

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019更新版）に準拠して作成

|                      |   |
|----------------------|---|
| 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> | カルデナリン錠 0.5mg<br>カルデナリン錠 1mg<br>カルデナリン錠 2mg<br>カルデナリン錠 4mg<br>Cardenalin® Tablets                                 |
| 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> | ドキサゾシンメシル酸塩口腔内崩壊錠<br>カルデナリンOD錠 0.5mg<br>カルデナリンOD錠 1mg<br>カルデナリンOD錠 2mg<br>カルデナリンOD錠 4mg<br>Cardenalin® OD Tablets |

注) 医師等の処方箋により使用すること

| 剤形                              | カルデナリン錠：素錠<br>カルデナリンOD錠：素錠（口腔内崩壊錠）  |                                   |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------|------------|-------------|-----------|------------|-------------|---------|------------|-------------|
| 製剤の規制区分                         | 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）   |                                   |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |
| 規格・含量                           | 錠0.5mg、OD錠0.5mg：1錠中 日局 ドキサゾシンメシル酸塩0.61mg<br>（ドキサゾシンとして0.5mg）<br>錠1mg、OD錠1mg：1錠中 日局 ドキサゾシンメシル酸塩1.21mg<br>（ドキサゾシンとして1mg）<br>錠2mg、OD錠2mg：1錠中 日局 ドキサゾシンメシル酸塩2.43mg<br>（ドキサゾシンとして2mg）<br>錠4mg、OD錠4mg：1錠中 日局 ドキサゾシンメシル酸塩4.85mg<br>（ドキサゾシンとして4mg）  |                                   |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |
| 一般名                             | 和名：ドキサゾシンメシル酸塩（JAN）<br>洋名：Doxazosin Mesilate（JAN）   |                                   |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | <table><thead><tr><th></th><th>カルデナリン錠<br/>0.5mg, 1mg, 2mg, 4mg</th><th>カルデナリンOD錠<br/>0.5mg, 1mg, 2mg, 4mg</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>1990年1月23日</td><td>2013年 8月15日</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日</td><td>1990年4月20日</td><td>2013年12月13日</td></tr><tr><td>販売開始年月日</td><td>1990年4月23日</td><td>2013年12月13日</td></tr></tbody></table> |                                   | カルデナリン錠<br>0.5mg, 1mg, 2mg, 4mg | カルデナリンOD錠<br>0.5mg, 1mg, 2mg, 4mg | 製造販売承認年月日 | 1990年1月23日 | 2013年 8月15日 | 薬価基準収載年月日 | 1990年4月20日 | 2013年12月13日 | 販売開始年月日 | 1990年4月23日 | 2013年12月13日 |
|                                 | カルデナリン錠<br>0.5mg, 1mg, 2mg, 4mg   | カルデナリンOD錠<br>0.5mg, 1mg, 2mg, 4mg |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |
| 製造販売承認年月日                       | 1990年1月23日  | 2013年 8月15日                       |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |
| 薬価基準収載年月日                       | 1990年4月20日  | 2013年12月13日                       |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |
| 販売開始年月日                         | 1990年4月23日  | 2013年12月13日                       |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |
| 製造販売（輸入）・提携・<br>販売会社名           | 製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社  |                                   |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |   |                                   |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |
| 問い合わせ窓口                         | ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部<br>フリーダイヤル 0120-419-043<br><a href="https://www.viatris-e-channel.com/">https://www.viatris-e-channel.com/</a>   |                                   |                                 |                                   |           |            |             |           |            |             |         |            |             |

本IFは2024年7月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  |
| 1. 開発の経緯 .....               | 1         |
| 2. 製品の治療学的特性 .....           | 1         |
| 3. 製品の製剤学的特性 .....           | 1         |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....     | 1         |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....   | 2         |
| 6. RMPの概要 .....              | 2         |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>3</b>  |
| 1. 販売名 .....                 | 3         |
| 2. 一般名 .....                 | 3         |
| 3. 構造式又は示性式 .....            | 3         |
| 4. 分子式及び分子量 .....            | 3         |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 .....        | 4         |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....      | 4         |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>5</b>  |
| 1. 物理化学的性質 .....             | 5         |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....   | 6         |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....      | 7         |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>8</b>  |
| 1. 剤形 .....                  | 8         |
| 2. 製剤の組成 .....               | 9         |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 .....        | 9         |
| 4. 力価 .....                  | 10        |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 .....       | 10        |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 .....     | 10        |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 .....        | 13        |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） .....   | 13        |
| 9. 溶出性 .....                 | 13        |
| 10. 容器・包装 .....              | 13        |
| 11. 別途提供される資材類 .....         | 14        |
| 12. その他 .....                | 14        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>15</b> |
| 1. 効能又は効果 .....              | 15        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 .....       | 15        |
| 3. 用法及び用量 .....              | 15        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 .....       | 15        |
| 5. 臨床成績 .....                | 15        |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....  | <b>22</b> |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....   | 22        |
| 2. 薬理作用 .....                | 22        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... | <b>24</b> |
| 1. 血中濃度の推移 .....             | 24        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....         | 27        |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....     | 27        |
| 4. 吸収 .....                  | 27        |
| 5. 分布 .....                  | 28        |
| 6. 代謝 .....                  | 29        |
| 7. 排泄 .....                  | 31        |
| 8. トランスポーターに関する情報 .....      | 31        |
| 9. 透析等による除去率 .....           | 32        |
| 10. 特定の背景を有する患者 .....        | 32        |
| 11. その他 .....                | 34        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....      | <b>35</b> |
| 1. 警告内容とその理由 .....                         | 35        |
| 2. 禁忌内容とその理由 .....                         | 35        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....                | 35        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....                | 35        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 .....                     | 35        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....                 | 35        |
| 7. 相互作用 .....                              | 37        |
| 8. 副作用 .....                               | 37        |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                      | 40        |
| 10. 過量投与 .....                             | 40        |
| 11. 適用上の注意 .....                           | 41        |
| 12. その他の注意 .....                           | 41        |
| <br>                                       |           |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....               | <b>42</b> |
| 1. 薬理試験 .....                              | 42        |
| 2. 毒性試験 .....                              | 43        |
| <br>                                       |           |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....                | <b>45</b> |
| 1. 規制区分 .....                              | 45        |
| 2. 有効期間 .....                              | 45        |
| 3. 包装状態での貯法 .....                          | 45        |
| 4. 取扱い上の注意 .....                           | 45        |
| 5. 患者向け資材 .....                            | 45        |
| 6. 同一成分・同効薬 .....                          | 45        |
| 7. 国際誕生年月日 .....                           | 45        |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..... | 46        |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....    | 46        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....           | 46        |
| 11. 再審査期間 .....                            | 46        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                     | 46        |
| 13. 各種コード .....                            | 46        |
| 14. 保険給付上の注意 .....                         | 47        |
| <br>                                       |           |
| <b>XI. 文献</b> .....                        | <b>48</b> |
| 1. 引用文献 .....                              | 48        |
| 2. その他の参考文献 .....                          | 48        |
| <br>                                       |           |
| <b>XII. 参考資料</b> .....                     | <b>49</b> |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                        | 49        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                      | 50        |
| <br>                                       |           |
| <b>XIII. 備考</b> .....                      | <b>52</b> |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....      | 52        |
| 2. その他の関連資料 .....                          | 53        |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ドキサゾシンは 1977 年ファイザー社中央研究所（英国）に於いて開発された化合物で、交感神経  $\alpha 1$  受容体を選択的に遮断して末梢血管抵抗を減少させる降圧薬である。

