

総合製品情報概要



前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤 薬価基準収載
日本薬局方 ナフトピジル錠・ナフトピジル口腔内崩壊錠

フリバス[®]錠 25mg・50mg・75mg

フリバス[®]OD錠 25mg・50mg・75mg

Flivas[®] Tablets
Flivas[®] OD Tablets

処方箋医薬品*

*注意-医師等の処方箋により使用すること

【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

目次

開発の経緯

3

フリバスの特性

4

製品情報（ドラッグインフォメーション）

5

臨床成績

10

第Ⅲ相試験（用量反応試験）	10
1. 自覚症状	10
2. 他覚所見	12
3. 排尿症状のQOL	13
4. 全般改善度	14
5. 副作用	14
副作用	15
副作用	15

薬物動態

17

吸収（健康成人）	17
1. 単回投与	17
2. 食事の影響	17
3. 食後反復投与	17
4. フリバスOD錠の生物学的同等性	18
肝機能低下患者における薬物動態（外国人データ）	19
代謝（健康成人）	20
排泄（健康成人）	21
血清蛋白結合率（健康成人）	21

薬効薬理

22

臨床薬理試験	22
他覚所見の推移（前立腺肥大症に伴う排尿障害患者）	22
非臨床試験	23
1. 作用機序	23
2. 前立腺・尿道に対する選択性（雄イヌ）	24
3. 前立腺の α_1 受容体に対する親和性（ヒト前立腺膜標品： <i>in vitro</i> ）	24

4.クローニングしたヒト α_1 受容体サブタイプへの親和性 (<i>in vitro</i>)	24
5.前立腺収縮に対する抑制作用 (ヒト前立腺TUR-P切片: <i>in vitro</i>)	25
参考情報	25
1.動脈、静脈に対する作用 (ラット摘出血管: <i>in vitro</i>)	25
2.起立性低血圧誘発作用 (ウサギ)	25

安全性薬理試験及び毒性試験

26

安全性薬理試験 (マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、 <i>in vitro</i>)	26
毒性試験	27
1.単回投与毒性試験 (ラット、イヌ)	27
2.反復投与毒性試験 (ラット、イヌ)	27
3.生殖に及ぼす影響 (ラット、ウサギ)	27
4.抗原性 (モルモット、ラット、マウス)	28
5.変異原性 (マウス、 <i>in vitro</i>)	28
6.がん原性試験 (マウス、ラット、 <i>in vitro</i>)	28

製剤学的事項

29

製剤の安定性	29
1.長期保存試験、加速試験、苛酷試験	29
2.無包装状態での安定性	31

取扱い上の注意／包装／関連事項

32

取扱い上の注意	32
包装	32
関連情報	32
承認番号	32
承認年月	32
薬価基準収載年月	32
販売開始年月	32
再審査結果公表年月	32

主要文献

33

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

34

開発の経緯

前立腺肥大症に伴う排尿障害は男子高齢者にみられる疾患です。高齢化社会の進展により患者数が急増しており、それに伴ってQOLの観点から治療の重要性が増しています。近年、神経生理学的研究が進み、 α_1 受容体を介した前立腺・尿道平滑筋の収縮も、発症に関与していると考えられるようになりました。

フリバスはドイツ、ベーリンガー・マンハイム社*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す。

フリバスは、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、雄イヌを用いた実験において前立腺・尿道平滑筋に対して選択的な効果を発揮しました。また、臨床においても、1日1回の投与で有効性が認められました。

嚥下困難な高齢の方などでの服薬コンプライアンス向上を図り、水なしでも服用できるOD錠を2006年7月から販売しています。

*：1998年8月、ベーリンガー・マンハイム社はエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社に統合されました。

フリバスの特性

- 1** 前立腺肥大症に伴う排尿障害治療専門の α_1 受容体遮断剤です。
- 2** 血管に比べて前立腺・尿道に作用します。
(雄イヌ) [→24頁]
- 3** 投与は1日1回です。
- 4** 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ります。
また、排尿症状のQOLに改善がみられます。[→10~14、22頁]
- 5** 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ました。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%)でした。(再審査終了時)
重大な副作用として肝機能障害、黄疸、失神、意識喪失(頻度不明)があらわれることがあります。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

禁忌

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	
* 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	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	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、 <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	片面割線入りの白色素錠		黄白色～淡黄色の 片面割線入りの素錠	白色素錠口腔内崩壊錠			
★ 外形	表						
	裏						
	側面						
★ 大きさ	直径 8.0mm 厚み 3.1mm	直径 9.5mm 厚み 4.3mm	直径 9.5mm 厚み 4.6mm	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	160mg	320mg	335mg	100mg	200mg	300mg	
★ 識別コード							

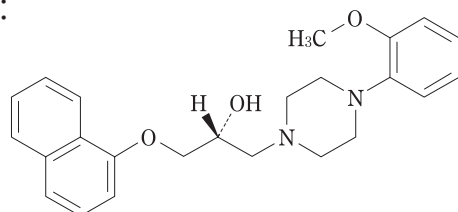
フリバス錠：**2018年 8月改訂(第21版)
*2014年11月改訂(第20版 日本薬局方改正に伴う改訂)
フリバスOD錠：**2018年 8月改訂(第12版)
*2014年11月改訂(第11版 日本薬局方改正に伴う改訂)

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：(2*RS*)-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。

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。

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 [健常人に比し、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。

<フリバスOD錠>

- (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。

フリバス錠：**2018年 8月改訂(第21版)
 *2014年11月改訂(第20版 日本薬局方改正に伴う改訂)
 フリバスOD錠：★★2018年 8月改訂(第12版)
 ★2014年11月改訂(第11版 日本薬局方改正に伴う改訂)

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

分類 \ 頻度	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。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

フリバス錠：**2018年 8月改訂(第21版)
*2014年11月改訂(第20版 日本薬局方改正に伴う改訂)
フリバスOD錠：★★2018年 8月改訂(第12版)
★2014年11月改訂(第11版 日本薬局方改正に伴う改訂)

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)

<フリバスOD錠>

(2) 服用時

- 1) 本剤は舌の上への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。
- (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。
- (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。

2018年8月現在の製品添付文書に基づいて作成しました。

臨床成績

「禁忌を含む使用上の注意」等は5～9頁をご参照ください。

第Ⅲ相試験（用量反応試験）¹⁾、注)

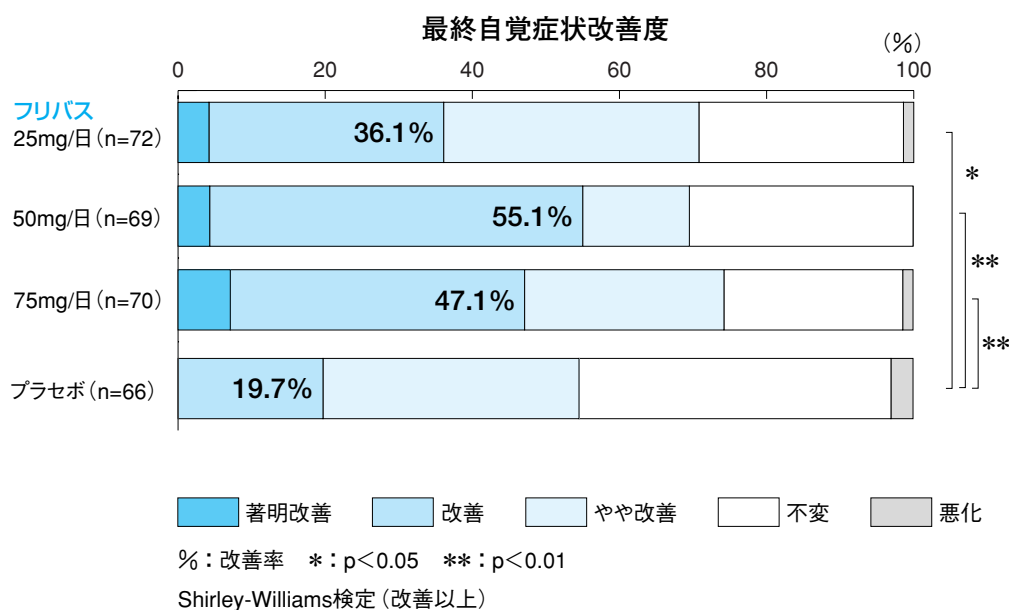
注) ナフトピジル錠(普通錠)のデータ

目的：ナフトピジルの用量反応性およびプラセボに対する臨床的有用性を、二重盲検群間比較法により検討する。
対象：前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 333例
投与方法：観察期間1週間以上、治療期間5週間とした。1日1回朝食後投与。
プラセボ群 (n=79)：プラセボ5週間
25mg群 (n=86)：25mg/日5週間
50mg群 (n=86)：25mg/日1週間、50mg/日4週間
75mg群 (n=82)：25mg/日1週間、75mg/日4週間
評価方法：自覚症状改善度、全般改善度(自覚症状と他覚所見)、概括安全度、有用性

1. 自覚症状(投与終了時に判定)

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にフリバス25～75mgを1日1回、5週間投与したところ、最終自覚症状改善度におけるフリバスの改善率(改善以上)は、プラセボと比較して有意に高かった。また、自覚症状を症状別にみたところ、フリバスはプラセボと比べ高い改善率を示し、「尿線の状態」「排尿開始から終了までの時間」「排尿時の腹圧」では50mg/日以上群で、「残尿感」は75mg/日群で、プラセボと比べて有意な改善であった。

