時間		石英試験管

※試験項目：性状、確認試験、吸光度、融点、溶状、乾燥減量、含量測定、薄層クロマトグラフ法

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

「日局」ウラピジルの確認試験法による。

定量法

「日局」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

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エブランチルカプセル 15mg	エブランチルカプセル 30mg
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤
色	白色	白色
形状		
サイズ	5号カプセル (4.5×11.0mm、29mg)	4号カプセル (5.0×14.0mm、40mg)

(3) 識別コード

表示部位：カプセル本体

表示内容：KC155（エブランチルカプセル 15mg）、KC154（エブランチルカプセル 30mg）

(4) 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。

(5) その他

該当資料なし

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	エブランチルカプセル 15mg	エブランチルカプセル 30mg
有効成分	1カプセル中「日局」ウラピジル 15mg	1カプセル中「日局」ウラピジル 30mg
添加剤	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、ラウリル硫酸ナトリウム（カプセルに含有）	

(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

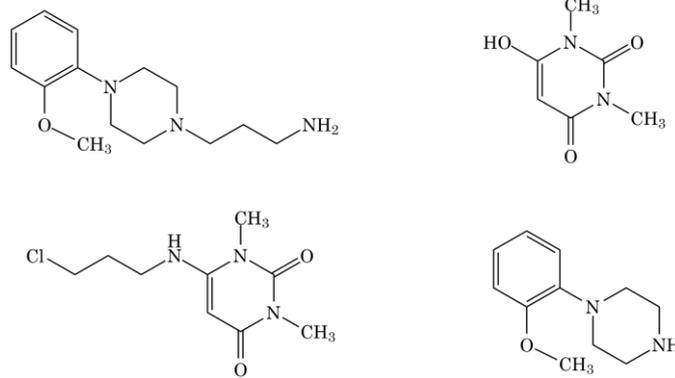
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

「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。



6. 製剤の各種条件下における安定性

	試験名	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	規格内
		50℃	2 ヶ月		規格内
		25℃、75%RH	2 ヶ月	開放	規格内
		25℃、84%RH	2 ヶ月		規格内
		室内散乱光	6 ヶ月	無色ガラス試験管	規格内
		直射日光	5 日		規格内
	相対比較試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	鉄製の缶	規格内
長期保存試験	室温	39 ヶ月	PTP、アルミバック	規格内	
カプセル 30mg	加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	PTP、アルミバック	規格内
		室温	6 ヶ月	PTP、アルミバック	規格内
	相対比較試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	鉄製の缶	規格内

※試験項目：性状、確認試験、乾燥減量、溶出試験、含量測定、薄層クロマトグラフ法

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

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

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

該当資料なし

(2) 包装

〈エブランチルカプセル 15mg〉

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]

〈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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[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

11. 別途提供される資材類

なし

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

- 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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉

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

〈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。

(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」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

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

- ①健康成人男子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¹⁾。

1) 加藤隆一 他：臨床薬理.1983；14：529-544

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²⁾。

2) 日野尚子 他：臨床薬理.1987；18：407-418

2) 反復投与試験

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³⁾。

3) 小池勇一 他：臨床薬理.1987；18：579-588

(3) 用量反応探索試験

〈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〉

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⁴⁾。

4) 社内資料：本態性高血圧症に対する BKU (Urapidil 徐放性製剤) の降圧効果

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⁵⁾。

5) 石井當男 他：Progress in Medicine.1987；7：560-582

〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉

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⁶⁾。

6) 河邊香月 他：泌尿器外科.1990；3：1369-1375

〈神経因性膀胱に伴う排尿困難〉

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⁷⁾。

7) 安田耕作 他：泌尿器外科.1994；7：1287-1294

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉

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⁸⁾。

8) 河邊香月 他：泌尿器外科.1992；5：735-745

〈神経因性膀胱に伴う排尿困難〉

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⁹⁾。

9) K.Yasuda et al. : The Journal of Urology.1996；156：1125-1130

2) 比較試験

〈本態性高血圧症〉

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対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¹⁰⁾。

10) 金子好宏 他：医学のあゆみ.1987；142：271-299

〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉

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¹¹⁾。

11) 河邊香月 他：泌尿器外科.1993；6：267-279

〈神経因性膀胱に伴う排尿困難〉

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¹²⁾。

12) 安田耕作 他：日本神経因性膀胱学会誌.1996；7：3-24

3) 安全性試験

〈本態性高血圧症〉

①長期投与試験

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¹³⁾。

13) 金子好宏 他：臨牀と研究.1987；64：2218-2234

〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉

②長期投与試験

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ヵ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ヵ月後の改善率は、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ヵ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ヵ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¹⁴⁾。

14) 安田耕作 他：泌尿器外科.1993；6：259-266

〈神経因性膀胱に伴う排尿困難〉

③長期投与試験

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ヵ月以上投与した。

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ヵ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ヵ月後の改善率（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ヵ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ヵ月後85.7%（24/28例）、投与3ヵ月後75.0%（21/28例）、投与6ヵ月後78.6%（11/14例）、投与12ヵ月後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¹⁵⁾。

