

## 「使用上の注意」改訂のお知らせ

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤

指定医薬品

処方せん医薬品

注意—医師等の処方せんにより使用すること

フリバス<sup>®</sup>錠25mg、50mg、75mg

フリバス<sup>®</sup>OD錠50mg

一般名：ナフトピジル

2007年4月

No. 2007-5

製造販売元：旭化成ファーマ株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

なお、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

### 1. 改訂内容

( \_\_\_\_\_部：事務連絡に基づく改訂、 \_\_\_\_\_部：自主改訂)

改 訂 後				改 訂 前			
<b>4. 副作用</b> (1) 重大な副作用 1) 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -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) <u>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。</u>				<b>4. 副作用</b> (1) 重大な副作用 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -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) その他の副作用				(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	頻度 分類	0.1～1% 未満	0.1%未満	頻度不明
血液			血小板数減少	該当項目なし			
眼		霧視	術中虹彩緊張低下症候群 (IFIS)、色視症	該当項目なし			
その他		浮腫、尿失禁、悪寒、眼瞼浮腫、肩こり、鼻閉	女性化乳房、胸痛	その他		浮腫、尿失禁、悪寒、眼瞼浮腫、肩こり、霧視、鼻閉	女性化乳房、術中虹彩緊張低下症候群 (IFIS)

☆次頁以降に改訂理由、解説及び改訂後の「使用上の注意」（全文）が記載されていますので、併せてご参照下さい。

## 2. 改訂理由

①厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成19年3月23日付）に基づく改訂

②自主改訂

## 3. 解 説

### 1) 失神、意識喪失

現在までにナフトピジル製剤との因果関係が否定できない「失神」および「意識消失」（「意識障害」等を含む）の副作用報告が8例集積したことから、「重大な副作用」の項に「失神、意識喪失」を追記し、注意喚起を行うこととしました。

発現時期（初発時期）は、不明の1例を除き、投与3～67日目でした。特に、7例中4例では投与1週目に発現しました。

本剤の処置は、不明の1例を除き、全例で中止されました。意識喪失は一過性に回復していますが、起立性低血圧が持続した1例では、CCUに入院し、カテコールアミンの持続投与が行われました。転帰は、不明の1例を除き、全例で回復しました。

発現機序は、本剤の $\alpha_1$ 受容体遮断作用に基づく降圧作用あるいは起立性低血圧に伴い、一過性の意識喪失等があらわれると考えられます。

投与に際して、失神、意識喪失等の異常がみられた場合には、投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行って下さい。

発現症例の一部を以下に示します。

#### <症例の概要>

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 80代	前立腺肥大症 (C型肝炎、 白内障)	50mg 99日間	<b>失神発作</b>	<p>投与開始日 本剤（50mg×1回）の投与開始。</p> <p>投与31日目 自宅でトイレに行こうと歩き始めたところ、急に失神し転倒。転倒後直ちに意識は回復。</p> <p>投与32日目 歩行時に2回立て続けに失神し転倒。転倒後直ぐに意識は回復し、呼名に応じた。</p> <p>投与33日目 近医受診。頭部CT検査を受けたが、異常なし。</p> <p>投与99日目 19時20分頃入浴。20時30分頃湯船から顔を出して失神しているところを妻が発見。救急隊員に湯船から引き上げられ、救急搬送。体を横にしたところ意識は回復。</p> <p>(投与中止日) 起立性低血圧による失神と診断し、内科入院。入院時に施行した頭部CTにて、midline shiftを伴う左硬膜下血腫が認められた。</p> <p>本剤投与中止。</p> <p>中止1日後 朝3時30分に意識レベルの急な低下が出現したため、脳外科にて緊急手術施行。</p> <p>中止11日後 軽快、退院。</p>
併用薬：なし				

## 2) 血小板数減少

現在までにナフトピジル製剤との因果関係が否定できない「血小板数減少」等の副作用報告が7例集積したことから、「その他の副作用」の項に「血小板数減少」を追記し、注意喚起を行うこととしました。

発現時期は、投与39日目～1年3ヵ月目でした。

本剤の処置は、全例で中止されました。

転帰は、未回復1例、転帰不明1例を除き、回復又は軽快しました。未回復の1例については、中止後の発現であり、特に処置は行っておりません。

発現症例の一部を以下に示します。

### <症例の概要>

患者		1日投与量 投与期間	副作用			
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男 70代	前立腺肥大 症に伴う排 尿障害 (症候性てん かん)	50mg 10日間  75mg 40日間	<b>血小板数減少</b> 投与開始日 本剤投与開始 (50mg/日)。 本剤投与前、血小板数 $12.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ 投与11日目 本剤増量 (75mg/日)。 投与39日目 血小板数 $5.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ に減少。 投与50日目 再検、血小板数 $6.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。 (投与中止日) 本剤投与中止。 中止17日後 血小板数 $13.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ に改善。 転帰：回復。			
		検査項目	投与開始日	投与39日目	投与50日目	中止17日後
		血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	12.8	5.1	6.9	13.3
		赤血球数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	497	453	511	447
		白血球数 ( $/\text{mm}^3$ )	4,700	10,300	7,700	6,900
併用薬：なし						

## 3) 色視症

現在までにナフトピジル製剤との因果関係が否定できない「黄視」等の副作用報告が6例集積したことから、「その他の副作用」の項に「色視症」を追記し、注意喚起を行うこととしました。