●最終自覚症状改善度

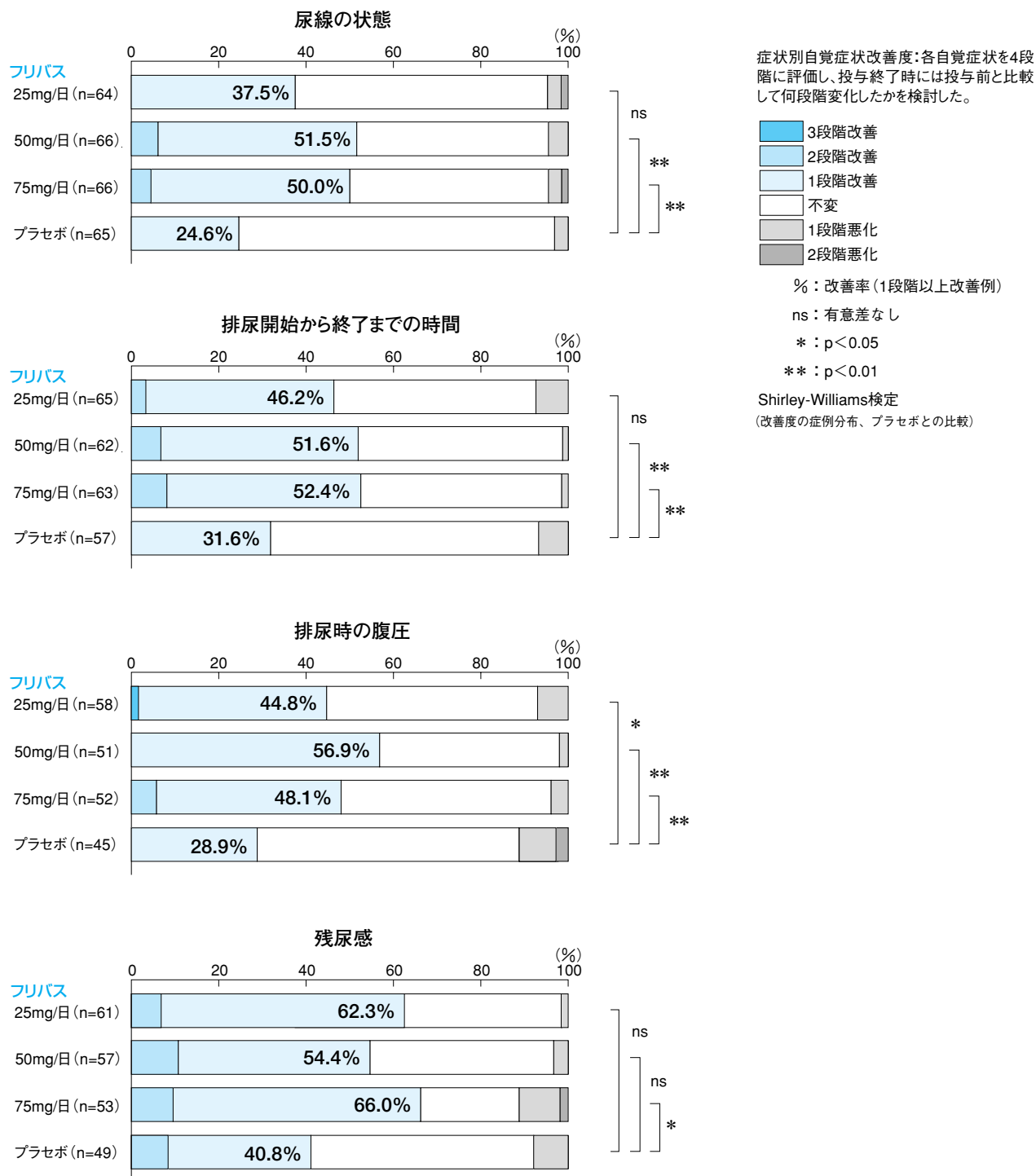


1)承認時評価資料, 山口 脩 他. 基礎と臨床. 1997; 31(3):1315-1360.

■ 「使用上の注意」5.高齢者への投与(抜粋)

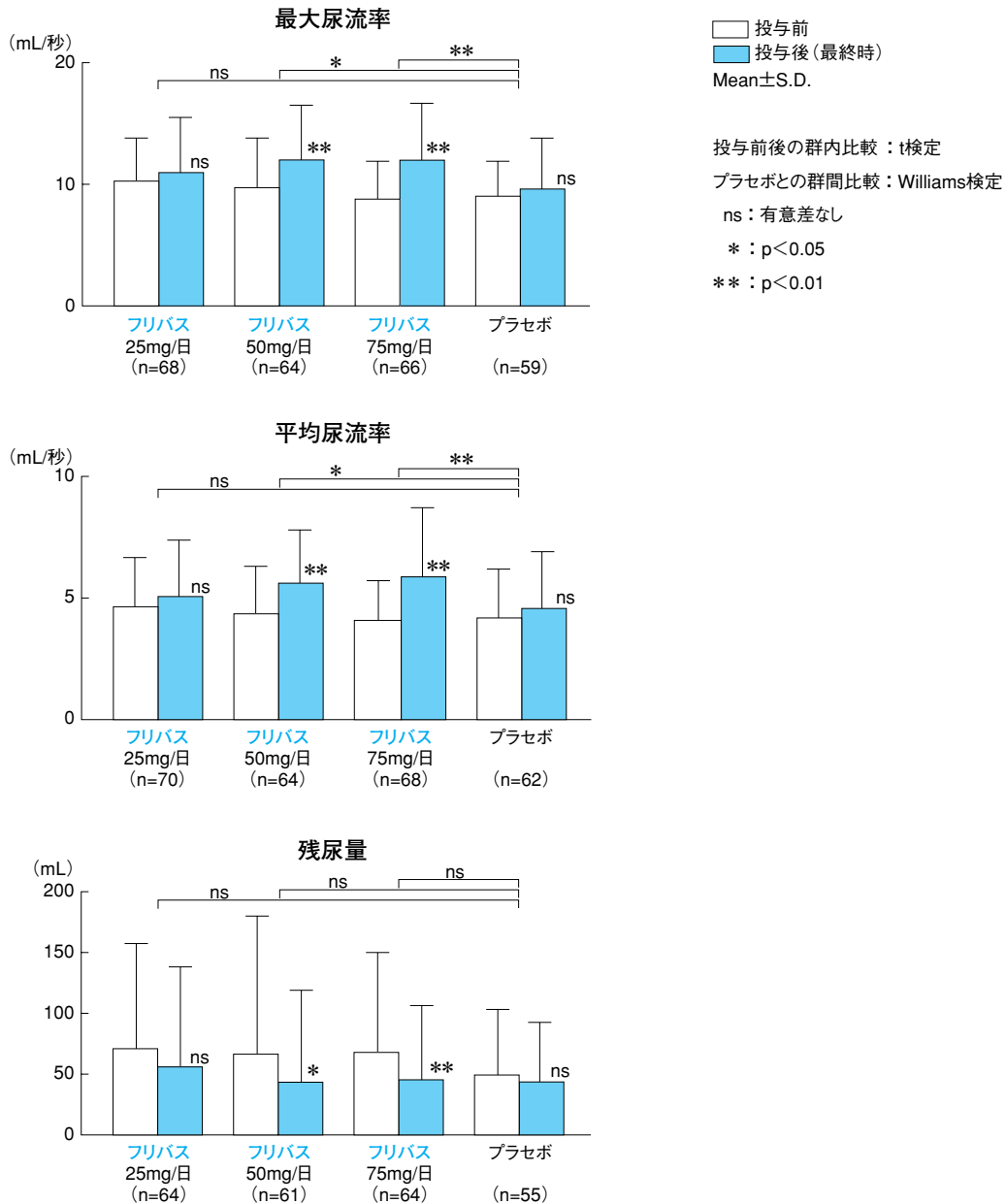
高齢者では低用量(例えば12.5mg/日等)から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[本剤は、主として肝臓から排泄されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため、排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。]

