

* * 2018年8月改訂 (第12版)
* 2014年11月改訂

日本標準商品分類番号
87259

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤

*日本薬局方 ナフトピジル口腔内崩壊錠

処方箋医薬品

注意 - 医師等の処方箋により使用すること

フリバス®OD錠25mg
フリバス®OD錠50mg
フリバス®OD錠75mg
Flivas®OD Tablets

	フリバスOD錠25mg	フリバスOD錠50mg	フリバスOD錠75mg
承認番号	22000AMX00840000	21800AMZ10259000	21900AMX00567000
薬価収載	2008年7月	2006年7月	2007年7月
販売開始	2008年7月	2006年7月	2007年7月

貯法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

使用期限：外箱に表示（3年）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	フリバスOD錠25mg	フリバスOD錠50mg	フリバスOD錠75mg	
成分・含量（1錠中）	日局 ナフトピジル 25mg	日局 ナフトピジル 50mg	日局 ナフトピジル 75mg	
添加物	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、 <i>l</i> -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、 <i>l</i> -メントール		
色・剤形	白色素錠			
外形	表			
	裏			
	側面			
大きさ	直径7.0mm 厚み2.6mm	直径9.0mm 厚み3.0mm	直径10.0mm 厚み3.9mm	
重量	100mg	200mg	300mg	
識別コード	214	215	216	

【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週間の間隔を置いて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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)肝機能障害のある患者〔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。〕

- (2)重篤な心疾患のある患者〔使用経験がない。〕
- (3)重篤な脳血管障害のある患者〔使用経験がない。〕
- (4)ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤を服用している患者〔「3.相互作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)起立性低血圧があらわれることがあるので、体位変換による血圧変化に注意すること。
- (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人には注意を与えること。**
- (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。
- (4)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。
- (5)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜からは吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むよう指導すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 降圧剤	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。

4. 副作用

ナフトピジル錠（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。その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）

(1)重大な副作用

- 1) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）AST (GOT)、ALT (GPT)、 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

頻度 分類	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹	痒痒感、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 (GOT)、ALT (GPT)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) 発現した場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では低用量（例えば12.5mg/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。]

なお、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。

6. 適用上の注意

(1)薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

(2)服用時

- 1) 本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶすことにより崩壊するため、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。
- 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

7. その他の注意

- (1)類似化合物（プラズシン塩酸塩）で腎及びその他の動脈狭窄、脚部及びその他の動脈瘤等の血管障害のある高血圧患者で、急性熱性多発性関節炎がみられたとの報告がある。
- (2)α₁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、α₁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。
- (3)動物実験（マウス）において、300mg/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。

【薬物動態】

1. 吸収^{注1)}

健康成人にナフトピジル25、50及び100mg^{注2)}を空腹時に単回経口投与したとき、下記のデータが得られている¹⁾。

投与量	25mg	50mg	100mg ^{注2)}
Tmax (時間)	0.45 ± 0.21	0.75 ± 0.71	0.65 ± 0.22
Cmax (ng/mL)	39.3 ± 10.3	70.1 ± 32.9	134.8 ± 55.8
半減期 (時間)	15.2 ± 4.7	10.3 ± 4.1	20.1 ± 13.7
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	181.1 ± 71.8	235.8 ± 75.3	522.8 ± 180.4

(n = 5、平均 ± 標準偏差)

また、1回50mgを1日2回食後反復経口投与^{注2)}すると、血清中濃度は4回目投与で定常状態に達した¹⁾。

2. 代謝・排泄^{注1)}

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²⁾。また、健康成人にナフトピジル25、50及び100mg^{注2)}を単回経口投与したときの投与後24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¹⁾。

3. 蛋白結合^{注1)}

健康成人にナフトピジル100mg^{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²⁾。

4. 食事の影響^{注1)}

健康成人にナフトピジル50mgを空腹時及び食後に単回経口投与すると、最高血清中未変化体濃度到達時間はそれぞれ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、血清中濃度-時間曲線下面積はわずかに増大したが、最高血清中濃度及び消失相の半減期に変化がなく、ナフトピジルの吸収に及ぼす食事の影響は少なかった¹⁾。

5. 生物学的同等性^{注3)}

健康成人にフリバスOD錠50mg（口腔内崩壊錠：以下OD錠）（水なし又は水で服用）とフリバス錠50mg（普通錠：以下普通錠）（水で服用）を空腹時に単回経口投与した場合、生物学的に同等であることが確認された。

