

貯法：室温保存
有効期間：3年

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

ナフトピジルOD錠25mg[FFP]

ナフトピジルOD錠50mg[FFP]

ナフトピジルOD錠75mg[FFP]

Naftopidil OD Tablets [FFP]

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用すること)

	OD錠25mg	OD錠50mg	OD錠75mg
承認番号	22700AMX00467000	22700AMX00468000	22700AMX00469000
販売開始	2015年 6月		

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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ナフトピジルOD錠25mg[FFP]	ナフトピジルOD錠50mg[FFP]	ナフトピジルOD錠75mg[FFP]
有効成分(1錠中)	日局 ナフトピジル 25.0mg	日局 ナフトピジル 50.0mg	日局 ナフトピジル 75.0mg
添加剤	D-マンニトール、クロスポピドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム		

3.2 製剤の性状

販売名	ナフトピジルOD錠25mg[FFP]	ナフトピジルOD錠50mg[FFP]	ナフトピジルOD錠75mg[FFP]
色・剤形	白色の割線入りの素錠		
外形	表面		
	裏面		
	側面		
サイズ	直径	約 7.0 mm	約 9.0 mm
	重量	約 125 mg	約 250 mg
	厚さ	約 3.3 mm	約 4.1 mm
識別コード	直径	約 10.0 mm	約 10.0 mm
	重量	約 375 mg	約 375 mg
	厚さ	約 4.9 mm	約 4.9 mm
識別コード	直径	約 10.0 mm	約 10.0 mm
	重量	約 375 mg	約 375 mg
	厚さ	約 4.9 mm	約 4.9 mm

4. 効能又は効果

前立腺肥大症に伴う排尿障害

5. 効能又は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。

6. 用法及び用量通常、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。**8. 重要な基本的注意**

- 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。
- 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**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。

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。

9.8 高齢者

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。

10. 相互作用**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 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。

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。

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。

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

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。

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与・反復投与

健康成人にナフトピジル25、50及び100mg^(注)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⁾。

	25mg	50mg	100mg ^(注)
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

(Mean±SD, n=5)

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

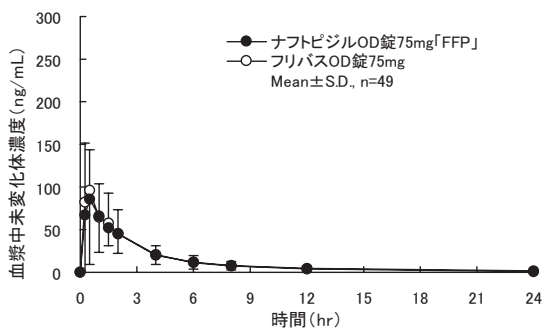
16.1.2 生物学的同等性試験

ナフトピジルOD錠75mg「FFP」とフリバスOD錠75mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ナフトピジルとして75mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与(水なしで服用及び水で服用)して、血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、水なしで服用した場合は評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。また、水で服用した場合は対数値の平均値の差がlog(0.90)～log(1.11)であり、且つ、溶出試験で溶出挙動が類似していることから両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

(1) 水なしで服用

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ナフトピジルOD錠75mg「FFP」	296.3 ±139.6	113.6 ±75.9	0.9±0.8	6.4±4.2
フリバスOD錠75mg	295.7 ±138.4	132.6 ±116.5	0.9±0.9	5.7±5.9

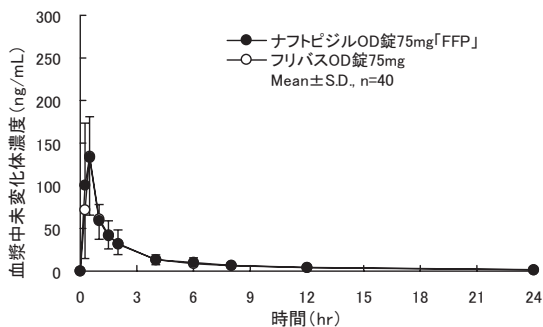
(Mean±S.D.,n=49)



(2) 水で服用

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ナフトピジルOD錠75mg「FFP」	275.6 ±87.0	148.9 ±56.6	0.5±0.2	7.8±5.6
フリバスOD錠75mg	263.0 ±98.1	137.0 ±68.5	0.5±0.2	8.0±5.3

(Mean±S.D.,n=40)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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⁾。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

健康成人にナフトピジル100mg^(注)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³⁾。

16.4 代謝

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³⁾。

16.5 排泄

健康成人にナフトピジル25、50及び100mg^{注)}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⁾。

16.8 その他

ナフトピジルOD錠25mg[FFP]及びナフトピジルOD錠50mg[FFP]は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づき、ナフトピジルOD錠75mg[FFP]を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「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週間の間隔において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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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。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。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⁴⁾⁻¹⁰⁾。

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、長期投与試験30例においても安定した有効性が認められた⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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^{8)、9)、11)-13)}。

18.2 ヒトでの作用

18.2.1 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⁾。

18.2.2 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⁾。

18.2.3 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¹¹⁾。

18.3 動物での作用

18.3.1 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¹²⁾。

18.3.2 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¹²⁾。麻酔雄イヌにおいては、 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⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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

分子式：C₂₄H₂₈N₂O₃

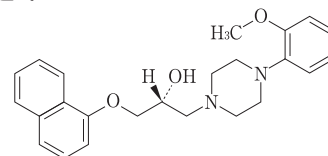
分子量：392.49

性状：白色の結晶性の粉末である。

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。光によって徐々に淡褐色となる。

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。

化学構造式：



及び鏡像異性体

融点：126~129°C

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。

22. 包装

〈ナフトピジルOD錠25mg[FFP]〉

(PTP：乾燥剤入り) 100錠(10錠×10) 140錠(14錠×10)

〈ナフトピジルOD錠50mg[FFP]〉

(PTP：乾燥剤入り) 100錠(10錠×10)

〈ナフトピジルOD錠75mg[FFP]〉

(PTP：乾燥剤入り) 100錠(10錠×10) 140錠(14錠×10)

23. 主要文献

- 1) 中島 光好ほか：臨床医薬 1992；8(Suppl.3)：11-29
- 2) 共創未来ファーマ株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 3) 寺門 敬夫ほか：臨床医薬 1992；8(Suppl.3)：3-9
- 4) 深谷 保男ほか：西日本泌尿器科 1992；54(5)：697-710
- 5) 山口 脩ほか：基礎と臨床 1997；31(3)：1315-1360
- 6) 山口 脩ほか：臨床医薬 1992；8(3)：699-722
- 7) 山西 友典ほか：泌尿器外科 1992；5(4)：359-363
- 8) Yamada S, et al.：Life Sci. 1992；50(2)：127-135
- 9) 山中 直人ほか：泌尿器科紀要 1991；37：1759-1772
- 10) 平川 真治ほか：西日本日泌尿器科 1991；53(4)：572-578
- 11) Yasuda K, et al.：Prostate. 1994；25：46-52
- 12) 森 龍太郎ほか：薬理と治療 1992；20(2)：375-381
- 13) Takei R, et al.：Jpn J Pharmacol. 1999；79：447-454

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共創未来ファーマ株式会社 お客様相談室
〒155-8655 東京都世田谷区代沢5-2-1
TEL 050-3383-3846

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 共創未来ファーマ株式会社

東京都品川区広町1-4-4