● 症状別改善度



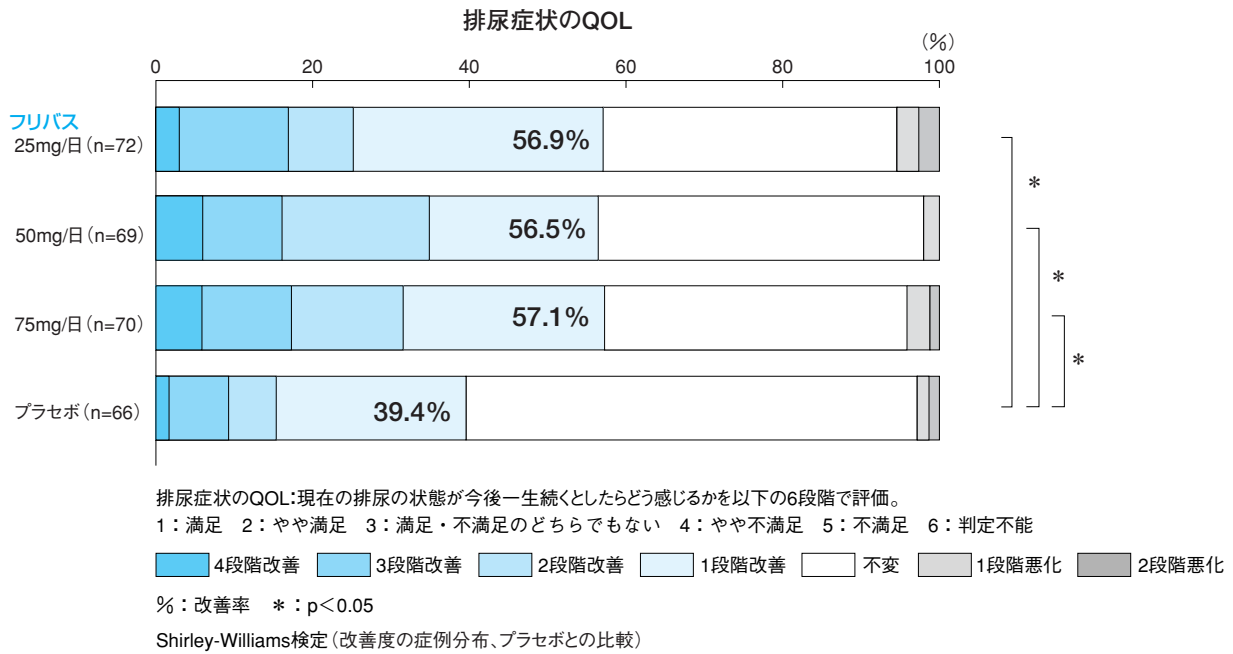
2.他覚所見

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にフリバス25~75mgを1日1回、5週間投与したところ、フリバスは「最大尿流率」「平均尿流率」「残尿量」などの他覚所見を改善した。プラセボと比較すると「最大尿流率」「平均尿流率」では50mg/日以上以上の群で有意な改善を示した。



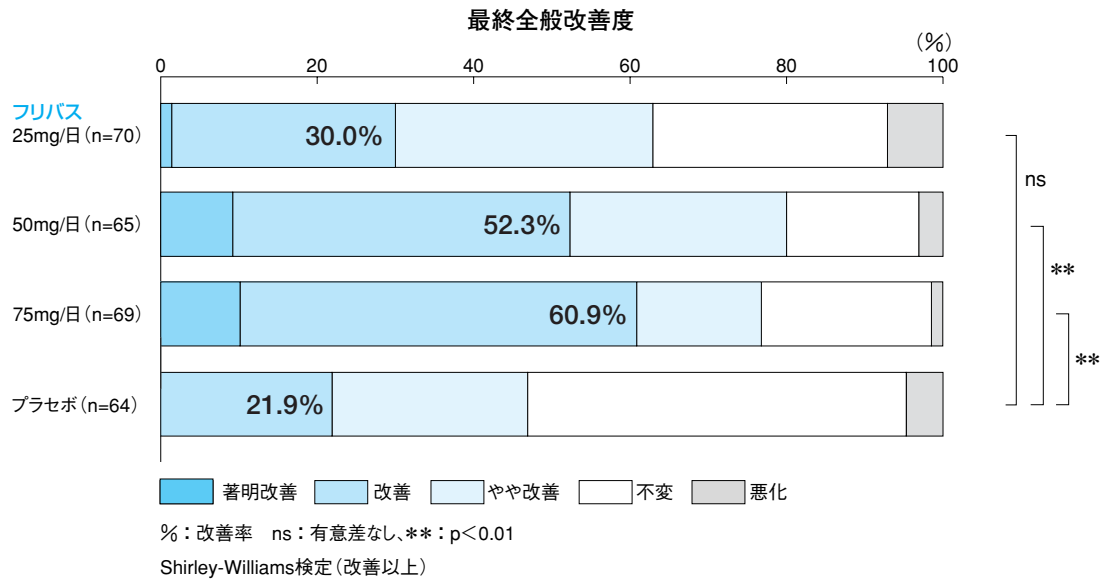
3.排尿症状のQOL

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にフリバス25~75mgを1日1回、5週間投与したところ、フリバスは排尿症状のQOLをプラセボと比較して有意に改善した。



4.全般改善度（投与終了時に判定）

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にフリバス25～75mgを1日1回、5週間投与したところ、最終全般改善度におけるフリバスの改善率（改善以上）はプラセボと比較して高く、50mg/日以上群ではその差は有意であった。



5.副作用

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にフリバス25～75mgを1日1回、5週間投与したところ、副作用発現率は、プラセボ群3.90% (3/77)、フリバス25mg/日群11.63% (10/86)、50mg/日群4.71% (4/85)、75mg/日群4.94% (4/81)であった。本試験においてフリバスを投与した252例中18例(7.14%)に副作用が認められた。主な副作用は、めまいが4例(1.59%)、立ちくらみが3例(1.19%)、便秘が2例(0.79%)であった。

重篤な副作用はなかった。投与中止に至った副作用は、フリバス群でめまい2例、浮腫2例、頭痛1例であった。

臨床検査値異常変動は、プラセボ群2例2件、フリバス群全体で17例28件であった。フリバス群28件中15件が肝機能異常で、主なものはAST(GOT)の上昇5件(2.33%)、ALT(GPT)の上昇5件(2.33%)であった。

副作用

副作用(再審査終了時)

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。その主な副作用は浮動性めまい(めまい・ふらつき)209件(0.95%)、体位性めまい(立ちくらみ)93件(0.42%)、低血圧・血圧低下・起立性低血圧44件(0.20%)、胃不快感(胃部不快感)43件(0.20%)であった。