健康成人男子に単回経口投与した際の薬物動態

パラメータの比較（1）

フリバスOD錠50mg（水なしで服用）とフリバス錠50mg（水で服用）

投与量	Tmax (時間)	Cmax (ng/mL)	半減期 (時間)	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
OD錠 (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
普通錠 (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、平均 ± 標準偏差)

健康成人男子に単回経口投与した際の薬物動態

パラメータの比較（2）

フリバスOD錠50mg（水で服用）とフリバス錠50mg（水で服用）

投与量	Tmax (時間)	Cmax (ng/mL)	半減期 (時間)	AUC _t (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
OD錠 (水で服用)	0.5 ± 0.1	120.5 ± 39.2	10.5 ± 7.0	243.5 ± 67.7	271.7 ± 76.6
普通錠 (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、平均 ± 標準偏差)

注1) ナフトピジル錠（普通錠）のデータ

注2) フリバス錠の承認された用法・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週間の間隔を置いて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。

【臨床成績】^{注1)}

自覚症状、ウロダイナミクス検査（最大尿流率、平均尿流率等）において、用量依存的かつ有意な改善が認められた^{4,5)}。また、二重盲検比較試験の結果、1日1回投与において有用性が確認された⁶⁾。

二重盲検比較試験を含む496例の臨床試験成績の改善率は以下のとおりである。

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)

さらに、長期投与例30例においても安定した有効性が認められた⁷⁾。

注1) ナフトピジル錠(普通錠)のデータ

【薬効薬理】

<薬理作用>

1. ヒトでの作用

- (1)交感神経系 α 受容体に対する親和性
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⁸⁾。
- (2)前立腺に対する作用
 α_1 受容体作動薬によるヒト摘出前立腺平滑筋の収縮を抑制した⁹⁾。
- (3)排尿障害改善作用
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¹⁰⁾。

2. 動物での作用

- (1)前立腺、尿道及び膀胱三角部に対する作用
 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平滑筋の収縮を抑制した¹¹⁾。
- (2)尿道内圧に対する作用
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¹¹⁾。
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¹²⁾。また、 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¹³⁾。

<作用機序>

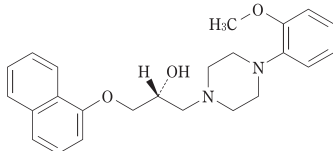
α_1 受容体遮断作用に基づき前立腺部及び尿道に分布する交感神経の緊張を緩和し、尿道内圧を低下させ、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ナフトピジル (Naftopidil)

* 化学名：(2RS)-1-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol

* 構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₄H₂₈N₂O₃

分子量：392.49

融点：126～129℃

* 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。

【取扱い上の注意】

光を避けて保存すること。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。

【包装】

フリバスOD錠25mg：PTP100錠(10錠×10)、PTP140錠(14錠×10)、PTP500錠(10錠×50)

フリバスOD錠50mg：PTP100錠(10錠×10)、PTP140錠(14錠×10)、PTP500錠(10錠×50)

フリバスOD錠75mg：PTP100錠(10錠×10)、PTP140錠(14錠×10)、PTP500錠(10錠×50)

【主要文献】

- 1)中島 光好他：臨床医薬, **8**(Suppl. 3), 11(1992)
- 2)寺門 敬夫他：臨床医薬, **8**(Suppl. 3), 3(1992)
- 3)佐々木利幸：社内資料(生物学的同等性試験)
- 4)深谷 保男他：西日本泌尿器科, **54**(5), 697(1992)
- 5)山口 脩他：基礎と臨床, **31**(3), 1315(1997)
- 6)山口 脩他：臨床医薬, **8**(3), 699(1992)
- 7)山西 友典他：泌尿器外科, **5**(4), 359(1992)
- 8)Yamada, S., et al.: Life Sci., **50**(2), 127(1992)
- 9)山中 直人他：泌尿器科紀要, **37**, 1759(1991)
- 10)Yasuda, K., et al.: Prostate, **25**, 46(1994)
- 11)森 龍太郎他：薬理と治療, **20**(2), 375(1992)
- 12)森 龍太郎他：社内資料(薬効薬理：尿道内圧に対する作用)
- 13)Takei, R., et al.: Jpn. J. Pharmacol., **79**, 447(1999)

【文献請求先】

「主要文献」の項に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

旭化成ファーマ株式会社 医薬情報部くすり相談窓口

** 〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

☎0120-114-936 (9:00～17:45/土日祝、休業日を除く)

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

**東京都千代田区有楽町一丁目1番2号