15) 山西友典 他：泌尿器外科.1994；7：1295-1302

(5) 患者・病態別試験

1) 腎性高血圧症患者に対する試験

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^{5,16,17)}。

5) 石井當男 他：Progress in Medicine.1987；7：560-582

16) 武田忠直 他：Progress in Medicine.1987；7：583-596

17) 土肥和紘 他：臨牀と研究.1987；64：2279-2290

2) 褐色細胞腫による高血圧症患者に対する試験

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¹⁸⁾。

18) 吉永馨 他：Progress in Medicine.1987；7：310-321

3) 重症高血圧症患者に対する試験

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¹⁶⁾。

16) 武田忠直 他：Progress in Medicine.1987；7：583-596

4) 腎障害を伴う高血圧症患者に対する試験

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¹⁷⁾。

17) 土肥和紘 他：臨牀と研究.1987；64：2279-2290

(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

〈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〉

〈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。

〈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。

〈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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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）
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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：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^{19,20)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) α_1 -受容体遮断作用

ウサギ大動脈、モルモット輸精管の *in vitro* 実験、並びに麻酔及び脊髄破壊ラットの実験において、ウラピジルは選択的な α_1 -受容体遮断作用を示した^{19,21,22)}。

本態性高血圧症患者に本剤を投与したとき、末梢血管抵抗が減少し、血圧降下作用を認めた。その作用は α_1 -受容体遮断作用が関与していると考えられる²³⁾。

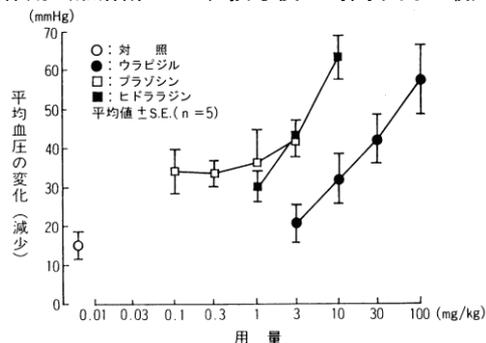
○本態性高血圧症、腎性高血圧症、褐色細胞腫による高血圧症適用時

2) 降圧作用

①SHR（自然発症高血圧ラット）（単回経口投与）

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²¹⁾。

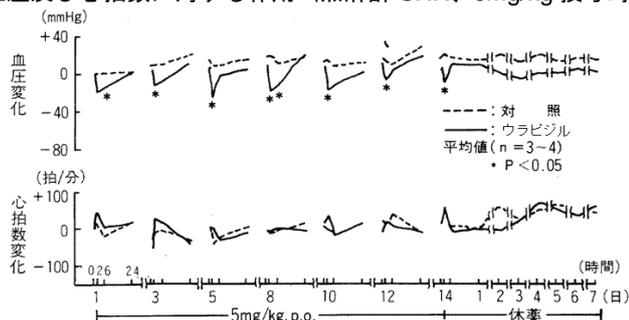
降圧作用（無麻酔 SHR、投与後 6 時間以内の最大値）



②SHR（自然発症高血圧ラット）（反復経口投与）

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²¹⁾。

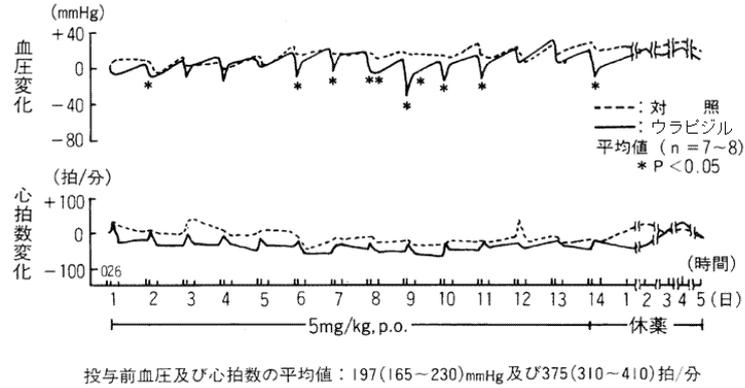
血圧及び心拍数に対する作用（無麻酔 SHR、5mg/kg 投与時）



③DOCA-食塩高血圧ラット（反復経口投与）

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²¹⁾。

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）

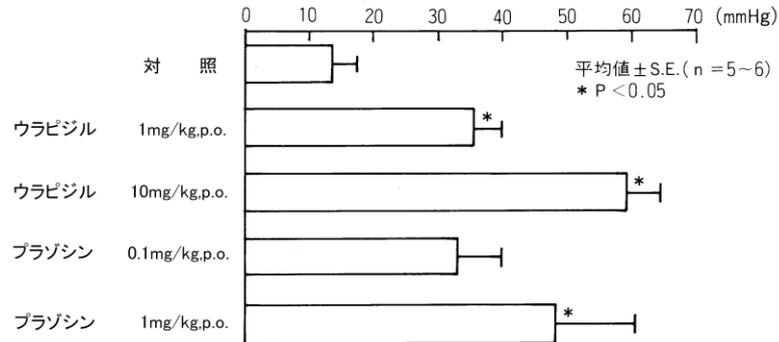


注) DOCA-食塩高血圧ラット：DOCA (desoxycorticosterone acetate) と食塩を与えて高血圧を発症させたラット

④腹部大動脈結紮高血圧ラット（単回経口投与）

各薬剤ともに用量依存的に降圧作用がみられた²¹⁾。

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）
平均血圧の変化(減少)