副作用発現状況一覧表

	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(%)			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		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)	耳および迷路障害	2 (0.33)	7 (0.03)	9 (0.04)
胃腸炎		1 (0.005)	1 (0.005)	耳鳴	2 (0.33)	7 (0.03)	9 (0.04)
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)	心臓障害		21 (0.10)	21 (0.10)
前立腺癌		3 (0.01)	3 (0.01)	動悸		16 (0.07)	16 (0.07)
血液およびリンパ系障害		3 (0.01)	3 (0.01)	頻脈		1 (0.005)	1 (0.005)
貧血		3 (0.01)	3 (0.01)	心房細動		1 (0.005)	1 (0.005)
免疫系障害		1 (0.005)	1 (0.005)	期外収縮		1 (0.005)	1 (0.005)
過敏症		1 (0.005)	1 (0.005)	うっ血性心不全		1 (0.005)	1 (0.005)
代謝および栄養障害		8 (0.04)	8 (0.04)	心血管障害		1 (0.005)	1 (0.005)
食欲不振		2 (0.01)	2 (0.01)	血管障害	1 (0.16)	48 (0.22)	49 (0.22)
食欲減退		1 (0.005)	1 (0.005)	低血圧	1 (0.16)	36 (0.17)	37 (0.17)
糖尿病		2 (0.01)	2 (0.01)	起立性低血圧		6 (0.03)	6 (0.03)
高尿酸血症		2 (0.01)	2 (0.01)	高血圧		3 (0.01)	3 (0.01)
低クロール血症		1 (0.005)	1 (0.005)	潮紅		2 (0.01)	2 (0.01)
低ナトリウム血症		1 (0.005)	1 (0.005)	ぼてり		1 (0.005)	1 (0.005)
精神障害		1 (0.005)	1 (0.005)	呼吸器、胸郭および縦隔障害		6 (0.03)	6 (0.03)
無感情		1 (0.005)	1 (0.005)	鼻閉		4 (0.02)	4 (0.02)
神経系障害	12 (1.96)	321 (1.50)	333 (1.51)	鼻出血		1 (0.005)	1 (0.005)
浮動性めまい	7 (1.15)	202 (0.94)	209 (0.95)	咽頭不快感		1 (0.005)	1 (0.005)
体位性めまい	3 (0.49)	90 (0.42)	93 (0.42)	胃腸障害	5 (0.82)	103 (0.48)	108 (0.49)
頭痛	2 (0.33)	24 (0.11)	26 (0.12)	胃不快感	2 (0.33)	41 (0.19)	43 (0.20)
頭部不快感		3 (0.01)	3 (0.01)	腹部不快感		2 (0.01)	2 (0.01)
傾眠		10 (0.05)	10 (0.05)	上腹部痛		4 (0.02)	4 (0.02)
鎮静		1 (0.005)	1 (0.005)	腹痛		1 (0.005)	1 (0.005)
振戦		4 (0.02)	4 (0.02)	下腹部痛		1 (0.005)	1 (0.005)
感覚減退		4 (0.02)	4 (0.02)	便秘	2 (0.33)	19 (0.09)	21 (0.10)
一過性脳虚血発作		1 (0.005)	1 (0.005)	イレウス		1 (0.005)	1 (0.005)
脳梗塞		1 (0.005)	1 (0.005)	腸管閉塞		1 (0.005)	1 (0.005)
味覚異常		3 (0.01)	3 (0.01)	腹部膨満		3 (0.01)	3 (0.01)
眼障害	1 (0.16)	3 (0.01)	4 (0.02)	消化不良		2 (0.01)	2 (0.01)
眼瞼浮腫	1 (0.16)	1 (0.005)	2 (0.01)	下痢	1 (0.16)	22 (0.10)	23 (0.10)
眼そう痒症		1 (0.005)	1 (0.005)	軟便		1 (0.005)	1 (0.005)
霧視		1 (0.005)	1 (0.005)	悪心		8 (0.04)	8 (0.04)
眼充血		1 (0.005)	1 (0.005)	口の感覚鈍麻		1 (0.005)	1 (0.005)
				後腹膜線維症		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(%)			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		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
肝胆道系障害		5 (0.02)	5 (0.02)	無力症		1 (0.005)	1 (0.005)
肝機能異常		5 (0.02)	5 (0.02)	口渴	1 (0.16)	15 (0.07)	16 (0.07)
皮膚および皮下組織障害		53 (0.25)	53 (0.24)	浮腫	2 (0.33)	7 (0.03)	9 (0.04)
発疹		24 (0.11)	24 (0.11)	末梢性浮腫		1 (0.005)	1 (0.005)
薬疹		5 (0.02)	5 (0.02)	全身性浮腫		1 (0.005)	1 (0.005)
湿疹		2 (0.01)	2 (0.01)	悪寒	2 (0.33)	1 (0.005)	3 (0.01)
中毒性皮膚		1 (0.005)	1 (0.005)	熱感		1 (0.005)	1 (0.005)
多形紅斑		1 (0.005)	1 (0.005)	臨床検査		68 (0.32)	68 (0.31)
皮膚炎		1 (0.005)	1 (0.005)	血圧低下		1 (0.005)	1 (0.005)
手皮膚炎		1 (0.005)	1 (0.005)	血中ALP増加		6 (0.03)	6 (0.03)
蕁麻疹		5 (0.02)	5 (0.02)	血中ALP減少		1 (0.005)	1 (0.005)
全身性蕁麻疹		1 (0.005)	1 (0.005)	血中LDH増加		7 (0.03)	7 (0.03)
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.005)	1 (0.005)	血中LDH減少		1 (0.005)	1 (0.005)
そう痒症		9 (0.04)	9 (0.04)	血中CK増加		1 (0.005)	1 (0.005)
全身性そう痒症		1 (0.005)	1 (0.005)	白血球数増加		4 (0.02)	4 (0.02)
寝汗		2 (0.01)	2 (0.01)	リンパ球数減少		1 (0.005)	1 (0.005)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.16)	7 (0.03)	8 (0.04)	血小板数減少		2 (0.01)	2 (0.01)
筋骨格硬直	1 (0.16)	1 (0.005)	2 (0.01)	赤血球数増加		1 (0.005)	1 (0.005)
四肢痛		3 (0.01)	3 (0.01)	赤血球数減少		1 (0.005)	1 (0.005)
背部痛		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)
関節痛		1 (0.005)	1 (0.005)	平均赤血球容積減少		1 (0.005)	1 (0.005)
関節リウマチ		1 (0.005)	1 (0.005)	肝機能検査値異常		1 (0.005)	1 (0.005)
腎および尿路障害		31 (0.14)	31 (0.14)	AST (GOT) 増加		33 (0.15)	33 (0.15)
尿失禁		9 (0.04)	9 (0.04)	ALT (GPT) 増加		27 (0.13)	27 (0.12)
切迫性尿失禁		1 (0.005)	1 (0.005)	γ-GTP増加		6 (0.03)	6 (0.03)
頻尿		8 (0.04)	8 (0.04)	血中コリンエステラーゼ減少		4 (0.02)	4 (0.02)
夜間頻尿		6 (0.03)	6 (0.03)	C-反応性蛋白増加		1 (0.005)	1 (0.005)
多尿		1 (0.005)	1 (0.005)	前立腺特異性抗原増加		1 (0.005)	1 (0.005)
排尿困難		1 (0.005)	1 (0.005)	血中トリグリセリド増加		3 (0.01)	3 (0.01)
尿閉		1 (0.005)	1 (0.005)	血中トリグリセリド減少		1 (0.005)	1 (0.005)
尿道痛		1 (0.005)	1 (0.005)	血中コレステロール増加		2 (0.01)	2 (0.01)
腎不全		1 (0.005)	1 (0.005)	血中コレステロール減少		1 (0.005)	1 (0.005)
腎機能障害		2 (0.01)	2 (0.01)	血中ブドウ糖増加		3 (0.01)	3 (0.01)
蛋白尿		1 (0.005)	1 (0.005)	血中尿酸増加		1 (0.005)	1 (0.005)
生殖系および乳房障害		5 (0.02)	5 (0.02)	総蛋白減少		2 (0.01)	2 (0.01)
勃起不全		2 (0.01)	2 (0.01)	血中アルブミン減少		1 (0.005)	1 (0.005)
前立腺炎		2 (0.01)	2 (0.01)	チモール混濁反応異常		1 (0.005)	1 (0.005)
会陰痛		1 (0.005)	1 (0.005)	血中BUN増加		4 (0.02)	4 (0.02)
全身障害および投与局所様態	6 (0.98)	50 (0.23)	56 (0.25)	血中クレアチニン増加		1 (0.005)	1 (0.005)
倦怠感	1 (0.16)	19 (0.09)	20 (0.09)	残尿量		1 (0.005)	1 (0.005)
異常感(気分不良)		1 (0.005)	1 (0.005)	血中ナトリウム増加		1 (0.005)	1 (0.005)
異常感(ぼーっとした)		1 (0.005)	1 (0.005)	血中カリウム増加		1 (0.005)	1 (0.005)
不快感		1 (0.005)	1 (0.005)	傷害、中毒および処置合併症		1 (0.005)	1 (0.005)
胸部不快感		3 (0.01)	3 (0.01)	転倒		1 (0.005)	1 (0.005)

ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)Version7.1 但し、一部の用語は略語などを用いた。

[再審査終了時、社内集計]

*：プリラス錠(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。

吸収（健康成人）^{2,3)}

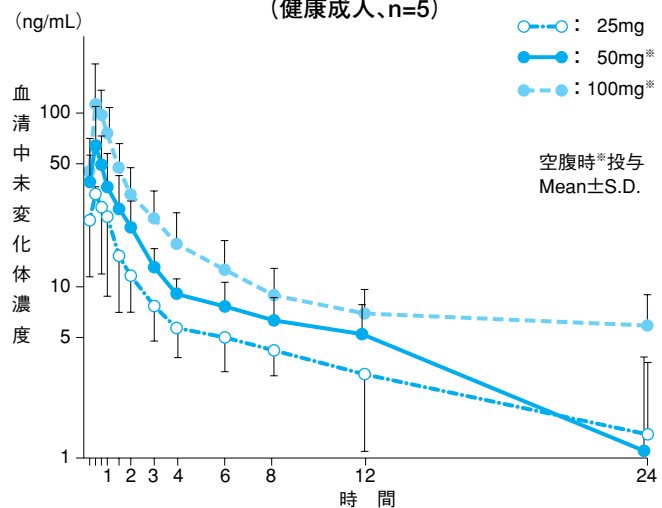
1. 単回投与²⁾

健康成人にフリバス25～100mg^{*}を空腹時^{*}単回投与したところ吸収は速やかで、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。

フリバス投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2\beta}$ ¹⁾ (hr)	AUC _{0~∞} (ng·hr/mL)
25mg	0.45±0.21	39.3±10.3	15.2±4.7	181.1±71.8
50mg [*]	0.75±0.71	70.1±32.9	10.3±4.1	235.8±75.3
100mg [*]	0.65±0.22	134.8±55.8	20.1±13.7	522.8±180.4

空腹時^{*}、n=5、Mean±S.D. 1) 24時間までの測定値に基づき算出

血清中未変化体濃度の推移
(健康成人、n=5)



2. 食事の影響²⁾

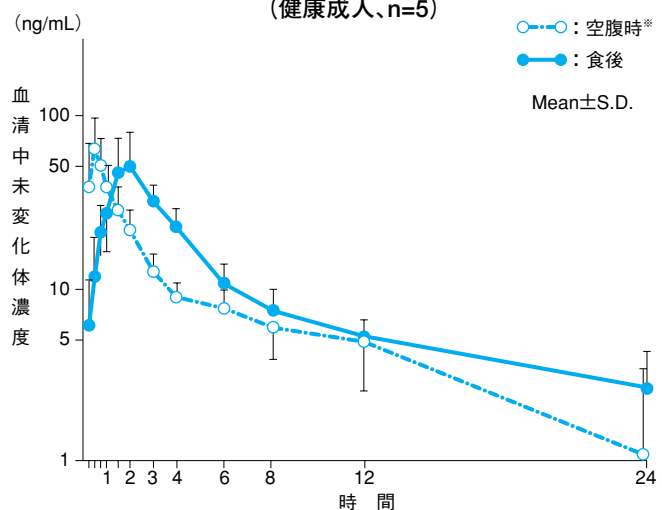
健康成人にフリバス50mg^{*}を空腹時^{*}および食後に単回経口投与したところ、それぞれ0.75時間後、2.20時間後に最高血清中未変化体濃度に達し、摂食により遅延する傾向を示した。しかし、AUC_{0~∞}にわずかな増大がみられたが、最高血清中濃度および消失半減期に変化が認められなかった。

投与時期	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$T_{1/2\beta}$ ¹⁾ (hr)	AUC _{0~∞} (ng·hr/mL)
空腹時 [*]	0.75±0.71	70.1±32.9	10.3±4.1	235.8±75.3
食後	2.20±1.04	58.6±24.2	13.2±5.4	311.6±54.3

フリバス50mg単回投与、n=5、Mean±S.D.