その構造上の特徴は、母核にキナゾリン核を有し、その側鎖中にベンゾジオキサン環を有することにより、母化合物であるプラゾシンよりさらに選択性の高い  $\alpha 1$  受容体遮断作用が得られ、また、血中濃度半減期も 10～16 時間と長く、臨床的に 1 日 1 回投与による治療効果が期待された。

国内では 1982 年より基礎的検討が、1983 年より臨床試験が開始され、高血圧症並びに褐色細胞腫による高血圧症に対する臨床的有用性が認められたことから、1990 年 1 月に承認申請どおり「高血圧症及び褐色細胞腫による高血圧症」を効能・効果として承認を得、同年 4 月よりカルデナリン錠の販売名で発売した。市販後、9,694 例の使用成績調査を実施し再審査申請を行った結果、1998 年 3 月薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2013 年 8 月にはカルデナリン OD 錠が承認された。

2021 年 9 月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ製造販売移管された。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 1 日 1 回投与で優れた降圧効果を示す。

(V-5. 「臨床成績」、VII-1. (2) 「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(2) 交感神経系の関与が大きい早朝の血圧上昇を抑制する。

(V-5. (5) 「患者・病態別試験」の項参照)

(3) 主に胆汁排泄であるため、腎機能障害を伴う高血圧症患者にも通常用量投与が可能である。

(VII-7. 「排泄」、VII-10. 「特定の背景を有する患者」の項参照)

(4) 副作用又は臨床検査値異常は、開発時及び 6 年間の調査（再審査終了時）において 4.89%（508/10,391 例）である。重大な副作用として失神・意識喪失（0.01%）があらわれることがある。また、不整脈、脳血管障害、狭心症、心筋梗塞、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれたとの報告がある。

(VIII-8. 「副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

カルデナリン錠と生物学的に同等であることが示され、水なしでも服用できる飲みやすい OD 錠がある。

(VII-1. (2) 「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有<br>無 |
| RMP                      | 無      |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材  | 無      |
| 最適使用推進ガイドライン             | 無      |
| 保険適用上の留意事項通知             | 無      |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

カルデナリン錠 0.5mg・1mg・2mg・4mg

カルデナリン OD 錠 0.5mg・1mg・2mg・4mg

#### (2) 洋名

Cardenalin Tablets

Cardenalin OD Tablets

#### (3) 名称の由来

心血管系 (cardiovascular) に作用することを意味する英語と、アドレナリンを減少させる (deadrenaline) という意味合いを合成して命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ドキサゾシンメシル酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Doxazosin Mesilate (JAN)

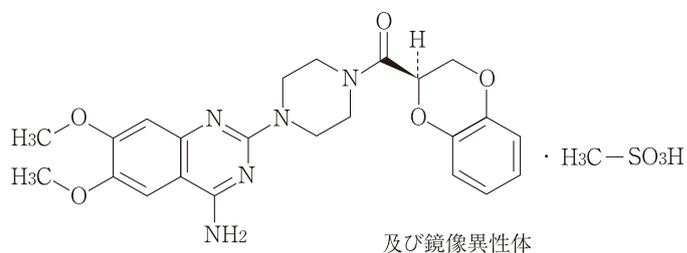
doxazosin (INN)

#### (3) ステム

プラゾシン系降圧薬: -azosin

ベンゾジオキサン類: -oxan (e)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4O_3S$

分子量: 547.58

5. 化学名（命名法）又は本質

1-(4-Amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl)-4-[[*(2RS)*-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl] carbonyl]piperazine monomethansulfonate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号 : なし

記号番号（治験番号） : UK-33,274-27

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

吸湿平衡測定法により各種相対湿度槽（33～92%、25℃）に7日間保存した時の吸湿増量を測定した結果、吸湿増量はほとんどなく吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 272℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=6.9（分光光度法、電位差滴定法）

##### (6) 分配係数

100 以上（クロロホルム／水系、pH7）

0.01（ヘキサン／水系、pH7）

##### (7) その他の主な示性値

ジメチルスルホキシド溶液（1→20）は旋光性を示さない。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### ・固体状態における安定性

|                  |    | 保存条件             | 保存期間  | 保存形態              | 結 果            |            |
|------------------|----|------------------|-------|-------------------|----------------|------------|
|                  |    |                  |       |                   | 外 観            | 残存率 (%)    |
| 長期保存試験           |    | 室温<br>(13~34℃)   | 36 ヶ月 | ポリエチレン袋           | 規格内            | 99.0~99.8  |
| 苛<br>酷<br>試<br>験 | 熱  | 50℃              | 6 ヶ月  | ポリエチレン袋           | 規格内            | 98.8~99.5  |
|                  |    | 100℃             | 40 時間 | 無色透明<br>ガラスアンプル   | 規格内            | 98.0~99.0  |
|                  | 湿度 | 25℃, RH85%       | 6 ヶ月  | 開栓無色透明<br>ガラス瓶    | 規格内            | 99.9~100.9 |
|                  | 光  | 室内散光<br>(500ルクス) | 6 ヶ月  | 無色透明<br>ガラスシャーレ   | 規格内            | 99.6~100.6 |
|                  |    | キセノン光<br>(2.5KW) | 40 時間 | 無色透明<br>ポリエチレンケース | 帯黄白色の<br>結晶性粉末 | 98.5~99.2  |

### ・溶液状態における安定性

|      |                                | 試料溶液               | 保存条件  | 保存期間                | 保存形態                      | 結 果                 |         |
|------|--------------------------------|--------------------|-------|---------------------|---------------------------|---------------------|---------|
|      |                                |                    |       |                     |                           | 外 観                 | 残存率 (%) |
| 熱    | 0.5w/v%<br>水溶液                 | 50℃                | 30 日  | 褐色<br>ガラス<br>アンプル   | 7 日：規格内                   | 101.6               |         |
|      |                                | 70℃                | 50 時間 |                     | 30 日：規格内                  | 100.0 <sup>*1</sup> |         |
| 光    | 0.5w/v%<br>水溶液                 | 室内散光<br>(500ルクス)   | 30 日  | 無色透明<br>ガラス<br>アンプル | 20 時間：規格内                 | 98.8 <sup>*1</sup>  |         |
|      |                                | キセノン光<br>(2.5KW)   | 10 時間 |                     | 50 時間：規格内                 | 99.6 <sup>*1</sup>  |         |
| pH   | 0.5w/v%<br>緩衝液・<br>メタノー<br>ル混液 | pH1                | 7 日   | 褐色<br>ガラス<br>アンプル   | 3 日： } わずかに白色結晶           | 97.4 <sup>*2</sup>  |         |
|      |                                | pH3                |       |                     | 7 日： } 析出、液は無色澄明          | 97.0 <sup>*3</sup>  |         |
|      |                                |                    |       |                     | 3 日：規格内                   | 99.6                |         |
|      |                                | pH5                |       |                     | 7 日：わずかに白色結晶析出、<br>液は無色澄明 | 100.0               |         |
|      |                                |                    |       |                     | 3 日：規格内                   | 98.4                |         |
|      |                                | pH7                |       |                     | 7 日：わずかに白色結晶析出、<br>液は無色澄明 | 99.4                |         |
|      |                                |                    |       |                     | 3 日： } 白色結晶が析出、           | 98.1                |         |
| pH9  | 7 日： } 液は無色澄明                  | 99.0               |       |                     |                           |                     |         |
|      | 3 日： } 白色結晶が析出、                | 97.9               |       |                     |                           |                     |         |
| pH11 | 7 日： } 液は無色澄明                  | 99.0               |       |                     |                           |                     |         |
|      | 3 日： } 白色結晶が析出、                | 97.3 <sup>*1</sup> |       |                     |                           |                     |         |
|      |                                |                    |       |                     | 7 日： } 液は無色澄明             | 98.4 <sup>*1</sup>  |         |