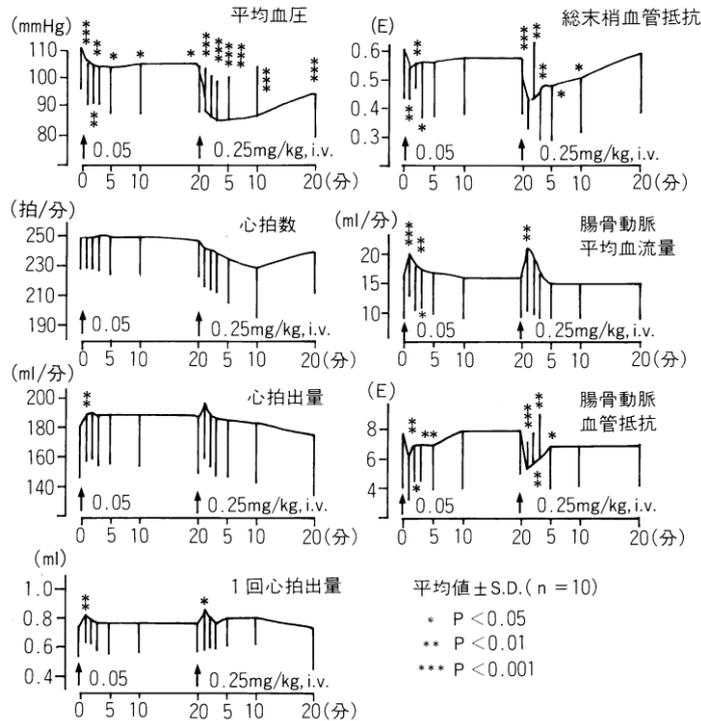


3) 血行動態改善作用

①血液循環に対する影響（麻醉ネコ、静脈内投与）

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²⁴⁾。

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）

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²⁴⁾。

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）

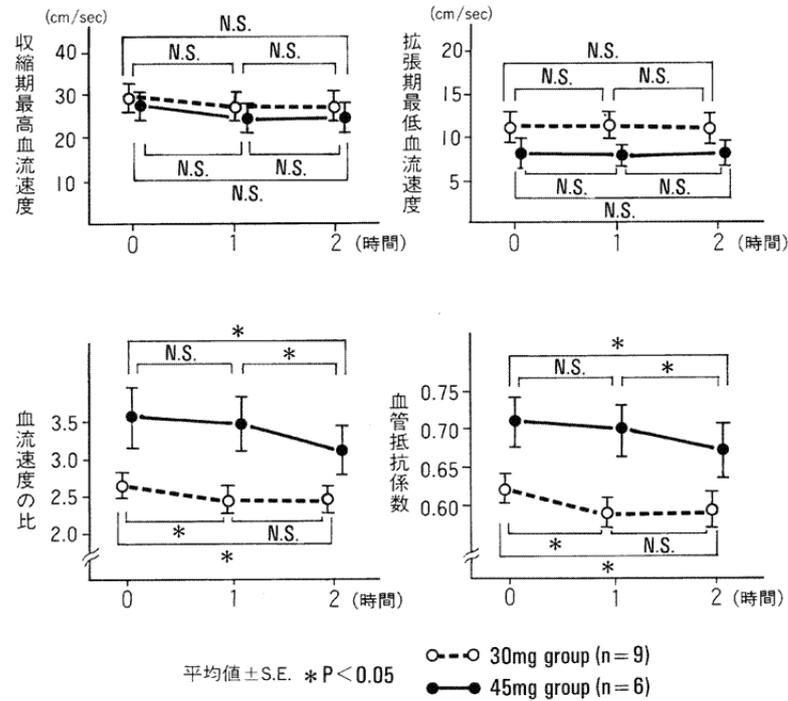
測定項目	対照値	初回投与量 (mg/kg)	追加投与量 (mg/kg)			
		0.01	+0.05	+0.25	+1.25	+6.25
平均血圧	122 (mmHg)	119	108	95*	62*	56*
心拍数	216 (拍/分)	217	222*	225	195*	169*
左腎動脈血流量	38.6 (mL/分)	39.3	39.6	37.3	28*	24.8
左腎動脈血管抵抗	235	227	208*	190*	170*	178*

n=5, *:p<0.05 (vs 平均値)