1) 24時間までの測定値に基づき算出

空腹時^{*}および食後の血清中未変化体濃度の推移
(健康成人、n=5)



3. 食後反復投与²⁾

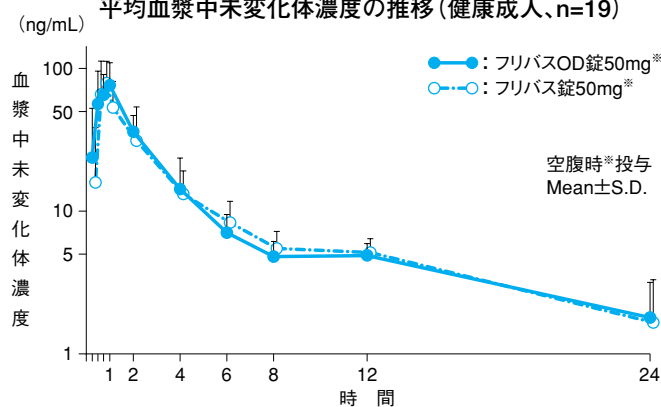
健康成人にフリバス50mg^{*}を1日2回^{*}、6日間(11回)食後反復投与し、投与12時間後の血清中未変化体濃度を毎回測定したところ、4回目以降は有意な上昇が認められず定常状態に達した。

※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。」です。

4. フリバスOD錠の生物学的同等性³⁾

健康成人にフリバスOD錠50mg^{*} (水なしまたは水とともに)とフリバス錠50mg^{*}を水とともに空腹時^{*}に単回経口投与したところ、生物学的同等性が認められた。

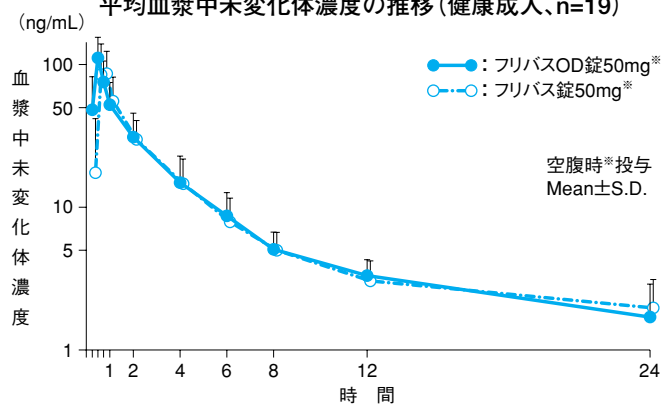
フリバスOD錠50mg^{*} (水なしで服用)とフリバス錠50mg^{*} (水で服用)したときの
平均血漿中未変化体濃度の推移 (健康成人、n=19)



投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2β} (hr)	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
フリバス錠 (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, Mean±S.D.

フリバスOD錠50mg^{*} (水で服用)とフリバス錠50mg^{*} (水で服用)したときの
平均血漿中未変化体濃度の推移 (健康成人、n=19)



投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2β} (hr)	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
フリバス錠 (水で服用) [*]	0.6±0.2	124.3±40.2	10.6±7.2	233.0±56.8	263.4±62.7

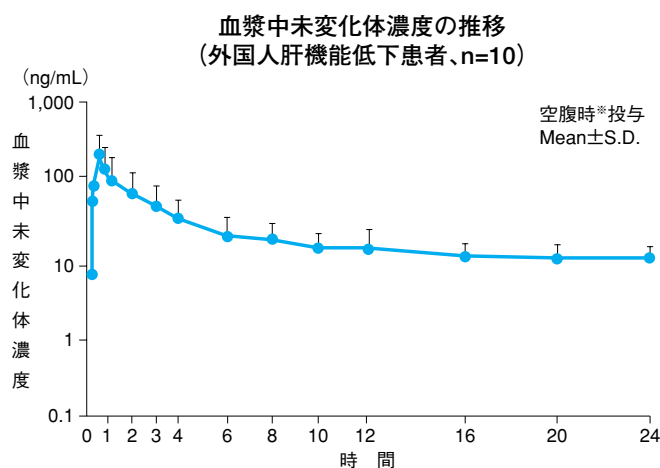
n=19, Mean±S.D.

(2群×2期のクロスオーバー法による比較試験)

※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。」です。

肝機能低下患者における薬物動態（外国人データ）⁴⁾

肝機能低下患者にフリバス50mg^{*}を単回経口投与したところ、血漿中未変化体濃度は高く推移し、消失も遅延した。



Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC _{0~∞} (ng·hr/mL)
0.56±0.17	177.19±205.02	20.31±24.65	814.04±591.50

フリバス50mg^{*}単回投与、n=10、Mean±S.D.

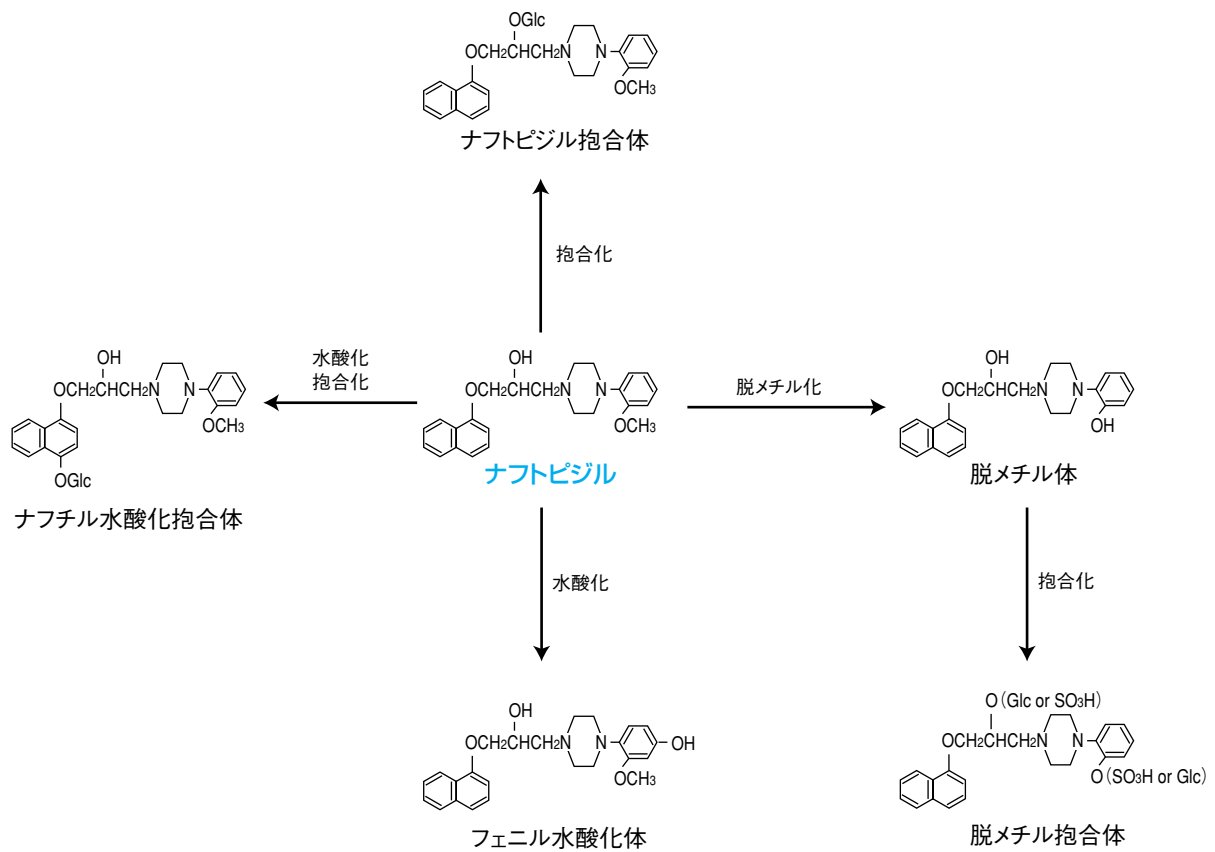
■ 「使用上の注意」1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)(抜粋)

(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。]

※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。」です。

代謝（健康成人）⁵⁾

健康成人にフリバス100mg^{*}を空腹時^{*}単回経口投与した際に検出された血清および尿中代謝物から、主要代謝反応は未変化体のグルクロン酸抱合およびメトキシフェニル基の水酸化であった。また、ナフチル環の水酸化抱合体、メトキシフェニル基の脱メチル体およびその抱合体も認められ、下記のような代謝経路が推定された。



未変化体および主要代謝物の血清中濃度
(100mg^{*}経口投与30分後)

代謝物名	血清中濃度 (ng/mL)
ナフトピジル	124.9±104.3
ナフトピジル抱合体	341.8±258.8
脱メチル体	9.8± 15.2
脱メチル抱合体	26.3± 33.3
フェニル水酸化体	118.7±112.7
ナフチル水酸化抱合体	27.0± 20.6

排泄（健康成人）²⁾

健康成人10名にフリバス25～100mg^{*}を単回経口投与したところ、投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は0.01%以下であった。

胆汁中排泄（ラット）⁶⁾

胆管カニューレションを施行した雄性ラットに¹⁴C-ナフトピジル1mg/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。

腸肝循環（ラット）⁶⁾

胆管カニューレションを施行した雄性ラットに、¹⁴C-ナフトピジル1mg/kgを絶食下に投与して投与後24時間までに採取された胆汁を、別の雄性ラットに十二指腸内投与すると、投与後48時間までに投与量の50.9%が胆汁中に、3.4%が尿中に排出され腸肝循環が認められた。