色視症とは、視野を特定の色のフィルターを通して見ているように感じる状態です。本剤投与例では、6例中4例で視界が「黄色に見える」、残りの2例で「赤色」又は「淡褐色に見える」との症状が一過性にみられました。

発現時期の多くは投与1～2日目でした。

本剤の処置は、6例中4例で中止、2例で継続されました。

転帰は、全例で回復しました。

発現症例の一部を次頁に示します。

<症例の概要>

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 60代	前立腺肥大症に伴う排尿障害 (高血圧症)	50mg 2日間	<b>黄視</b> 投与開始日 投与2日目 (投与中止日) 中止1日後  中止3日後 中止9日後  中止11日後  不明	本剤(50mg×1回)の投与開始。 本剤投与中止。  前日までの2日間、本剤のみ服用すると視界が黄色になったと薬局へ訴えあり。併用薬のみ服用している時はそのような症状はなかった。  軽快。 再受診。その後、本剤25mgを飲んでみたら、視界が黄色になったとのこと。 眼科を紹介受診。診断名は遠視(両眼)、視力は0.6(1.2× +1.25D)(左右とも)であり、眼位、眼球運動、対光反応に異常を認めなかった。眼球自体も前眼部、中間透光体、眼底とも特記すべき異常は認められず、眼科的な問題はみられなかった。 回復。
併用薬：塩酸プロピペリン、六君子湯				

4) 胸痛

現在までにナフトピジル製剤との因果関係が否定できない「胸痛」、「胸部圧迫感」、「胸部不快感」等の副作用報告が7例集積したことから、「その他の副作用」に「胸痛」を追記し、注意喚起を行うこととしました。

発現時期は、投与1日目～2ヵ月目頃でした。

本剤の処置は、5例で中止、1例で減量、1例で継続されました。

転帰は、全例で回復又は軽快しました。

発現症例の一部を以下に示します。

<症例の概要>

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 70代	前立腺肥大症に伴う排尿障害 (狭心症、胃腫瘍(癌))	25mg 2日間	<b>胸痛</b> 投与開始日 投与2日目 投与3日目 (投与中止日)	本剤(25mg×1回、朝)の投与開始。夕方、胸痛出現。 本剤を朝服薬。夕方、胸痛出現。 本剤投与中止。軽快。
併用薬：塩酸チクロピジン、アスピリン・ダイアルミネート、レバミピド、硝酸イソソルビド、塩酸テモカプリル				

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤

指定医薬品  
処方せん医薬品  
注意-医師等の処方せん  
により使用すること

フリバス<sup>®</sup>錠25mg、50mg、75mg

一般名：ナフトピジル

## 【使用上の注意】

( \_\_\_\_\_部：事務連絡に基づく改訂、 \_\_\_\_\_部：自主改訂)

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 塩酸バルデナフィル水和物を投与中の患者 [「使用上の注意 3. 相互作用」の項参照]

## 【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。]

## 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。

## 3. 相互作用

## (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
塩酸バルデナフィル水和物 レビトラ	α遮断剤との併用で低血圧あるいは起立性低血圧があらわれとの報告がある。	塩酸バルデナフィル水和物は血管拡張作用による降圧作用を有するため、本剤の降圧作用を増強するおそれがある。

## (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	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。
クエン酸シルデナフィル	めまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来すおそれがある。	クエン酸シルデナフィルは血管拡張作用による降圧作用を有するため、本剤の降圧作用を増強するおそれがある。

## 4. 副作用

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。（再審査申請時）

## (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 <sup>注)</sup>	発疹	そう痒感、蕁麻疹	
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	
循環器	立ちくらみ、低血圧	動悸、ほてり、不整脈	
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	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、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

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）

7. その他の注意

- (1)類似化合物（塩酸プラゾシン）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)  $\alpha_1$ 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、 $\alpha_1$ 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。

指定医薬品  
処方せん医薬品  
注意-医師等の処方せん  
により使用すること

前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤

**フリバス<sup>®</sup>OD錠50mg**

一般名：ナフトピジル

## 【使用上の注意】

( \_\_\_\_\_部：事務連絡に基づく改訂、 \_\_\_\_\_部：自主改訂)

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 塩酸バルデナフィル水和物を投与中の患者 [「使用上の注意 3. 相互作用」の項参照]

### 【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。]

#### 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

##### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
塩酸バルデナフィル水和物 レビトラ	α遮断剤との併用で低血圧あるいは起立性低血圧があらわれるとの報告がある。	塩酸バルデナフィル水和物は血管拡張作用による降圧作用を有するため、本剤の降圧作用を増強するおそれがある。

##### (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	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。
クエン酸シルデナフィル	めまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来すおそれがある。	クエン酸シルデナフィルは血管拡張作用による降圧作用を有するため、本剤の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。

（再審査申請時）

##### (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 <sup>注)</sup>	発疹	そう痒感、蕁麻疹	
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	
循環器	立ちくらみ、低血圧	動悸、ほてり、不整脈	
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	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（塩酸プラゾシン）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)  $\alpha_1$ 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、 $\alpha_1$ 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。

URL <http://www.asahi-kasei.co.jp/iyaku>

旭化成医薬FAX24 TEL03-4306-0799

BOX番号 添付文書（フリバス錠25mg・50mg・75mg）：48001

添付文書（フリバスOD錠50mg）：48201

くすりのしおり（フリバス錠25mg）：48003

くすりのしおり（フリバス錠50mg）：48004

くすりのしおり（フリバス錠75mg）：48103

くすりのしおり（フリバスOD錠50mg）：48203