・ヒト（単回経口投与）

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²⁵⁾。

腎血流に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

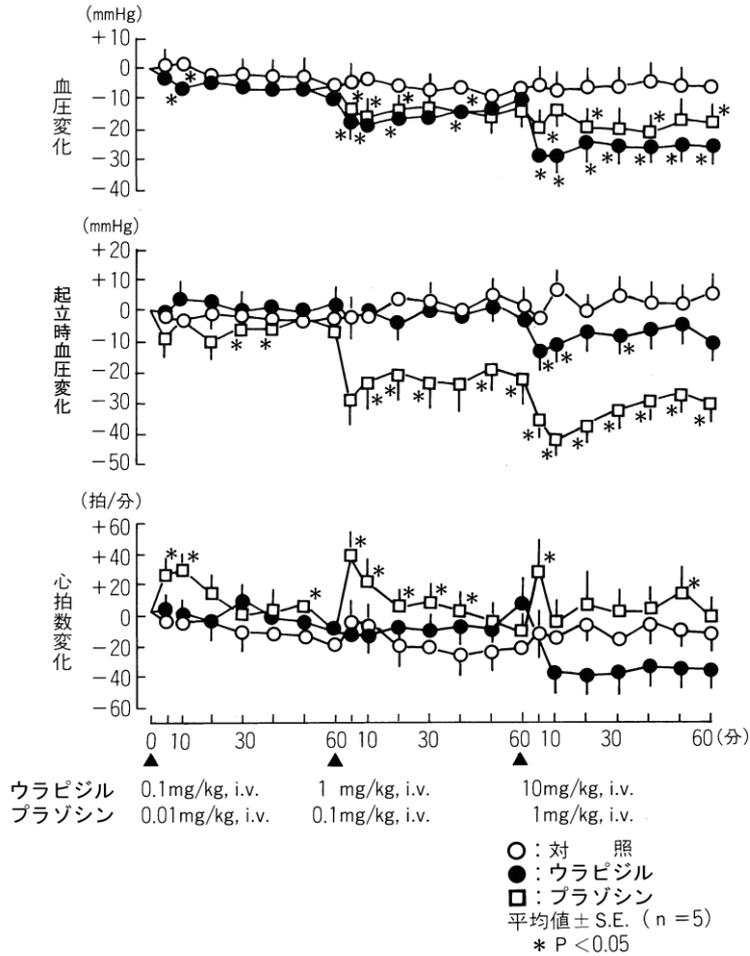


血流速度の比：収縮期最高血流速度/拡張期最低血流速度

③起立性低血圧に対する影響（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²⁴⁾。

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

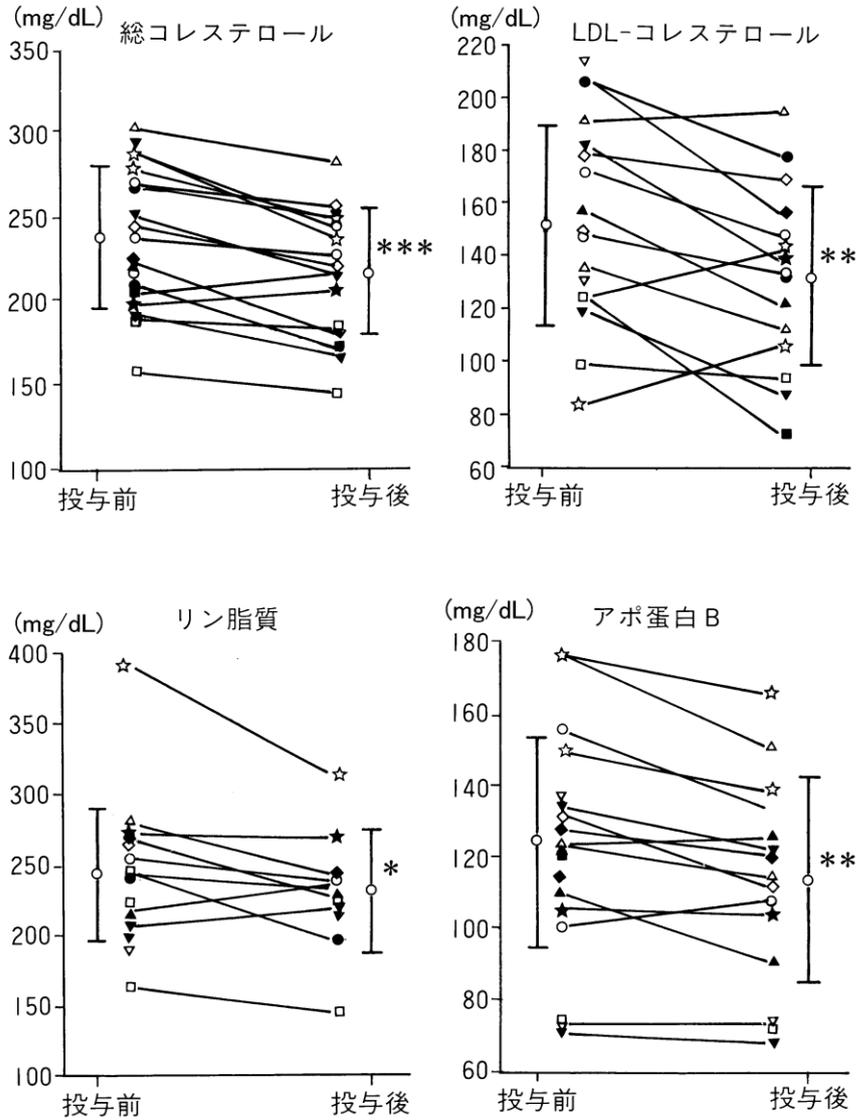
投与前心拍数(平均値±S.E.)：222±15～248±10拍/分

4) 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

本態性高血圧症患者 22 例に対しウラビジルを 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²⁷⁾。

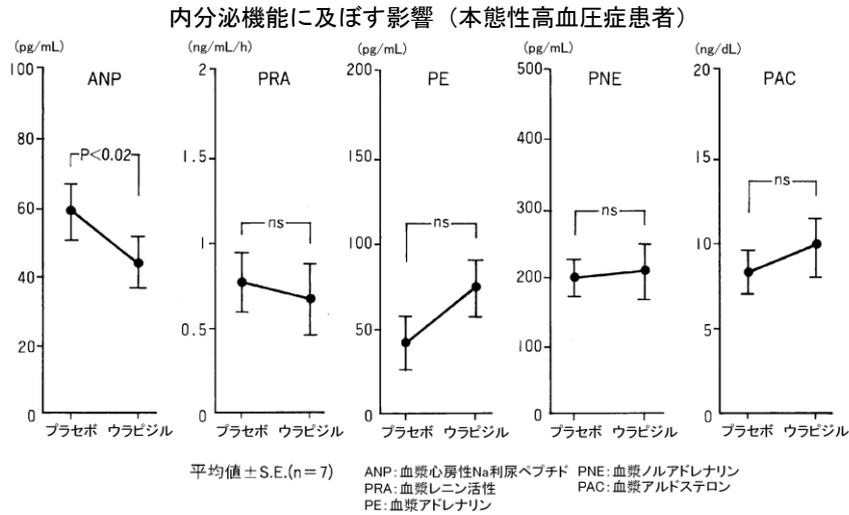
血清脂質に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）