血清蛋白結合率（健康成人）⁵⁾

健康成人にフリバス100mg^{*}を単回経口投与した際のヒト血清蛋白結合率は98.5%であった。

※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。」です。

薬効薬理

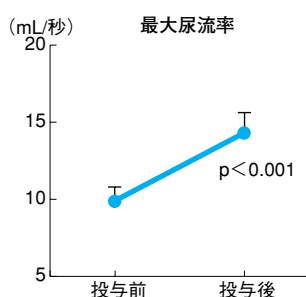
臨床薬理試験⁷⁾

目的：ナフトピジルの下部尿路に対する作用及び有効性、安全性、有用性を検討する。
対象：前立腺肥大症に伴う排尿障害患者 30例
投与方法：観察期1週間プラセボ投与。治療期は25～75mgを1日1回朝食後に計4～6週間投与。
(治療期：25mg/日2週間投与後、50mg/日2週間投与。効果が十分な場合は終了。
効果が不十分で担当医師が増量を妥当と判断した場合は、更に75mg/日2週間投与。)
評価方法：自覚症状改善度、全般改善度(自覚症状と他覚所見)、概括安全度、有用性

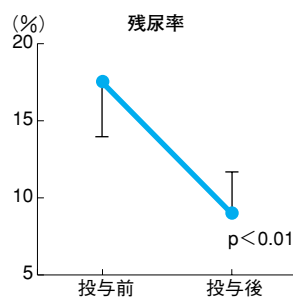
他覚所見の推移(前立腺肥大症に伴う排尿障害患者)

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者にフリバス25～75mgを1日1回、4～6週間投与し、投与前後に尿流動態検査を行い比較した。フリバスは、最大尿流率を投与前に比べて有意に改善し、尿道抵抗の指標である最大尿道閉鎖圧および最小尿道抵抗も投与前に比べて有意に改善した。副作用は30例中、軽度なめまい1例(3.33%)が認められ減量により消失した。

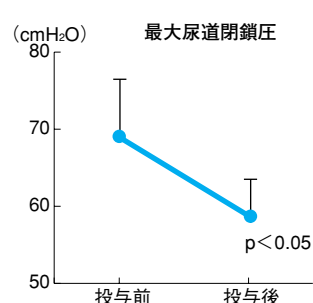
●尿流測定(n=28)



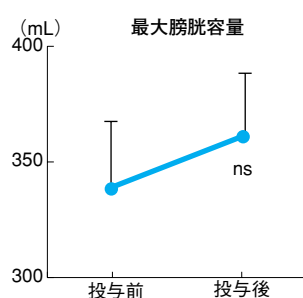
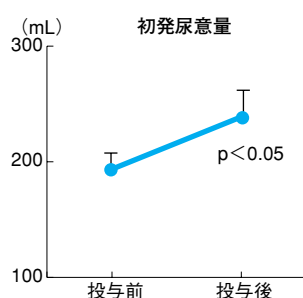
●残尿測定(n=28)



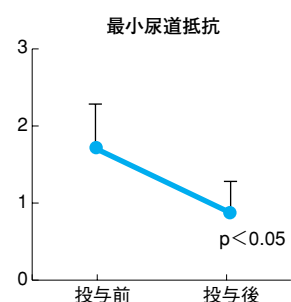
●尿道内圧測定(n=14)



●膀胱内圧測定(n=23)



●内圧・尿流測定(Pressure/flow study)(n=14)



Mean±S.E.
検定: Paired t-test
ns : 有意差なし

7) 承認時評価資料, Yasuda, K., et al. The Prostate. 1994; 25: 46-52.

■「使用上の注意」5.高齢者への投与(抜粋)

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。]

非臨床試験

1.作用機序

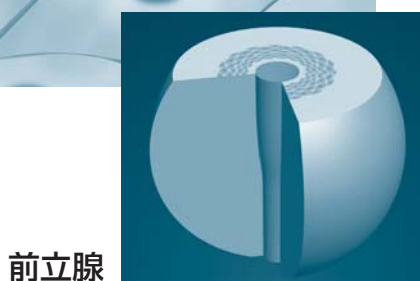
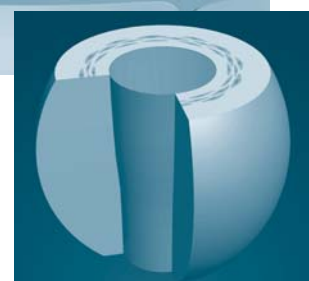
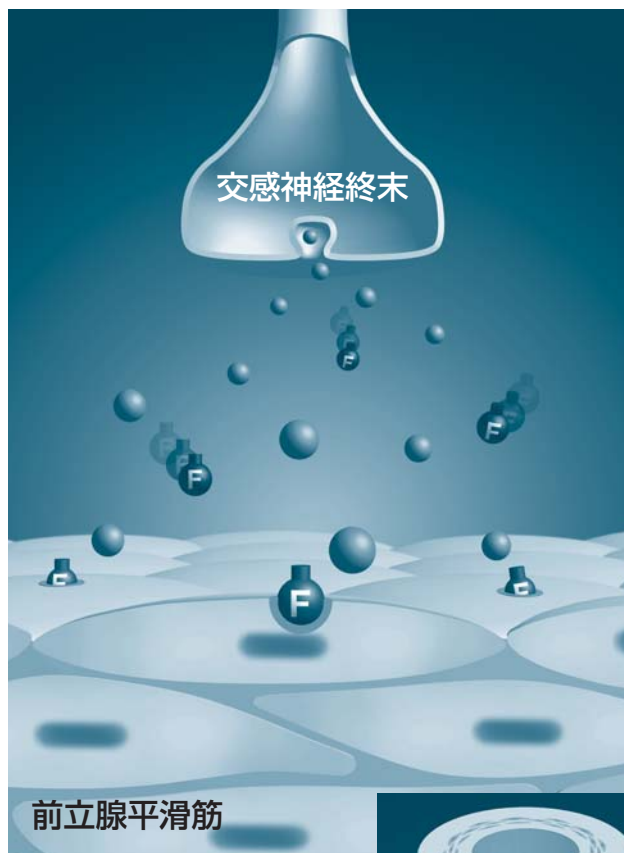
前立腺肥大症に伴う排尿障害と α_1 受容体

前立腺は平滑筋が豊富な臓器であり、下腹神経の神経終末から放出されるノルアドレナリンが平滑筋上に分布する α_1 受容体に結合し、前立腺や尿道を収縮させる。

前立腺肥大症患者では、腺腫の肥大に伴い、平滑筋の増加、 α_1 受容体数の増加および α_1 受容体感受性の高まりが認められる。このため、いったん下腹神経が刺激されると、 α_1 受容体を介した前立腺・尿道平滑筋の収縮が亢進し、前立腺部尿道の緊張が高まることにより排尿障害が出現する（機能的閉塞）。

フリバスによる排尿障害の改善

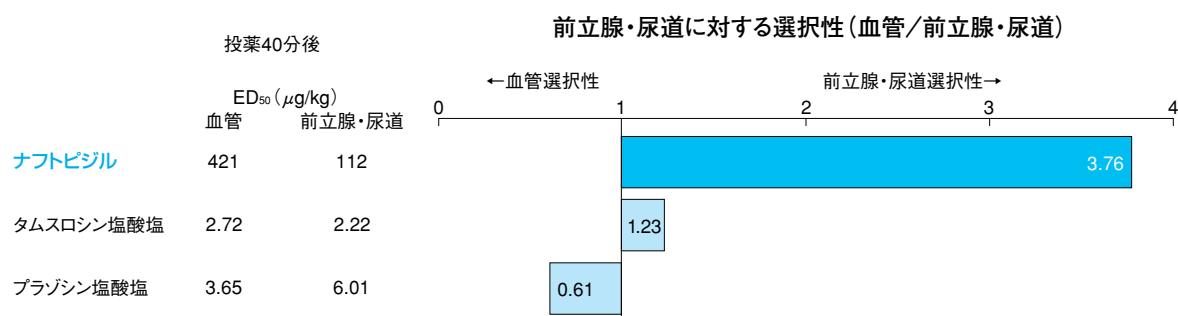
フリバス（ナフトピジル）は、前立腺・尿道への選択性が高い α_1 受容体遮断剤である。フリバスは1日1回投与で、投与されると速やかに前立腺・尿道部の α_1 受容体を遮断し、前立腺・尿道平滑筋を持続的に弛緩させ、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。



F : フリバス
● : ノルアドレナリン

2.前立腺・尿道に対する選択性(雄イヌ)⁸⁾

ナフトピジルの α_1 受容体遮断作用による収縮抑制効果は、血管に比べて前立腺・尿道に選択的で、その選択性は約4倍であった。



方法： α_1 受容体作動薬(フェニレフリン)を静脈内投与し、血管収縮による血圧上昇を50%抑制するのに必要な α_1 受容体遮断剤投与量(血管ED₅₀)、および前立腺・尿道収縮による尿道内圧上昇を50%抑制するのに必要な α_1 受容体遮断剤投与量(前立腺・尿道ED₅₀)を測定した。血管ED₅₀と前立腺・尿道ED₅₀の比較により、各 α_1 受容体遮断剤の前立腺・尿道に対する選択性を検討した(n=6)。

3.前立腺の α_1 受容体に対する親和性(ヒト前立腺膜標品：*in vitro*)⁹⁾

ナフトピジルは、前立腺の α_1 受容体に対して親和性を示した。

ヒト前立腺 α_1 受容体に対する親和性

薬物	Ki値 (nM)
ナフトピジル	11.6±0.4
プラゾシン塩酸塩	0.26±0.04
ウラピジル	235±69
テラゾシン塩酸塩水和物	1.04±0.36
タムスロシン塩酸塩	0.04±0.01

Mean±S.E.