\*1：わずかに分解物 I のスポットを認めた。

\*2：わずかに分解物 I、II のスポットを認めた。

\*3：分解物 I、II のスポットを認めた。

溶液状態の苛酷条件下における生成物

分解物Ⅰ（脱ベンゾジオキサニルカルボニル体）

分解物Ⅱ（ベンゾジオキサン環）

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- ・メシル酸塩の定性反応（2）

定量法：

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

カルデナリン錠：素錠

カルデナリン OD 錠：素錠（口腔内崩壊錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名                  | 色・剤形                  | 外形       |    |             | 識別コード | 重量    |
|----------------------|-----------------------|----------|----|-------------|-------|-------|
|                      |                       | 上面       | 下面 | 側面          |       |       |
| カルデナリン錠<br>0.5mg     | 白色<br>素錠              |          |    |             | VTC01 | 90mg  |
|                      |                       | 直径 6.0mm |    | 厚さ 2.7mm    |       |       |
| カルデナリン錠<br>1mg       | 白色<br>割線入り<br>素錠      |          |    |             | VTC02 | 120mg |
|                      |                       | 直径 6.8mm |    | 厚さ 2.8mm    |       |       |
| カルデナリン錠<br>2mg       | 淡いだいだい色<br>割線入り<br>素錠 |          |    |             | VTC03 | 120mg |
|                      |                       | 直径 6.8mm |    | 厚さ 2.9mm    |       |       |
| カルデナリン錠<br>4mg       | 白色<br>割線入り<br>素錠      |          |    |             | VTC04 | 200mg |
|                      |                       | 直径 8.0mm |    | 厚さ<br>3.7mm |       |       |
| カルデナリン<br>OD 錠 0.5mg | 淡黄色<br>素錠             |          |    |             | VTC11 | 80mg  |
|                      |                       | 直径 6.0mm |    | 厚さ 2.8mm    |       |       |
| カルデナリン<br>OD 錠 1mg   | 淡黄色<br>割線入り<br>素錠     |          |    |             | VTC12 | 120mg |
|                      |                       | 直径 7.0mm |    | 厚さ 2.9mm    |       |       |
| カルデナリン<br>OD 錠 2mg   | 淡いだいだい色<br>割線入り<br>素錠 |          |    |             | VTC13 | 160mg |
|                      |                       | 直径 8.0mm |    | 厚さ 3.1mm    |       |       |
| カルデナリン<br>OD 錠 4mg   | 淡黄色<br>割線入り<br>素錠     |          |    |             | VTC14 | 200mg |
|                      |                       | 直径 8.5mm |    | 厚さ 3.5mm    |       |       |

### (3) 識別コード

錠 0.5mg : VTC01、錠 1mg : VTC02、錠 2mg : VTC03、錠 4mg : VTC04  
OD 錠 0.5mg : VTC11、OD 錠 1mg : VTC12、OD 錠 2mg : VTC13、OD 錠 4mg : VTC14

### (4) 製剤の物性

該当資料なし

### (5) その他

該当資料なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分：

カルデナリン錠 0.5mg、1mg、2mg、4mg は、1 錠中に日局 ドキサゾシンメシル酸塩を各々0.61mg、1.21mg、2.43mg、4.85mg（ドキサゾシンとして 0.5mg、1mg、2mg、4mg）含有する。

カルデナリン OD 錠 0.5mg、1mg、2mg、4mg は、1 錠中に日局 ドキサゾシンメシル酸塩を各々0.61mg、1.21mg、2.43mg、4.85mg（ドキサゾシンとして 0.5mg、1mg、2mg、4mg）含有する。

添加剤：

カルデナリン錠 0.5mg、1mg、4mg は、1 錠中に添加剤として結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

カルデナリン錠 2mg は、1 錠中に添加剤として結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色 5 号を含有する。

カルデナリン OD 錠 0.5mg、1mg、4mg は、1 錠中に添加剤として D-マンニトール、結晶セルロース、クロスボビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、ステビア抽出精製物、香料、黄色三二酸化鉄を含有する。

カルデナリン OD 錠 2mg は、1 錠中に添加剤として D-マンニトール、結晶セルロース、クロスボビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、サッカリンナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、ステビア抽出精製物、香料、黄色 5 号を含有する。

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. カ価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

(1) 有効成分の固体状態での長期保存試験及び熱、湿度、光などの苛酷試験により分解物の生成は認められない (TLC 法及び HPLC 法による)。

(2) 有効成分製造工程中にドキサゾシンのビス体の混入が予想されるが、その含有率は 0.02%以下 (検出限界以下) ~0.08%と極めて少なかった (TLC 法)。

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

カルデナリン錠 0.5mg、1mg、2mg、4mg の各種条件下における安定性

| 試 験        | 保存条件              | 保存期間             | 保存形態     | 結 果    |            |             |
|------------|-------------------|------------------|----------|--------|------------|-------------|
|            |                   |                  |          | 外 観    | 残存率 (%)    |             |
| 長期保存試験     | 室温<br>(13°C~34°C) | 36 ヶ月            | PTP 包装*1 | 規格内    | 98.0~102.0 |             |
| 相対比較試験     | 40°C, RH75%       | 3 ヶ月             | ポリエチレン瓶  | 規格内    | 98.2~100.6 |             |
| *2<br>苛酷試験 | 熱                 | 50°C             | 6 ヶ月     | PTP 包装 | 規格内        | 100.0~101.4 |
|            | 温度/湿度             | 25°C, RH85%      | 6 ヶ月     | PTP 包装 | 規格内        | 96.2~97.4   |
|            | 光                 | 室温散光<br>(500ルクス) | 6 ヶ月     | PTP 包装 | 規格内        | 99.4~101.2  |

\*1 : PTP 包装の材質—塩化ビニルフィルム、アルミ箔

\*2 : 苛酷試験は 0.5mg 錠による。

カルデナリン OD 錠 0.5mg、1mg、2mg、4mg の各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件      | 保存期間                | 包装形態                                     | 結果          |                                   |
|--------|-----------|---------------------|--|-------------|-----------------------------------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | 4ヵ月                 | PTP/アルミピロー包装 <sup>*1</sup>               | 規格内         |                                   |
|        |           |                     | ボトル包装 <sup>*2</sup>                      |             |                                   |
| 加速試験   | 40℃/75%RH | 6ヵ月                 | PTP/アルミピロー包装 <sup>*1</sup>               | 規格内         |                                   |
|        |           |                     | ボトル包装 <sup>*2</sup>                      |             |                                   |
| 苛酷試験   | 温度        | 50℃                 | 3ヵ月                                      | 褐色ガラス瓶 (密栓) | 変化あり <sup>注1)</sup>               |
|        | 温度/湿度     | 40℃/75%RH           | 3ヵ月                                      | 褐色ガラス瓶 (開栓) | 変化あり <sup>注2)</sup><br>(1ヵ月保存後より) |
|        | 光         | 白色蛍光灯及び<br>近紫外蛍光ランプ | 120 万 lx・hr<br>(200 W・h/m <sup>2</sup> ) | ガラスシャーレ     | 規格内                               |