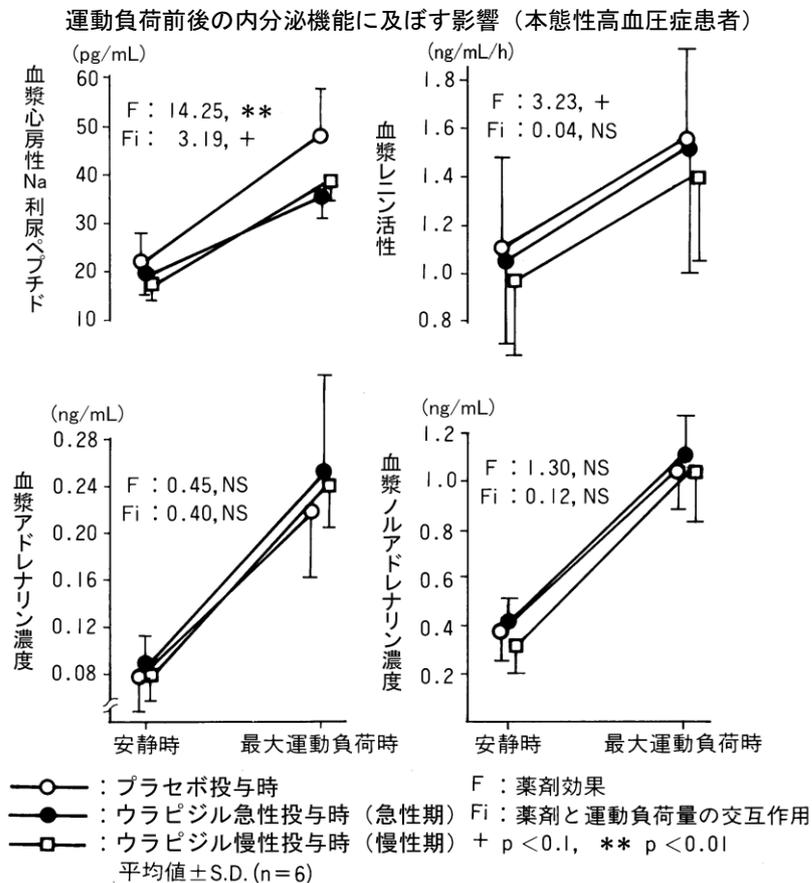
平均値±S.D., * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