方法：ヒト前立腺膜標品の α_1 受容体に対する[³H]プラゾシン塩酸塩の特異的結合を、50%置き換えるのに必要な各 α_1 受容体遮断剤のモル濃度(Ki値)を測定した(n=3~5)。

4.クローニングしたヒト α_1 受容体サブタイプへの親和性(*in vitro*)⁹⁾

ナフトピジルは、クローニングしたヒト α_1 受容体のサブタイプ*のうち α_{1A} および α_{1D} に高い親和性を示した。

クローニングしたヒト α_1 受容体の各サブタイプに対する親和性

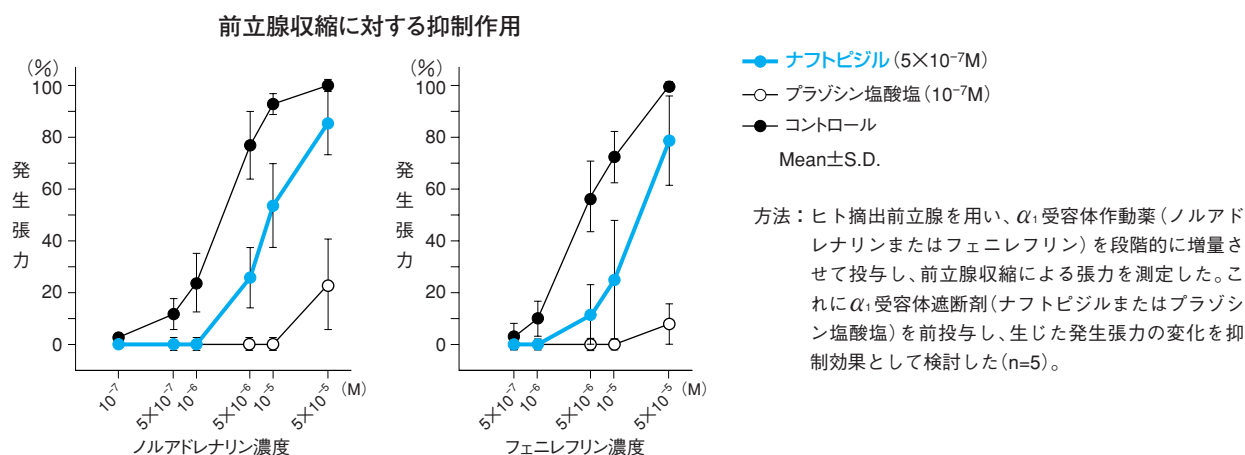
α_1 受容体のサブタイプ	α_{1A} :	α_{1B} :	α_{1D}
ナフトピジル	5.4	1	17
タムスロシン塩酸塩	15	1	4.6
プラゾシン塩酸塩	1.5	1	3.8

* α_1 受容体のサブタイプとして、 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} がクローニングされており、前立腺には α_{1A} 、 α_{1D} が、血管には α_{1B} が多く分布している。

方法：クローニングしたヒトの α_1 受容体サブタイプに対する各 α_1 受容体遮断剤の親和性について、[¹²⁵I]-HEAT(2-[B-(4-hydroxy-3-[¹²⁵I]iodophenyl)ethylamino-methyl]tetralone)を用いて検討した(n=3~5)。

5.前立腺収縮に対する抑制作用 (ヒト前立腺TUR-P切片: *in vitro*)¹⁰⁾

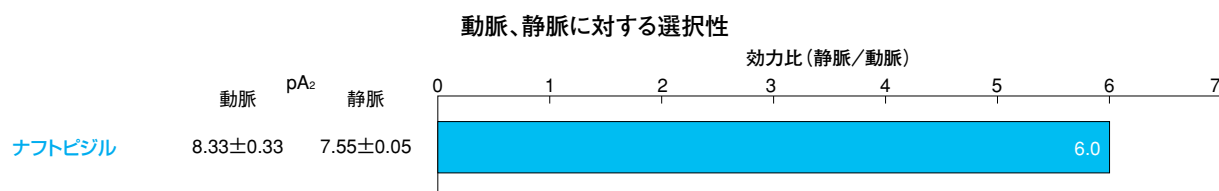
ナフトピジルは、ヒト摘出前立腺において α_1 受容体作動薬(ノルアドレナリン、フェニレフリン)による収縮を抑制した。



参考情報

1.動脈、静脈に対する作用 (ラット摘出血管: *in vitro*)¹¹⁾

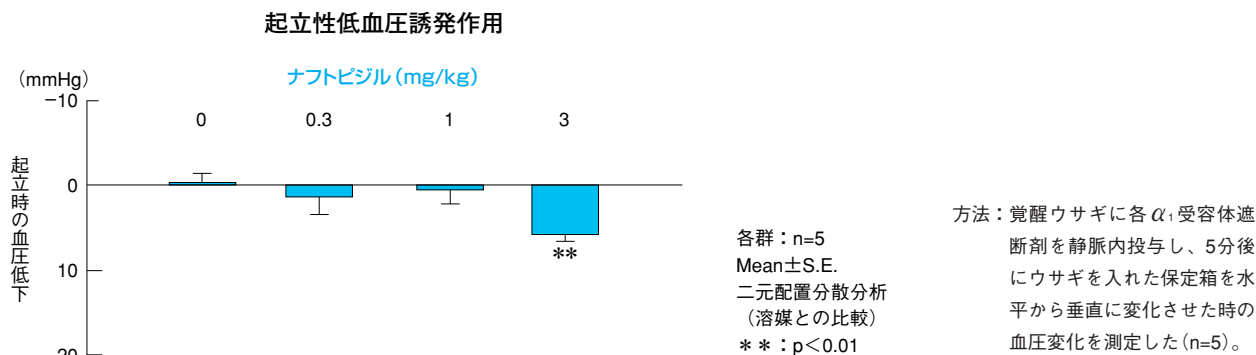
ナフトピジルの α_1 受容体遮断作用は、動脈に比べて容量血管である静脈で弱いことが示された。



方法: ラットより摘出した静脈(門脈)および動脈(胸部大動脈)のノルアドレナリンによる収縮に対する各 α_1 受容体遮断剤のpA₂を測定し、静脈と動脈のpA₂の比を算定し効力比とした(n=5)。

2.起立性低血圧誘発作用 (ウサギ)¹¹⁾

覚醒ウサギを起立させた際の血圧変化を調べたチルト試験において、ナフトピジルの起立時血圧低下は0.3、1mg/kgでは認められず、3mg/kgで発現した。



安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験(マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、*in vitro*)^{12,13)}

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびそれら動物の摘出臓器を用いて、ナフトピジルの中枢神経系・体性神経系、自律神経系・平滑筋、呼吸・循環器・消化器系、血糖値および血清プロラクチンに及ぼす影響を検討した。マウスに10~300mg/kgを経口投与した際、30mg/kg以上の投与群で体温低下が、100mg/kg以上の投与群で自発運動低下、腹筋緊張低下、眼瞼下垂および睡眠時間の延長が認められ、300mg/kgでは抵抗性低下、腹這い姿勢、よろめき歩行および協調運動抑制が認められた。ラットに30~300mg/kgを経口投与した際は、100mg/kg以上の投与群で皮質脳波の高振幅徐波化および海馬脳波の脱同期化が認められ、0.1~3mg/kgを静脈注射した際は1、3mg/kgの投与群で脊髄反射の軽度抑制が認められた。*in vitro*試験では 10^{-6} ~ 10^{-4} Mの作用濃度で、回腸および子宮の自発運動を抑制した。イヌに0.01~5mg/kgを静脈注射した際、0.01mg/kg以上の投与群で大腿動脈血流量が増加し、0.1mg/kg以上の投与群では降圧、総頸動脈血流量の増加心拍数および呼吸数の増加が認められたが、3.5mg/kgの投与群では血流量および心拍数は減少した。心電図には影響が認められなかった。また、マウスに300、1,000mg/kg経口投与した際、77週目で血清プロラクチンの有意な増加が認められた。

毒性試験

1. 単回投与毒性試験¹⁴⁾ (ラット、イヌ)

LD₅₀値 (mg/kg)

動物種	性別	経口	皮下	腹腔内
ラット	♂	>7,980	>5,000	3,053
	♀	6,579	>5,000	1,299
イヌ	♂	>5,000	—	—

2. 反復投与毒性試験^{15~20)} (ラット、イヌ)

ラットに1日10、40および160mg/kgを3ヵ月間経口投与した結果、160mg/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。(無影響量：40mg/kg/日)

イヌに1日10、40、160、400および800mg/kgを3ヵ月間経口投与した結果、400mg/kg以上の投与群で横臥が、800mg/kg投与群で振戦が認められた。なお、予備試験の結果、イヌに1日1,000mg/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た。(無影響量：160mg/kg/日)

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

イヌに1日25、100および400mg/kgを12ヵ月間経口投与した結果、100mg/kg以上の投与群で腹臥が、400mg/kg投与群で振戦が認められた。(無影響量：25mg/kg/日)

3. 生殖に及ぼす影響 (ラット、ウサギ)

● 受胎能、一般生殖機能試験²¹⁾ (ラット)

ラットに1日10、40および160mg/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、160mg/kg投与群において、母動物の体重増加抑制、出生児 (F₁) の平均出産児数および平均生存児数の減少、出生児の体重増加抑制が認められた。