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、崩壊性、溶出性、含量

\*1：ポリ塩化ビニル-ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔、アルミニウム袋（乾燥剤入り）

\*2：ポリエチレンボトル/ポリプロピレンキャップ（乾燥剤付き）、OD錠1mg及びOD錠2mgのみ

注 1) 苛酷試験（温度）条件下において、類縁物質試験で分解物の増加が認められた。

注 2) 苛酷試験（温度/湿度）条件下において、類縁物質試験で分解物の増加が認められた。また、1ヵ月保存後から崩壊時間の遅延が認められ、溶出性も低下傾向が認められたが、3ヵ月保存後も性状、含量に変化はなかった。

カルデナリン OD 錠 0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mgの各種条件下における硬度（苛酷試験）

■保存条件

- (1) 温度：50℃  
 包装形態：褐色ガラス瓶（密栓）  
 (2) 温度／湿度：40℃／75%RH  
 包装形態：褐色ガラス瓶（開栓）

■保存期間

3 ヶ月

■試験結果

温度条件下において、3 ヶ月保存後も硬度の変化は見られなかった。

温度／湿度条件下において、硬度の変化がみられ1 ヶ月保存後より規格外となった。

カルデナリン OD 錠 0.5 mgの硬度（kgf）

| 開始時 | 温度   |      |      | 温度／湿度 |      |      |
|-----|------|------|------|-------|------|------|
|     | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 | 1 ヶ月  | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 4.8 | 4.8  | 4.8  | 4.7  | 1.1   | 1.0  | 1.0  |

n=1

カルデナリン OD 錠 1 mgの硬度（kgf）

| 開始時 | 温度   |      |      | 温度／湿度 |      |      |
|-----|------|------|------|-------|------|------|
|     | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 | 1 ヶ月  | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 5.5 | 5.4  | 5.5  | 5.8  | 1.3   | 1.2  | 1.1  |

n=1

カルデナリン OD 錠 2 mgの硬度（kgf）

| 開始時 | 温度   |      |      | 温度／湿度 |      |      |
|-----|------|------|------|-------|------|------|
|     | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 | 1 ヶ月  | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 6.0 | 5.7  | 5.8  | 6.2  | 1.3   | 1.2  | 1.2  |

n=1

カルデナリン OD 錠 4 mgの硬度（kgf）

| 開始時 | 温度   |      |      | 温度／湿度 |      |      |
|-----|------|------|------|-------|------|------|
|     | 1 ヶ月 | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 | 1 ヶ月  | 2 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| 6.5 | 6.6  | 7.0  | 6.5  | 1.4   | 1.3  | 1.4  |

n=1

カルデナリン錠 0.5mg の無包装状態における安定性<sup>1)</sup>

| 保存条件   | 試験項目             | 開始時       | 3ヵ月                               | 6ヵ月                               |
|--|------------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 成り行き温度 (4-29℃) /<br>成り行き湿度 (12-73%) /<br>蛍光灯下 (約500Lux, 1日12<br>時間照射) / シャーレ開放 | 外観 <sup>1)</sup> | —         | 変化なし                              | 変化なし                              |
|  | 有効成分<br>残存率 (%)  | —         | 97.36±1.12                        | 94.72±2.02                        |
|  | 硬度 (kg重)         | 4.37±0.27 | 2.75±0.16*<br>(63%) <sup>3)</sup> | 2.46±0.19*<br>(56%) <sup>3)</sup> |
|  | 判定 <sup>2)</sup> | —         | 変化あり<br>(規格内)                     | 変化あり<br>(規格内)                     |

1) 外観変化：色調、錠剤の割れ・傷等の全形を目視観察

2) 硬度変化30%未満：変化なし / 硬度変化30%以上で硬度2kg重以上：変化あり (規格内) / 硬度変化30%以上で硬度2kg重未満：変化あり (規格外)

3) ( ) 内：試験開始時に対する割合  
平均±標準偏差 (n=3)、\* P<0.05

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## 9. 溶出性

カルデナリン錠

試験法：日局「ドキサゾシンメシル酸塩錠」による。

カルデナリン OD 錠

試験法：日局一般試験法溶出試験法第2法 (パドル法) による。

回転数：50回転/分

試験液：pH4.0の0.05mol/Lの酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液900mL

試験結果：本品は日局溶出試験法により試験を行う時、これに適合する。

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈カルデナリン錠 0.5mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈カルデナリン錠 1mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈カルデナリン錠 2mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈カルデナリン錠 4mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈カルデナリン OD 錠 0.5mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈カルデナリン OD 錠 1mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈カルデナリン OD 錠 2mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈カルデナリン OD 錠 4mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カルデナリン錠

PTP：塩化ビニル

瓶：ポリエチレン

カルデナリン OD 錠

PTP：ポリ塩化ビニル-ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔

瓶：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

- 高血圧症
- 褐色細胞腫による高血圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはドキサゾシンとして1日1回0.5mg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1～4mgに漸増し、1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は8mgまでとする。

ただし、褐色細胞腫による高血圧症に対しては1日最高投与量を16mgまでとする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

V-5. (3) 「用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

##### 忍容性試験<sup>2)</sup>

健康成人男子6例にドキサゾシン錠0.5、1及び2mgを2週間間隔で単回経口投与した時、血圧は用量依存的に低下し、その低下は投与4～8時間後に顕著であった。脈拍数は血圧の低下にほぼ一致して増加した。

6例中1例で、0.5mg及び2mg投与後に立ちくらみが認められた。また、1例で2mg投与後トリグリセライドの異常高値がみられたが、その後の追跡調査では正常範囲であった。

注) 本剤の高血圧症に対して承認されている用法及び用量は0.5～8mg、1日1回である。

### (3) 用量反応探索試験

本態性高血圧症患者 141 例を対象に、本剤を 1 日 1 回朝食後 0.5mg から投与開始し、効果不十分の場合は 1 日最高投与量 16mg まで漸増して 12 週間投与した結果、累積有効率は 1 日 4mg までで 70.0%、8mg までで 80.6%、16mg までで 80.6% であり、通常は 1 日 4mg 以下の投与量で十分な降圧効果が得られるものと考えられた。また、16mg まで増量した場合、さらなる有効率の上昇は認められなかったことから、1 日最高投与量は 8mg が妥当と考えられた<sup>3)</sup>。

注) 本剤の高血圧症に対して承認されている用法及び用量は 0.5~8mg、1 日 1 回である。

一方、褐色細胞腫による高血圧症患者 24 例を対象に、本剤の治療期を約 2 週間、1 日 1 回朝食後 0.5~16mg を原則とし、必要に応じて 1~4 回に分割投与した結果、1 日 5~16mg の投与量で良好な効果の認められた症例もあり、本症には場合によっては 1 日 16mg までの増量を考慮すべきと判断された<sup>4)</sup>。

