

貯法：室温保存
有効期間：3年

排尿障害改善剤・降圧剤
ウラピジルカプセル

エブランチル®カプセル15mg
エブランチル®カプセル30mg
EBRANTIL® Capsules

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

| | 15mg | 30mg |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 21900AMX01173 | 21900AMX01174 |
| 販売開始 | 1989年1月 | 1989年1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 | 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) | |

3.2 製剤の性状

| 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号カプセル |
| 識別コード | KC155 | KC154 |

4. 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

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。

6. 用法及び用量

〈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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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¹⁾。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²⁾。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³⁾。[9.6参照]

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]

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。

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]

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 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。 |

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（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。

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。

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。

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。

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⁴⁻⁹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）及び生物学的半減期（ $T_{1/2}$ ）は下表のとおりである^{10,11)}。

また、本剤（ウラピジル30mg）を1日2回7日間反復経口投与したときの未変化体の血漿中濃度推移に蓄積性はみられなかった¹²⁾。

| ウラピジル投与量 | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | $T_{1/2}$ (hr) |
|----------|--------------|-----------|----------------|
| 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）

16.4 代謝

本剤の代謝に関する肝薬物代謝酵素チトクロームP-450の分子種はCYP2D6である¹³⁾（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人男子（6例）に本剤（ウラピジル30mg）を単回経口投与したとき、投与後24時間までの未変化体の排泄率は約12%（投与量に対して）、代謝産物の排泄率はp-ヒドロキシ体では約35%（同）、o-デメチル体では約4%（同）、N-デメチル体では約3%（同）であった。その後1日2回5日間反復投与したときの排泄比率は、投与期間中はほぼ一定していた¹²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内臨床試験

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を対象とした臨床試験（二重盲検試験を含む）総計810例の臨床効果は下表のとおりである¹⁴⁻²³⁾。

| 疾患名 | 有効以上 | やや有効以上 |
|--------------|------------------|------------------|
| 本態性高血圧症 | 64.2% (496/772例) | 82.9% (640/772例) |
| 腎性高血圧症 | 54.2% (13/24例) | 75.0% (18/24例) |
| 褐色細胞腫による高血圧症 | 78.6% (11/14例) | 100.0% (14/14例) |
| 合計 | 64.2% (520/810例) | 83.0% (672/810例) |

〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉

17.1.2 国内臨床試験

前立腺肥大症に伴う排尿障害を対象とした臨床試験（二重盲検試験を含む）総計340例の臨床効果は下表のとおりである²⁴⁻²⁸⁾。

| 疾患名 | 改善以上 | やや改善以上 |
|---------------|------------------|------------------|
| 前立腺肥大症に伴う排尿障害 | 53.2% (181/340例) | 85.3% (290/340例) |

〈神経因性膀胱に伴う排尿困難〉

17.1.3 国内臨床試験

神経因性膀胱に伴う排尿困難を対象とした臨床試験（二重盲検試験を含む）総計302例の臨床効果は下表のとおりである²⁹⁻³⁵⁾。

| 疾患名 | 改善以上 | やや改善以上 |
|---------------|------------------|------------------|
| 神経因性膀胱に伴う排尿困難 | 56.6% (171/302例) | 88.4% (267/302例) |

18. 薬効薬理

18.1 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^{36,37)}。

18.2 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^{36,38,39)}。

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⁴⁰⁾。

18.3 降圧作用

自然発症高血圧ラット、DOCA-食塩高血圧ラット、腹部大動脈結紮高血圧ラットにおいて経口投与で降圧効果を示した。その作用は主に α_1 -受容体を遮断することにより、末梢血管を拡張させ、その抵抗を減少させることによる^{38,39)}。

麻酔ラットの実験で内臓交感神経放電活性の抑制がみられた⁴¹⁾。高血圧症患者に本剤を投与したとき心拍数、糖・脂質代謝にほとんど影響せず、降圧効果が認められ、長期連用試験においても耐性を認めず、一定した降圧効果が得られた。また、日内変動への影響はみられていない^{14-16,42,43)}。

18.4 腎機能に対する作用

麻酔ネコに静脈内累積投与した実験で、末梢血管抵抗の減少に伴い血圧下降を認めたが、腎血流に変化はみられず腎のautoregulationに影響を及ぼさなかった⁴⁴⁾。

本態性高血圧症患者に本剤を8週間投与したとき、降圧効果が認められ腎機能検査（1日尿量、クレアチニン・クリアランス、尿

中Na・K・Cl等)は治療前後で有意の変化を示さず、BUNはわずかながら有意な低下を示した¹⁷⁾。

18.5 前立腺、尿道及び膀胱平滑筋に対する作用

ウサギ摘出前立腺、尿道及び膀胱平滑筋標本におけるノルアドレナリン収縮を用量依存的に抑制した^{37,45)}。

麻酔イヌにおけるノルアドレナリンによる尿道内圧上昇を用量依存的に抑制した。

麻酔イヌの最大尿道内圧、平滑筋部尿道内圧及び外括約筋部尿道内圧をいずれも低下させ、用量依存的に排尿量を増加、残尿量を減少させた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウラピジル (Urapidil)