● 性周期への影響²²⁾ (ラット)

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

●器官形成期投与試験^{23,24)} (ラット、ウサギ)

ラットに妊娠7日より17日まで1日8、40および200mg/kgを経口投与した結果、200mg/kg投与群において、母動物に体重増加抑制、摂餌量の減少、胎児体重およ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、胎児致死作用および催奇形性は認められなかった。

ウサギに妊娠7日より19日まで1日10、30および100mg/kgを経口投与した結果、100mg/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。

●周産期および授乳期投与試験²⁵⁾ (ラット)

ラットに妊娠16日より分娩後21日まで1日10、40および160mg/kgを経口投与した結果、160mg/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。

4.抗原性²⁶⁾ (モルモット、ラット、マウス)

モルモット全身性アナフィラキシー反応、ラット受身皮膚アナフィラキシー反応および感作マウス血清を用いた受身赤血球凝集反応のすべてに陰性であった。

5.変異原性²⁷⁾ (マウス、*in vitro*)

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験およびマウスを用いた小核試験で変異原性は認められなかった。

6.がん原性試験^{28~30)} (マウス、ラット、*in vitro*)

マウスおよびラットを用いた約2年間の混餌投与試験において、雌マウスで乳腺腫瘍が有意に増加したが、他の腫瘍では対照群と投与群の発現数および発現時期に差異はなく、特定腫瘍の発現も認められなかった。乳腺腫瘍の有意な増加は、ナフトピジルによるプロラクチンの分泌亢進が関与したマウスのみ認められた腫瘍発生所見と判断した。ラットでは腫瘍発現を示唆する所見は認められなかった。

なお、*in vitro*の実験の結果、ヒト乳癌細胞 (MCF-7) およびマウス乳癌細胞 (FM3A) に対するナフトピジルの増殖促進作用は認められなかった。

製剤学的事項

製剤の安定性

1. 長期保存試験、加速試験、苛酷試験

試験項目：性状、紫外線吸収スペクトル、崩壊試験、定量、類縁物質、溶出試験、水分

フリバス錠

	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ヵ月	PTP包装	変化なし			
	加速試験	40℃, 75%RH, 暗所	6ヵ月	PTP包装	変化なし			
25mg	苛酷試験	温度	65℃, 暗所	3ヵ月	褐色ガラス瓶	2ヵ月からわずかに着色を認め、3ヵ月で淡褐色を呈した。		
		湿度	25℃	75%RH	暗所	6ヵ月	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 (6,000lx)	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	保存形態	結果	
75mg	長期保存試験	25℃, 60%RH, 暗所	36ヵ月	PTP包装+紙箱	変化なし	
	加速試験	40℃, 75%RH, 暗所	6ヵ月	PTP包装	変化なし	
				ポリエチレンボトル		
	苛酷試験	温度	60℃, 暗所	1ヵ月	ガラスシャーレ (気密)	変化なし
		湿度	25℃, 84%RH, 暗所	1ヵ月	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 (3,000lx)	120万lx・hr	ガラスシャーレ (開放)	変化なし	

フリバスOD錠

	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ヵ月	PTP包装/紙箱 (気密)	変化なし
	加速試験	40°C, 75%RH, 暗所	7ヵ月	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ヵ月	PTP包装/紙箱 (気密)	変化なし	
	加速試験	40°C, 75%RH, 暗所	6ヵ月	PTP包装/紙箱 (気密)	変化なし	
	苛酷試験	温度	60°C, 暗所	3ヵ月	無色ガラス瓶 (気密)	変化なし
		湿度	25°C, 85%RH, 暗所	1ヵ月	無色ガラス瓶 (開放)	変化なし
		光	25°C, D ₆₅ ランプ下 (3,500lx)	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ヵ月	PTP包装/紙箱 (気密)	変化なし	
	加速試験	40°C, 75%RH, 暗所	6ヵ月	PTP包装/紙箱 (気密)	変化なし	
	苛酷試験	温度	60°C, 暗所	3ヵ月	無色ガラス瓶 (気密)	変化なし
		湿度	25°C, 84%RH, 暗所	1ヵ月	無色ガラス瓶 (開放)	変化なし
		光	25°C, D ₆₅ ランプ下 (3,500lx)	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	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 30℃/75%RH (遮光、開放)	6ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし
光 D ₆₅ ランプ下 5,000 lx (気密)	60万lx・hr	変化なし	変化なし	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	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	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 30℃/75%RH (遮光、開放)	6ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし
光 D ₆₅ ランプ下 1,000 lx (気密)	60万lx・hr	変化なし	変化なし	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

取扱い上の注意／包装／関連事項

取扱い上の注意

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。

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

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示(3年)

包装

フリバス錠25mg：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：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：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：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)

関連情報

承認番号

フリバス錠 25mg：21000AMZ00901000
フリバス錠 50mg：21000AMZ00902000
フリバス錠 75mg：21700AMZ00515000
フリバスOD錠 25mg：22000AMX00840000
フリバスOD錠 50mg：21800AMZ10259000
フリバスOD錠 75mg：21900AMX00567000

承認年月

フリバス錠 25mg：1998年12月
フリバス錠 50mg：1998年12月
フリバス錠 75mg：2005年3月
フリバスOD錠 25mg：2008年3月
フリバスOD錠 50mg：2006年3月
フリバスOD錠 75mg：2007年3月

薬価基準収載年月

フリバス錠 25mg：1999年2月
フリバス錠 50mg：1999年2月
フリバス錠 75mg：2005年7月
フリバスOD錠 25mg：2008年7月
フリバスOD錠 50mg：2006年7月
フリバスOD錠 75mg：2007年7月

販売開始年月

フリバス錠 25mg：1999年2月
フリバス錠 50mg：1999年2月
フリバス錠 75mg：2005年7月
フリバスOD錠 25mg：2008年7月
フリバスOD錠 50mg：2006年7月
フリバスOD錠 75mg：2007年7月

再審査結果公表年月

フリバス錠 25mg：2009年12月
フリバス錠 50mg：2009年12月

主要文献

- 1) 承認時評価資料, 山口 脩 他. 基礎と臨床. 1997 ; 31 (3) : 1315-1360.
- 2) 承認時評価資料, 中島 光好 他. 臨床医薬. 1992 ; 8 (suppl.3) : 11-29.
- 3) 承認時評価資料, 佐々木利幸 : 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
- 4) 承認時評価資料, 社内資料 肝機能障害患者におけるNaftopidilの動態
- 5) 承認時評価資料, 寺門 敬夫 他. 臨床医薬. 1992 ; 8 (suppl.3) : 3-9.
- 6) 承認時評価資料, 大木 英嗣 他. 基礎と臨床. 1996 ; 30 (10) : 2471-2493.
- 7) 承認時評価資料, Yasuda, K., et al. The Prostate. 1994 ; 25 : 46-52.
- 8) Takei, R., et al. Jpn.J.Pharmacol.1999 ; 79 (4) : 447-454.
- 9) 承認時評価資料, Yamada, S., et al. Life Science.1992 ; 50 (2) : 127-135.
- 10) 承認時評価資料, 山中 直人 他. 泌尿器科紀要. 1991 ; 37 (12) : 1759-1772.
- 11) 承認時評価資料, 北濱 勝弘 他. 薬理と治療.1999 ; 27 (1) : 75-85.
- 12) 承認時評価資料, 山本 浩二 他. 基礎と臨床.1992 ; 26 (1) : 229-246.
- 13) 承認時評価資料, 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
- 14) 承認時評価資料, 高橋 みち子 他. 基礎と臨床.1992 ; 26 (1) : 7-13.
- 15) 承認時評価資料, 社内資料 KT-611のラットを用いた強制経口投与による3カ月亜急性毒性試験および1カ月回復試験
- 16) 承認時評価資料, 社内資料 慢性毒性BM15.275 イヌにおける3カ月間試験
- 17) 承認時評価資料, 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
- 18) 承認時評価資料, 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
- 19) 承認時評価資料, 高橋 みち子 他. 基礎と臨床. 1992 ; 26 (1) : 15-42.
- 20) 承認時評価資料, 寺本 勲 他. 基礎と臨床. 1992 ; 26 (1) : 43-74.
- 21) 承認時評価資料, Barton, ST., et al. 応用薬理. 1994 ; 48 (1) : 17-30.
- 22) 承認時評価資料, 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
- 23) 承認時評価資料, 伊原 敏夫 他. 基礎と臨床. 1992 ; 26 (1) : 75-92.
- 24) 承認時評価資料, Bode, G., et al. 応用薬理.1994 ; 48 (1) : 1-6.
- 25) 承認時評価資料, Leuschner, F., et al. 応用薬理. 1994 ; 48 (1) : 7-15.
- 26) 承認時評価資料, 社内資料 KT-611の抗原性試験
- 27) 承認時評価資料, 園 明 他. 基礎と臨床. 1992 ; 26 (1) : 93-100.
- 28) 承認時評価資料, 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
- 29) 承認時評価資料, 社内資料 BM15.275 (ナフトピジル) のがん原性試験 (ラット)
- 30) 承認時評価資料, 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

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (資料請求先を含む)

旭化成ファーマ株式会社

〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

【資料請求先】

旭化成ファーマ株式会社 医薬情報部くすり相談窓口

☎0120-114-936 (9:00~17:45/土日祝、休業日を除く)

製造販売元(資料請求先)

旭化成ファーマ株式会社

〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号