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²⁷⁾。



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²⁸⁾。

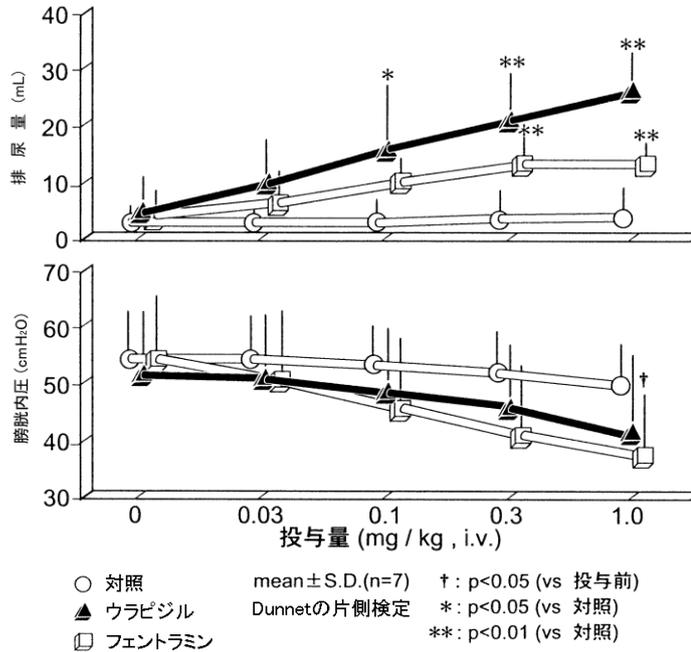


○前立腺肥大症に伴う排尿障害、神経因性膀胱に伴う排尿困難適用時

5) 膀胱内圧及び排尿量に及ぼす影響（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²⁹⁾。

骨盤神経刺激時の膀胱内圧及び排尿量に及ぼす影響（麻酔イヌ）

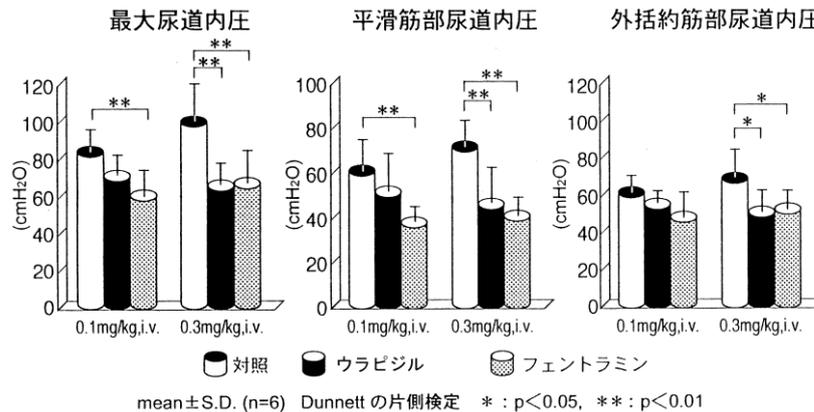


6) 尿道内圧に及ぼす影響

①非刺激時（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²⁹⁾。

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）

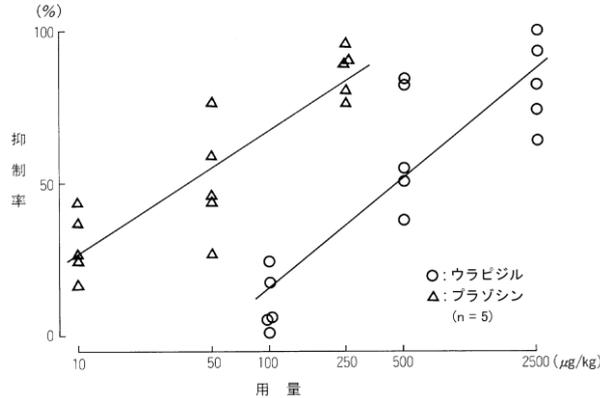


②ノルアドレナリン刺激時

・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³⁰⁾。

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

7) 摘出平滑筋における拮抗作用（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^{22,30)}。

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

8) 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

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³¹⁾。

 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 -ヨヒンビン	
	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
ヨヒンビン	not done	136.80±11.52	—

* : α_1, α_2 の選択性を示すパラメーターとして (平均値±S.D.(n=6))
(^3H -ヨヒンビンに対する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

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³²⁾。

 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

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³³⁾。

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

(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) 単回投与

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（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）及び生物学的半減期（T_{1/2}）は次のとおりであった^{2,34}。

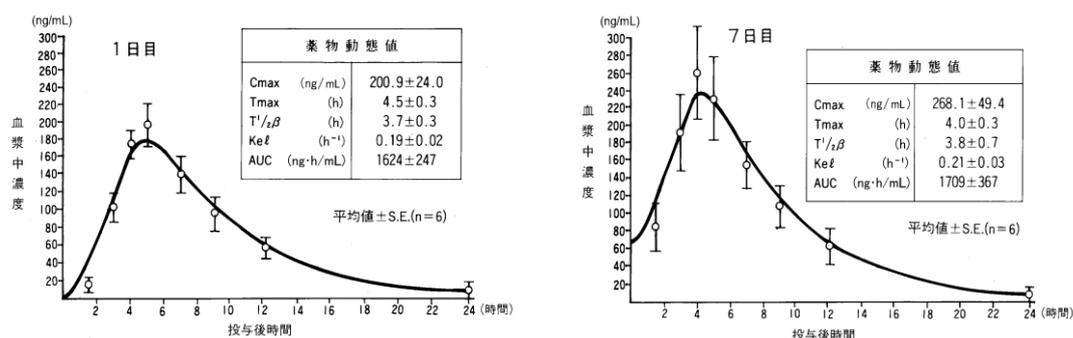
ウラピジル投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
15mg	143.6± 25.8	4.7±1.2	2.7±1.4
30mg	271.4±104.8	3.6±0.5	3.8±1.6

(平均値±標準偏差、15mg : n=6、30mg : n=14)

2) 反復投与

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、C_{max} 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 日目でほぼ定常状態に達した³。

反復投与時の血漿中濃度



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

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 には変化はみられなかった⁶²。

併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

0.321±0.062 (h⁻¹) (15mg 単回投与時、平均値±標準誤差)²⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

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

4. 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)³⁵⁾。

<参考>

In situ 下、雄性ラットの胃、十二指腸及び空腸の3箇所をループ内に 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³⁶⁾。

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)

5. 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ー (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³⁶⁻³⁸⁾。

(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 ¹⁴C 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³⁶⁾。

(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 ¹⁴C 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³⁶⁾。

(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>

¹⁴C 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、¹⁴C 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³⁶⁾。

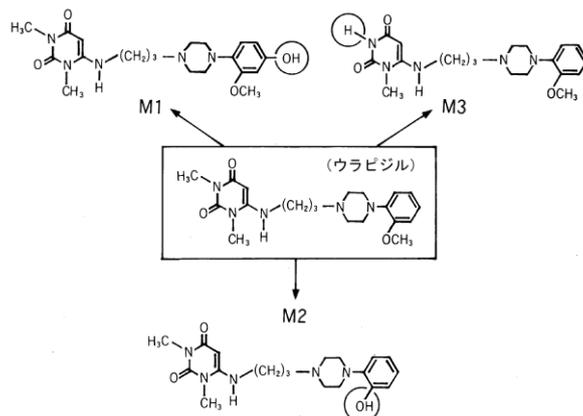
(6) 血漿蛋白結合率

87.4±2.5% (*in vitro*、健常人血清、平均値±標準偏差)³⁶⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で主に代謝される³⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

CYP2D6 により代謝されることが報告されている³⁹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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)⁴⁰⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

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⁴⁾。

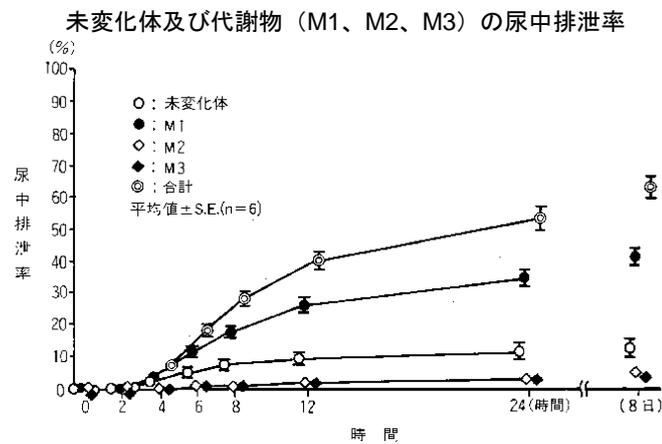
7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