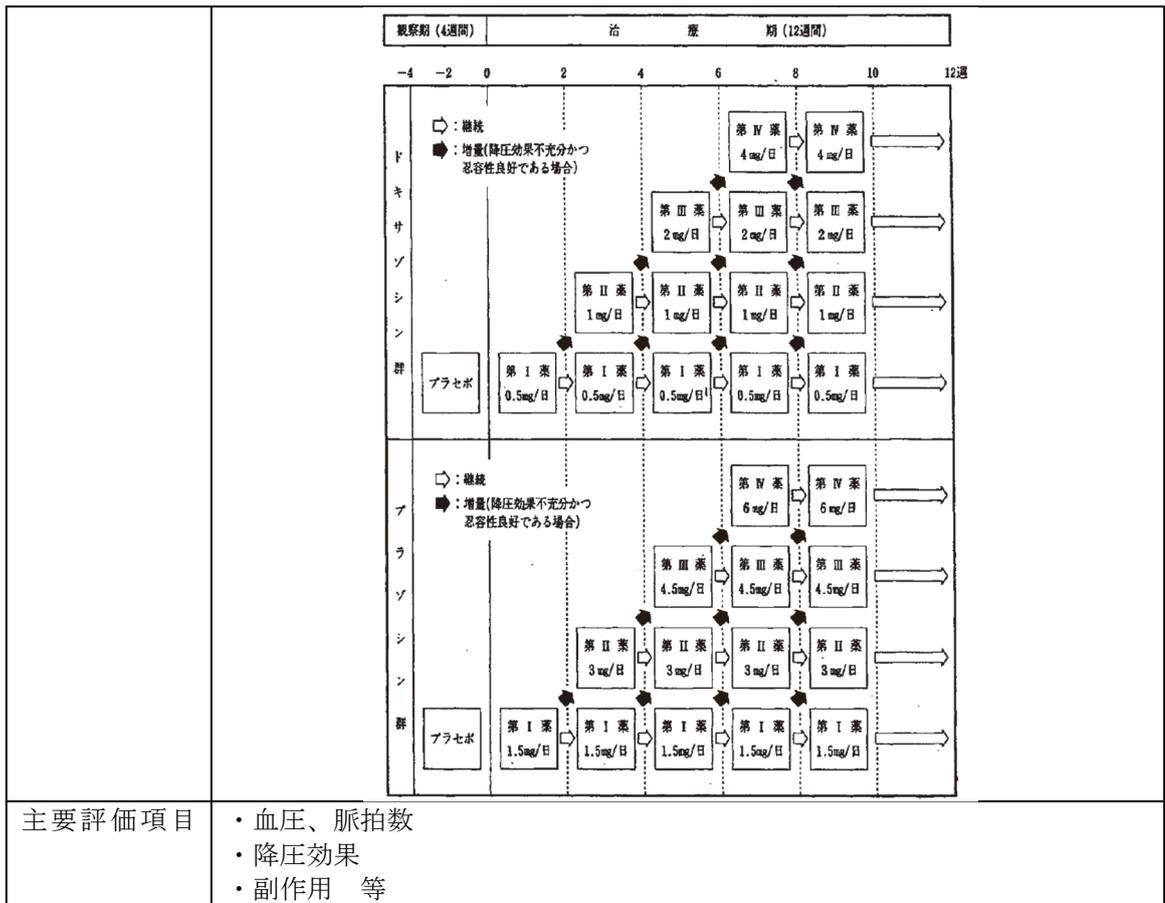
注) 本剤の褐色細胞腫による高血圧症に対して承認されている用量は 0.5~16mg である。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験<sup>5)</sup>

本態性高血圧症患者を対象に、本剤 (0.5~4mg、1 日 1 回) の有用性をプラゾシン (1.5~6mg/日、分 3) を対照薬とした 12 週間の二重盲検群間比較試験により検討した結果、本剤の有用性が認められた。

|         |  |
|---------|--|
| 試験デザイン  | 多施設共同、二重盲検群間比較試験   |
| 対 象     | 本態性高血圧症患者 (252例)<br>(本剤投与群: 126例、プラゾシン錠投与群: 126例)  |
| 主な登録基準  | ・ 坐位血圧が安定し、その平均が 160/95mmHg 以上ある患者<br>・ 重症度は WHO 病期分類の第 I 期、第 II 期及び重篤な臓器障害を伴わない第 III 期の患者<br>・ 30~69 歳の患者 等   |
| 試 験 方 法 | ・ 観察期 (4週間) には、試験薬剤とは外観が異なるプラセボ錠を 1 回 1 錠、1 日 3 回食後に投与した。<br>・ 治療期 (12週間) には、第 I 薬 (本剤 0.5mg/日、プラゾシン 1.5mg/日) より投与開始、降圧効果が不十分かつ忍容性が良好な場合、以後 2 週毎に第 II 薬 (本剤 1mg/日、プラゾシン 3mg/日)、第 III 薬 (本剤 2mg/日、プラゾシン 4.5mg/日)、第 IV 薬 (本剤 4mg/日、プラゾシン 6mg/日) へ増量した。<br>投与スケジュールは下図参照。 |

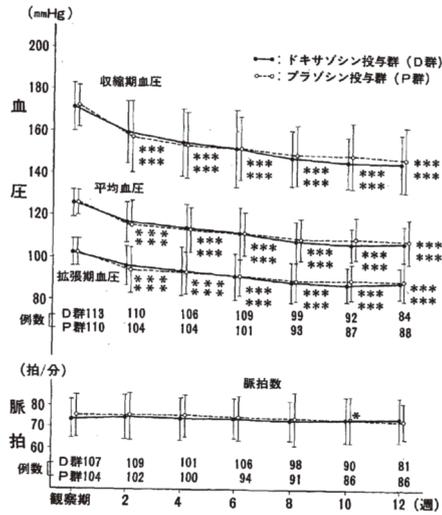


結果

(1) 血圧、脈拍数

血圧は両群とも、投与2週目より有意に下降し、脈拍数に影響することなく安定した降圧効果を示した。

血圧及び脈拍数の推移



平均値±標準偏差、観測期とのpaired t-test、\*p<0.05、\*\*\*p<0.001

(2) 降圧効果

有効性の評価対象252例（本剤投与群：126例、プラゾシン投与群：126例）の降圧効果及び累積有効率（著明下降+下降）は、両群間で有意差はみられなかった。

降圧効果

| 薬剤 | 著明下降         | 下降           | やや下降 | 不変 | やや上昇 | 上昇 | 著明上昇 | 判定不能 | 計   | 有効率 %*         |
|----|--------------|--------------|------|----|------|----|------|------|-----|----------------|
| D群 | 58<br>(51.3) | 22<br>(19.5) | 20   | 9  | 3    | 1  | 0    | 13   | 126 | 70.8<br>(63.5) |
| P群 | 53<br>(48.2) | 24<br>(21.8) | 24   | 9  | 0    | 0  | 0    | 16   | 126 | 70.0<br>(61.1) |

U検定、 $\chi^2$ 検定：N. S.