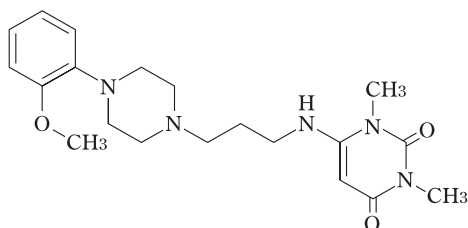
化学名：6-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propylamino]-1,3-dimethyluracil

分子式：C₂₀H₂₉N₅O₃

分子量：387.48

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は苦い。酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式：



融点：156～161℃

22. 包装

〈エブランチルカプセル15mg〉

- 100カプセル [10カプセル (PTP) × 10]
- 500カプセル [10カプセル (PTP) × 50]
- 1,000カプセル [10カプセル (PTP) × 100]
- 500カプセル [プラスチック容器、バラ]

〈エブランチルカプセル30mg〉

- 100カプセル [10カプセル (PTP) × 10]
- 500カプセル [10カプセル (PTP) × 50]
- 1,000カプセル [10カプセル (PTP) × 100]
- 500カプセル [プラスチック容器、バラ]

23. 主要文献

- 1) 大導寺俊平 他：応用薬理.1987；33：501-517
- 2) 大導寺俊平 他：応用薬理.1987；33：549-557
- 3) 大導寺俊平 他：応用薬理.1987；33：535-548
- 4) 社内資料：Urapidilのマウス混餌経口投与による24ヵ月がん原性試験
- 5) 社内資料：ラットにおける混餌経口24ヵ月癌原性試験
- 6) 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
- 7) 社内資料：CD-1系マウスにおける乳腺癌ウイルス (MTV) の存在について
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 日野尚子 他：臨床薬理.1987；18：407-418
- 11) 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カプセルとの生物学的同等性試験
- 12) 小池勇一 他：臨床薬理.1987；18：579-588
- 13) J. Brockmoller and I. Roots：Clin Pharmacokinet.1994；27：216-248
- 14) 石井當男 他：Progress in Medicine.1987；7：560-582
- 15) 金子好宏 他：臨牀と研究.1987；64：2218-2234
- 16) 武田忠直 他：臨床薬理.1986；17：347-358
- 17) 土肥和紘 他：臨牀と研究.1987；64：1628-1634
- 18) 鈴木信 他：臨牀と研究.1987；64：1303-1313
- 19) 社内資料：降圧薬BKU (Urapidil) の気管支喘息に及ぼす影響
- 20) 武田忠直 他：Progress in Medicine.1987；7：583-596
- 21) 土肥和紘 他：臨牀と研究.1987；64：2279-2290
- 22) 吉永馨 他：Progress in Medicine.1987；7：310-321
- 23) 金子好宏 他：医学のあゆみ.1987；142：271-299
- 24) 河邊香月 他：泌尿器外科.1990；3：1369-1375
- 25) 河邊香月 他：泌尿器外科.1992；5：735-745
- 26) 河邊香月 他：泌尿器外科.1993；6：267-279

- 27) 安田耕作 他：泌尿器外科.1993；6：259-266
- 28) 齊藤泰 他：西日本泌尿器科.1993；55：1522-1531
- 29) 安田耕作 他：泌尿器外科.1994；7：1287-1294
- 30) 山西友典 他：泌尿器外科.1994；7：1295-1302
- 31) K. Yasuda et al.：The Journal of Urology.1996；156：1125-1130
- 32) 安田耕作 他：日本神経因性膀胱学会誌.1996；7：3-24
- 33) 永井敦 他：泌尿器外科.1997；10：71-78
- 34) 熊澤浄一 他：西日本泌尿器科.1997；59：563-572
- 35) 山西友典 他：泌尿器外科.1997；10：161-169
- 36) W. Schoetensack et al.：New Drugs Annual；Cardiovascular drugs.1983；19-48
- 37) 藤井政博 他：薬理と治療.1992；20：2443-2448
- 38) 村井健 他：応用薬理.1987；33：355-364
- 39) 村井健 他：応用薬理.1987；33：365-376
- 40) 築山久一郎 他：臨床薬理.1987；18：363-377
- 41) 梅津照彦 他：応用薬理.1987；33：377-385
- 42) 伊東春樹 他：臨床薬理.1987；18：611-618
- 43) 中村治雄 他：Progress in Medicine.1987；7：297-309
- 44) W. Schoetensack et al.：Arzneimittelforschung.1977；27：1908-1919
- 45) 藤井政博 他：薬理と治療.1996；24：2159-2167

24. 文献請求先及び問い合わせ先

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号
フリーダイヤル 0120-519-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **科研製薬株式会社**
KAKEN 東京都文京区本駒込二丁目28番8号