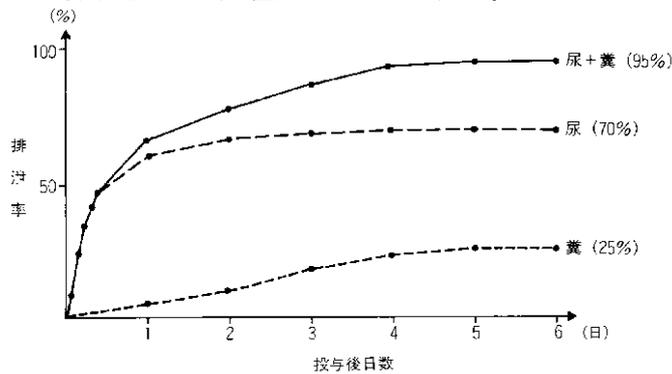
主な排泄経路は尿中である³⁵⁾。

(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³⁾。



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)³⁵⁾。



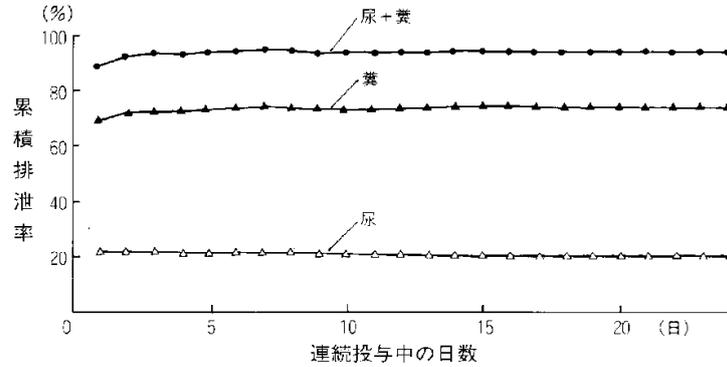
<参考>

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³⁶⁾。

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³⁶⁾。



(3) 排泄速度

該当資料なし

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

血液透析：約 2.9%が透析液中へ排泄される⁴²⁾。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能又は効果に関連する注意

〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉

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。

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、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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。

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

設定されていない

(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

副作用が発現しやすい傾向が認められている。また、肝硬変の患者で代謝・排泄の遅延が報告されている。 [9.8.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠前・妊娠初期投与試験では、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⁴³⁾。器官形成期投与試験では、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⁴⁴⁾。周産期及び授乳期投与試験では、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⁴⁵⁾。 [9.6 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。 [9.5 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

9.8.1 一般に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。

9.8.2 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。 [9.3 参照]

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	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 シルデナフィルクエン酸塩 バルデナフィル塩酸塩水和物等	併用により、症候性低血圧があらわれるとの報告がある。	これらの薬剤は血管拡張作用を有するので、本剤の降圧作用を増強するおそれがある。

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 (頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、Al-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
精神神経系	頭痛・頭重、めまい、ふらつき、不眠	しびれ感、眠気、肩こり、意識喪失
循環器	立ちくらみ、動悸、ほてり、のぼせ、胸部不快感、低血圧	頻脈
消化器	嘔気・嘔吐、口渇、胃部不快感、下痢、腹痛	腹部膨満感、便秘、食欲不振
肝臓	AST 上昇、ALT 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 上昇	耳鳴、息切れ、かすみ目

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

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)
皮膚	—	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)	トリグリセライド上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
肩こり	3(0.30)	1(0.02)	4(0.07)	AI-P 上昇	2(0.20)	—	2(0.03)
頸部硬直	1(0.10)	—	1(0.02)	AI-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)
体がしずむ感じ	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)
口渇	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)				

・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)
血清カリウム上昇	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)
一般の全身障害	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)

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)

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 徐放製剤であるため、カプセル中の顆粒をかまら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。

14.1.2 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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1例報告がある。

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

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⁴⁶⁻⁵¹。

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) 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^{37,52,53}。

(3) 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⁵⁴

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

(2) 反復投与毒性試験

① 亜急性毒性

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⁵⁴。

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⁵⁵。

② 慢性毒性

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⁵⁶。

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⁵⁵。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

CD-1 系マウスの 24 ヶ月経口癌原性試験 (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⁴⁶⁻⁵¹⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・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⁴³⁾。
- ・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⁴⁴⁾。
- ・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⁴⁵⁾。
- ・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⁵⁷⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

① 身体依存症

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⁵⁸⁾。

② 抗原性

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⁵⁹⁾。

③ 変異原性

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^{60,61)}。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：なし

6. 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

7. 国際誕生年月日

1980年7月31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

〈エブランチルカプセル 15mg〉

履歴	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
(販売名変更) エブランチル 15	1988年9月20日	16300AMZ00953000	1988年11月16日	1989年1月10日
エブランチル カプセル 15mg	2007年8月16日	21900AMX01173000	2007年12月21日	2007年12月21日

〈エブランチルカプセル 30mg〉

履歴	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
(販売名変更) エブランチル 30	1988年9月20日	16300AMZ00954000	1988年11月16日	1989年1月10日
エブランチル カプセル 30mg	2007年8月16日	21900AMX01174000	2007年12月21日	2007年12月21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

○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。

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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈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〉

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉

再審査結果公表年月日：2003年11月26日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 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）