D群：ドキサゾシン群、P群：プラゾシン群、( )：累積有効率、\*：カッコ内は判定不能を含む

(3) 副作用

副作用発現率は本剤投与群で15.1%（19/126例）、プラゾシン錠投与群で15.9%（20/126例）であった。その主なものは中枢・自律神経系（頭痛、めまい、眠気、起立性低血圧など）に分類されるもので本剤投与群7.9%（10/126例）、プラゾシン錠投与群8.7%（11/126例）であった。

## 2) 安全性試験<sup>6)</sup>

本態性高血圧症患者を対象とし、本剤 0.5～16mg を 1 日 1 回 1 年以上投与した結果、本剤の有用性が確認された。

注) 本剤の高血圧症に対して承認されている用法及び用量は 0.5～8mg、1 日 1 回である。

|        |  |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、長期投与試験   |
| 対象     | 本態性高血圧症患者 (119例)<br>(単独療法61例、利尿薬併用療法31例、β遮断薬併用療法27例)   |
| 主な登録基準 | ・本剤単独療法及び利尿剤やβ遮断薬との併用療法中の初期オープン試験*終了時に、降圧効果及び安全性が確認された患者<br>・パイロット試験**に引き続き本剤が継続投与された患者  |
| 試験方法   | 初期オープン試験*又はパイロット試験**に引き続き、投与を継続<br>本剤0.5mg～16mgを1日1回1年以上投与   |
| 主要評価項目 | ・血圧、脈拍数及び投与量の変動<br>・降圧効果<br>・副作用等  |
| 結果     | <p>(1) 血圧、脈拍数及び投与量の変動</p> <p>血圧は本剤単独療法、利尿薬併用療法、β遮断薬併用療法のいずれの治療法、測定時点でも有意な降圧が認められた。脈拍数は単独療法の12ヵ月後に減少した以外は有意な変動はみられなかった。</p> <p>ドキサソシン単独療法における血圧及び脈拍数の推移 (1年間投与)</p> <p>なお、長期投与試験中同一用量を継続投与したもの85例 (75.2%) と減量したもの5例 (4.4%) を合わせると、3ヵ月以降増量することなく有意な降圧が持続されたのは、単独療法で45例 (77.6%)、利尿薬療法で26例 (89.7%)、β遮断薬併用療法で19例 (73.1%) であった。</p> <p>(2) 降圧効果</p> <p>長期投与試験終了時の全体の有効率は、80.5% (91/113例) であり、そのうち本剤単独療法で74.1% (43/58例)、利尿薬併用療法89.7% (26/29例)、β遮断薬併用療法で84.6% (22/26例) であった。</p> |

|                |   |
|----------------|---|
| 結 果<br>( 続 き ) | (3) 副作用<br>解析対象全例における副作用発現率は4.2% (5/119例) で、そのうち本剤単独療法は4.9% (3/61例) であり、その症状は、ふらふら感 (軽度)、頭痛 (軽度)、立ちくらみ (中等度)、めまい (軽度) 各1例であった。利尿薬併用療法で3.2% (1/31例) であり、その症状は易疲労感 (軽度) 及び起立性めまい (軽度) であった。β遮断薬併用療法で3.7% (1/27例) であり、その症状はふらつき (軽度) であった。 |
|----------------|---|

\*: 本態性高血圧 289 例を対象に、本剤単独群-本剤 0.5~16mg (平均 3.39mg)、利尿薬併用群-本剤 0.5~16mg (平均 3.90mg)、β遮断薬併用群-本剤 0.5~8mg (平均 2.61mg) を 1 日 1 回、12 週間投与した初期オープン試験

\*\* : 本態性高血圧 54 例を対象に本剤 1~8mg を 1 日 1 回、8 週間投与したパイロット試験

#### (5) 患者・病態別試験

##### ・重症高血圧症<sup>7)</sup> :

重症高血圧症\*患者 28 例を対象として、他剤併用下でドキサゾシン 1 日 0.5~16mg を朝食後 4~18 週間投与した結果、本剤の有用性が確認された。

\* : 未治療時の拡張期血圧が 120mmHg 以上あり、利尿薬と α<sub>1</sub> 遮断薬以外の降圧薬を併用しても拡張期血圧が 110mmHg 以上

注) 本剤の高血圧症に対して承認されている用法及び用量は 0.5~8mg、1 日 1 回である。

##### ・腎障害を伴う高血圧症<sup>8)</sup> :

腎性高血圧症及び腎障害を伴う高血圧症患者 25 例を対象として、ドキサゾシン 0.5~8mg を 1 日 1 回朝食後 4~12 週間投与した結果、本剤の有用性が確認された。

##### ・早朝高血圧患者<sup>9)</sup> :

他の降圧薬を投与していても早朝の家庭収縮期血圧が 135mmHg 以上のコントロール不良の早朝高血圧患者 611 例 (コントロール群 n=303、ドキサゾシン追加群 n=308) を対象として、就寝前にドキサゾシン 1~4mg/日を 6 ヶ月間追加投与した結果、早朝、夜間の家庭収縮期血圧は有意に低下した。主要評価項目である尿中アルブミン (尿中アルブミン/クレアチニン比 : UACR) も有意に低下した (Intention-to-treat 解析)。また、BNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド) は増加したが、β遮断薬を追加した群においてのみみられ、本剤単独投与群では BNP に変化はなかった。

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査での高血圧症に対する有効率 (下降以上) は、75.5% (7,155/9,483 例) であり、開発時と比較してほとんど差は認められなかった。(V-5. (7) 「その他」の項参照)

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

二重盲検比較試験を含む開発時の臨床試験成績の疾患別有効率は以下の通りである。

| 疾患名           | 有効率（下降以上）      |
|---------------|----------------|
| 軽症・中等症本態性高血圧症 | 76.5%（355/464） |
| 重症高血圧症        | 89.3%（25/28）   |
| 腎障害を伴う高血圧症    | 79.2%（19/24）   |
| 褐色細胞腫による高血圧症  | 79.2%（19/24）   |

### 1) 軽症・中等症本態性高血圧症<sup>3)、5)、6)、10)、11)</sup>

軽症・中等症の本態性高血圧症に対する有効率は76.5%（355/464例）であった。

本剤単独投与と他剤との併用投与を比較した試験では、単独投与例の有効率80.6%（104/129例）、利尿剤併用例81.5%（53/65例）、β遮断剤併用例86.4%（57/66例）であり、単独投与に比べて併用療法の有効率がやや高かった。副作用発現率は、単独投与群11.3%（16/141例）、利尿剤併用群10.3%（7/68例）、β遮断剤併用群5.8%（4/69例）で、主な症状は立ちくらみ、めまい、ふらふら感、動悸、頭重感、倦怠感などであった。

なお、1年以上の長期投与113例の有効率は80.5%（91/113例）であり、長期投与においても安定した降圧効果が認められた。副作用発現率は4.2%（5/119例）であり、主な症状はふらつきなどであった。

プラゾシンとの二重盲検比較試験ではドキサゾシン1日1回0.5～4mg投与の有効率は70.8%（80/113例）であり、プラゾシン1日1.5～6mg分3投与の有効率70.0%（77/110例）と同等の成績であった。副作用発現率は、ドキサゾシン投与群で15.1%（19/126例）、プラゾシン投与群で15.9%（20/126例）であり、その主なものは中枢・自律神経系（頭痛、めまい、眠気、起立性低血圧など）に分類されるもので、ドキサゾシン投与群で7.9%（10/126例）、プラゾシン錠投与群で8.7%（11/126例）であった。

### 2) 重症高血圧症<sup>7)</sup>

重症高血圧症に対する有効率は89.3%（25/28例）であり、副作用発現率は3.6%（1/28例）であった。臨床検査値の異常変動例のうち、臨床的にやや問題ありと判断されたものは1例であった。

### 3) 腎障害を伴う高血圧症<sup>8)</sup>

腎障害を伴う高血圧症に対する有効率は79.2%（19/24例）であった。副作用発現率は12.0%（3/25例）であった。

### 4) 高齢（70歳以上）高血圧症患者

高齢（70歳以上）高血圧症患者への使用経験は26例であり、その有効率は79.2%（19/24例）、副作用発現率は3.8%（1/26例）であった。

### 5) 褐色細胞腫による高血圧症<sup>4)</sup>

褐色細胞腫による高血圧症に対する有効率は79.2%（19/24例）であった。副作用発現率は8.3%（2/24例）であり、立ちくらみ及び下腹部不快感が認められた。臨床検査の異常値は血小板減少が1例で認められた。

### 6) 血清総コレステロールに対する影響<sup>3)、6)</sup>

ドキサゾシンを12週間又は1年以上投与した本態性高血圧症患者において、降圧効果とともに血清総コレステロールの減少が認められた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

$\alpha$  受容体遮断剤（フェントラミンメシル酸塩）、キナゾリン誘導体（プラゾシン塩酸塩、ブナゾシン塩酸塩、テラゾシン塩酸塩水和物など）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

- 1) 作用部位：血管平滑筋にある交感神経  $\alpha_1$  受容体<sup>12)</sup>、<sup>13)</sup>
- 2) 作用機序：ドキサゾシンの降圧作用は末梢血管の交感神経  $\alpha$  受容体の遮断によるが、 $\alpha_1$  受容体（シナプス後  $\alpha$  受容体）に選択的に働き、 $\alpha_2$  受容体（シナプス前  $\alpha$  受容体）にはほとんど作用しないことがラット摘出輸精管標本、ウサギ摘出肺動脈標本又は receptor binding assay による *in vitro* 実験で認められている。また、ドキサゾシンの  $\alpha_1$  受容体への選択性は従来の  $\alpha_1$  遮断剤より優れている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) $\alpha_1$ 受容体選択性

ウサギ摘出肺動脈を用いた実験でドキサゾシンの  $\alpha_1$  受容体への選択性指数 ( $\alpha_2/\alpha_1$ ) は 600 以上、プラゾシン 289、フェントラミンでは 0.12 であり、ドキサゾシンの選択性はプラゾシンの 2 倍、フェントラミンの約 5000 倍優れている<sup>12)</sup>。

##### 2) 降圧作用

|                  | 動物   | 投与経路 | 結果  |
|------------------|--|------|---|
| 単<br>回<br>投<br>与 | 高血圧自然発症<br>ラット (SHR) <sup>13)</sup> 、 <sup>14)</sup> | 経口   | ドキサゾシン0.5~5.0mg/kgの経口投与で用量依存的に血圧下降を示し、血圧下降は1~3時間後にピークが得られ、8時間後も持続した。血圧を30mmHg下降させるに要する量 (ED <sub>30</sub> )は0.95mg/kgであった。一方プラゾシン(0.3 mg/kg)の経口投与での血圧下降は1時間後にピークを示し、投与10時間後には、ほぼ投与前値となった。プラゾシンのED <sub>30</sub> =0.3mg/kg     |
|                  | 腎性高血圧<br>ラット <sup>13)</sup> 、 <sup>14)</sup>         | 経口   | 0.5~5.0mg/kgの投与により、SHRと同様の血圧下降を示した。ED <sub>30</sub> =0.92mg/kg。プラゾシンのED <sub>30</sub> =0.33mg/kg  |
|                  | DOCA高血圧<br>ラット <sup>13)</sup>                        | 経口   | 0.5~5.0mg/kgの投与により用量依存的に血圧下降を示し、ピークは投与2時間後に得られ、降圧作用は8時間以上持続した。ED <sub>30</sub> =0.96mg/kg   |
|                  | 正常血圧<br>ラット <sup>13)</sup>                           | 経口   | 10、30mg/kgの経口投与では血圧にほとんど影響はみられず、100mg/kg投与で軽度の血圧下降が認められた。   |
|                  | 腎性高血圧<br>イヌ <sup>13)</sup>                           | 経口   | 0.1~1.0mg/kgの経口投与により用量依存的に血圧下降を示し、そのピークは投与4~6時間後にみられた。作用の持続は(0.1mg/kg)8時間以上持続し、24時間後には投与前値に戻った。(但し、0.3mg/kg以上では24時間後においても作用を認めた。心拍数に対し、0.1~1.0mg/kgの投与において投与前値と有意差を認めなかった。一方プラゾシン0.1~1.0mg/kgの経口投与により血圧下降のピークは投与1~2時間後にみられた。) |

|      | 動物                              | 投与経路 | 結果   |
|------|---------------------------------|------|--|
| 連続投与 | 高血圧自然発症ラット (SHR) <sup>13)</sup> | 経口   | 1mg/kgを1日1回14日間連続経口投与した時、降圧作用に耐性を認めなかった。                 |
|      | 腎性高血圧イヌ <sup>13)</sup>          | 経口   | 0.5mg/kg/日の10日間連続経口投与により、降圧作用に耐性を認めず、心拍数にほとんど影響を及ぼさなかった。 |
|      | 高血圧自然発症ラット (SHR) <sup>13)</sup> | 経口   | ヒドロクロロチアジドとの併用により降圧作用の増強傾向を認めた (8日間の連続投与)。               |

### 3) 血行動態<sup>13)、15)</sup>

麻酔イヌにおいてドキサゾシン 0.1~0.5mg/kg の静脈内投与により、持続的な血圧下降、全末梢抵抗の減少、心拍出量及び心拍数の一過性増加がみられた。本態性高血圧症患者にドキサゾシン 0.5~4mg を6週間経口投与した成績では、有意な血圧下降、全末梢抵抗の減少及び心拍出量の増加傾向がみられたが、心拍数には変動は認められなかった。

### 4) 血漿レニン活性

| 動物                     | 投与経路 | 結果   |
|------------------------|------|--|
| 腎性高血圧イヌ <sup>13)</sup> | 経口   | 0.1~0.3mg/kgの経口投与4時間後の血漿レニン活性は投与前値に比べ有意の変化は認められなかった。 |

### 5) 運動負荷による血圧上昇と心拍数増加に及ぼす影響\*

腎性高血圧イヌの運動負荷による血圧上昇及び心拍数増加に対しドキサゾシンは心拍数増加に影響せずに血圧を有意に抑制したが、フェントラミンでは心拍数を増加させた。

\*) 社内資料

### 6) 脂質代謝に及ぼす影響

高コレステロール摂食ラットにおける組織及び肝の脂肪分解酵素活性はドキサゾシン投与時にそれぞれ 14%、13%と増加傾向を示したのに対し、プロプラノロールは-20%、-9%と抑制傾向を示し、両群間に有意差を認めた<sup>16)~19)</sup>。

### 7) 心拍数、心拍出量及び心の左室駆出分画に及ぼす影響

本態性高血圧患者にドキサゾシンを投与した時、心拍出量は増加傾向がみられ、心拍数には変動は認められず、左室駆出分画の増加傾向を認めた。一方、非選択性 $\beta_1$ 遮断薬 tilisolol では心拍数を減少し、心拍出量も有意に低下し、左室駆出分画の変動は認められなかった<sup>15)</sup>。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