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

製品名	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(9桁)番号	レセプト電算コード
エブランチル カプセル15mg	2149020N1031	2149020N1031	102963502	620005935
エブランチル カプセル30mg	2149020N2038	2149020N2038	102964202	620005936

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 加藤隆一 他：臨床薬理.1983；14：529-544
- 2) 日野尚子 他：臨床薬理.1987；18：407-418
- 3) 小池勇一 他：臨床薬理.1987；18：579-588
- 4) 社内資料：本態性高血圧症に対する BKU (Urapidil 徐放性製剤) の降圧効果
- 5) 石井當男 他：Progress in Medicine.1987；7：560-582
- 6) 河邊香月 他：泌尿器外科.1990；3：1369-1375
- 7) 安田耕作 他：泌尿器外科.1994；7：1287-1294
- 8) 河邊香月 他：泌尿器外科.1992；5：735-745
- 9) K.Yasuda et al.：The Journal of Urology.1996；156：1125-1130 (PMID：8709324)
- 10) 金子好宏 他：医学のあゆみ.1987；142：271-299
- 11) 河邊香月 他：泌尿器外科.1993；6：267-279
- 12) 安田耕作 他：日本神経因性膀胱学会誌.1996；7：3-24
- 13) 金子好宏 他：臨牀と研究.1987；64：2218-2234
- 14) 安田耕作 他：泌尿器外科.1993；6：259-266
- 15) 山西友典 他：泌尿器外科.1994；7：1295-1302
- 16) 武田忠直 他：Progress in Medicine.1987；7：583-596
- 17) 土肥和紘 他：臨牀と研究.1987；64：2279-2290
- 18) 吉永馨 他：Progress in Medicine.1987；7：310-321
- 19) W.Schoetensack et al.：New Drugs Annual；Cardiovascular drugs.1983；19-48
- 20) 藤井政博 他：薬理と治療.1992；20：2443-2448
- 21) 村井健 他：応用薬理.1987；33：355-364
- 22) 村井健 他：応用薬理.1987；33：365-376
- 23) 築山久一郎 他：臨床薬理.1987；18：363-377
- 24) W.Schoetensack et al.：Arzneimittelforschung.1977；27：1908-1919 (PMID：579101)
- 25) 中島明彦 他：超音波医学.1992；19：416-424
- 26) 今村光男：新薬と臨牀.1991；40：1304-1313
- 27) Y. Hirata, et al.：Curr. Ther. Res. 1991；49：961
- 28) 河野雅和 他：医学と薬学.1989；22：1623-1628
- 29) 藤井政博 他：薬理と治療.1996；24：2159-2167
- 30) 藤井政博 他：薬理と治療.1992；20：2443-2448
- 31) 森田隆 他：日泌尿会誌.1992；83：334-337
- 32) 多儀良彦 他：薬理と治療.1996；24：2375-2382
- 33) P. G. De Benedetti, et al.：Bioorganic & Medicinal Chemistry.1997；5：809-816 (PMID:9208092)
- 34) 社内資料：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
- 35) W. R. Kukovetz, et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res.1977；27：2406-2411 (PMID：580057)
- 36) 相沢徹志 他：応用薬理.1987；33：429
- 37) 酒谷理 他：応用薬理.1987；33：417
- 38) 梅津照彦 他：応用薬理.1987；33：377-385
- 39) J.Brockmoller and I.Roots：Clin Pharmacokinet.1994；27：216-248 (PMID：7988103)
- 40) K. Zech, et al.：In Amery (ed), RSM Int. Congr. Symp. Series.1986；101：29
- 41) 社内資料：Urapidil の主代謝産物及び熱分解物の一般薬理作用
- 42) 奥谷博昭 他：臨牀と研究.1987；64：1282-1288
- 43) 大導寺俊平 他：応用薬理.1987；33：501-517
- 44) 大導寺俊平 他：応用薬理.1987；33：549-557
- 45) 大導寺俊平 他：応用薬理.1987；33：535-548
- 46) 社内資料：Urapidil のマウス混餌経口投与による24ヵ月癌原性試験
- 47) 社内資料：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
- 48) 社内資料：ラットにおける混餌経口24ヵ月癌原性試験
- 49) 社内資料：マウスのプロラクチンレベルに対する Urapidil の影響
- 50) 社内資料：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
- 51) 社内資料：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
- 52) 讃井和子 他：応用薬理.1987；33：405

- 53) 社内資料：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
- 54) 工藤南雄 他：応用薬理.1987；33：453
- 55) 社内資料：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
- 56) 工藤南雄 他：応用薬理.1987；33：473
- 57) 大導寺俊平 他：応用薬理.1987；33：519
- 58) 社内資料：BKU 身体依存性試験
- 59) 社内資料：Urapidil の抗原性試験
- 60) 社内資料：BKU の微生物を用いた復帰変異試験
- 61) 社内資料：BKU の CHL 細胞を用いた染色体異常試験
- 62) 社内資料：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

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書（廣川書店）

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. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

(1) 患者向け説明用資材

該当資料なし

(2) GS1 コード

販売名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
エブランチル カプセル 15mg	100 カプセル PTP	(01)14987086511060	(01)04987042 155515
	500 カプセル PTP	(01)14987086511077	
	1,000 カプセル PTP	(01)14987086511084	
	500 カプセルバラ	(01)14987086511091	(01)04987086 511155
エブランチル カプセル 30mg	100 カプセル PTP	(01)14987086511107	(01)04987042 155614
	500 カプセル PTP	(01)14987086511114	
	1,000 カプセル PTP	(01)14987086511121	
	500 カプセルバラ	(01)14987086511138	(01)04987086511162