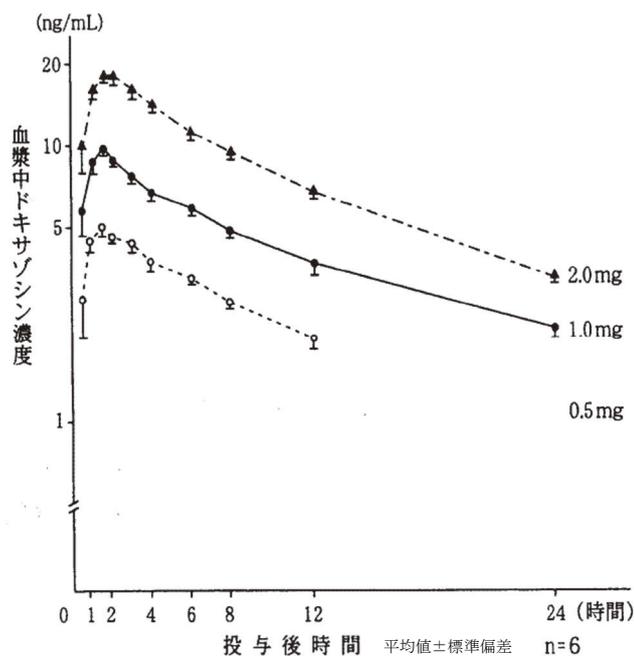
なお、腎機能正常又は腎機能障害を伴う高血圧症患者において、本剤の薬物動態と降圧効果を検討した結果、有効血中濃度は明確には規定されず、また、最高血中濃度到達時間と最大降圧効果とに時間的なズレを認めることから規定できないと考えられる<sup>20)</sup>。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人単回投与

##### ① ドキサゾシン錠<sup>2)</sup>

健康成人男子6名を対象にドキサゾシン錠0.5mg、1mg又は2mgを空腹時単回投与(クロスオーバー法による)した時の血漿中濃度推移は下図のごとく、用量依存的増加を示した。



| 投与量   | Tmax<br>(hr) | Cmax<br>(ng/mL) | T <sub>1/2β</sub><br>(hr) | AUC <sub>0~∞</sub><br>(ng·hr/mL) |
|-------|--------------|-----------------|---------------------------|----------------------------------|
| 0.5mg | 1.6 ± 0.7    | 4.9 ± 0.7       | —                         | 63.0 ± 20                        |
| 1 mg  | 1.6 ± 0.6    | 9.4 ± 0.9       | 15.6 ± 5.1                | 149.7 ± 28                       |
| 2 mg  | 1.7 ± 0.6    | 18.2 ± 2.0      | 10.1 ± 3.3                | 233.3 ± 32                       |

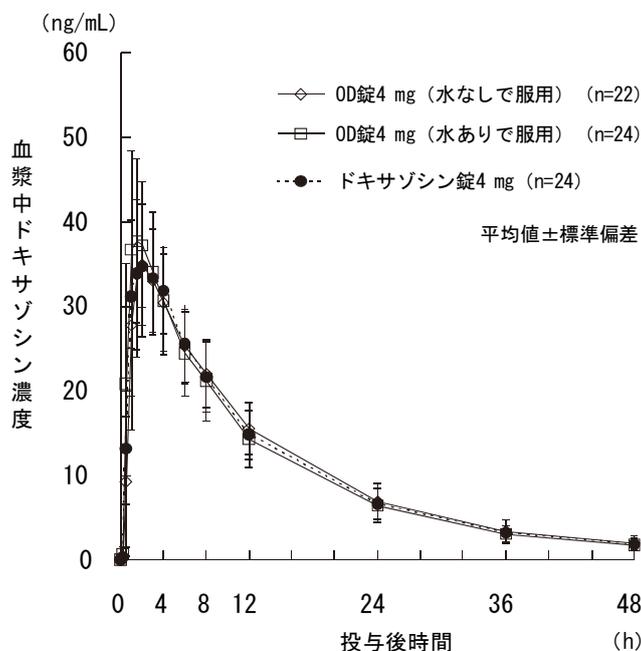
平均値±標準偏差 n=6

(0.5mg：実測値、1 mg, 2 mg：2分画モデル)

②ドキサゾシン OD錠<sup>21)</sup>

生物学的同等性試験

健康成人男性 24 例に、クロスオーバー法によりドキサゾシン OD錠 4mg 又はドキサゾシン錠 4mg をそれぞれ空腹時単回経口投与した時、ドキサゾシンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。



| 剤形及び投与量                          | T <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>t</sub><br>(ng·h/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| OD錠4mg<br>(水なしで服用) <sup>a)</sup> | 1.682 ± 0.56790         | 36.67 ± 7.3296              | 516.7 ± 113.21                | 11.82 ± 1.8750          |
| OD錠4mg<br>(水ありで服用)               | 1.583 ± 0.60193         | 40.23 ± 9.7754              | 505.7 ± 118.02                | 11.95 ± 1.5160          |
| ドキサゾシン錠4mg                       | 2.000 ± 1.1229          | 38.16 ± 7.6917              | 509.5 ± 102.31                | 11.89 ± 1.6520          |

n=24、<sup>a)</sup> n=22

T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度

AUC<sub>t</sub> : 最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

T<sub>1/2</sub> : 消失半減期

ドキサゾシン OD錠 4mg は、水なしで服用又は水とともに服用した場合のいずれにおいても、ドキサゾシン錠 4mg と生物学的に同等であることが確認された。また、OD錠 4mg は OD錠 0.5mg、OD錠 1mg 及び OD錠 2mg と溶出挙動が同等であり、生物学的に同等とみなされた。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

＜参考＞海外データ<sup>22)</sup>

健康成人 12 名にドキサゾシンカプセル 1mg をクロスオーバー法により空腹時又は食後（朝食後 20 分）に単回経口投与した結果、最高血漿中濃度到達時間はそれぞれ 2.3 時間及び 3.9 時間であったが、最高血漿中濃度はいずれも 6.8ng/mL であり、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC<sub>0~36</sub>）にも空腹時及び食後投与との間に有意差を認めず、ドキサゾシンの吸収に及ぼす食事の影響は少ないものと考えられた。

| 体内動態パラメータ                      | 空腹時      | 食後       |
|--------------------------------|----------|----------|
| 最高血漿中濃度到達時間 (hr)               | 2.3±0.3  | 3.9±0.2  |
| 最高血漿中濃度 (ng/mL)                | 6.8±0.4  | 6.8±0.3  |
| AUC <sub>0~36</sub> (ng·hr/mL) | 88.3±6.8 | 92.1±6.9 |

平均値±標準誤差

#### 2) 併用薬の影響

＜参考＞動物のデータ\*

腎性高血圧イヌを用いて、ドキサゾシンとプロプラノロール、ポリチアジド、エナラプリル又はニトレンジピンとを併用投与（経口）した場合の血圧に対する作用を検討し、いずれの薬物との併用によっても、ドキサゾシンの降圧効果は減弱されることなく、エナラプリル及びニトレンジピンでは、相加作用がみられた。

\*) 社内資料

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数<sup>2)</sup>

0.181/hr (2mg 投与時)

### (4) クリアランス<sup>2)</sup>

8.57L/hr (2mg 投与時)

### (5) 分布容積<sup>2)</sup>

1.203L/kg (2mg 投与時)

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

吸収部位：腸管

吸収率：

<参考>外国人データ<sup>23)</sup>

健康成人男子2名にドキサゾシンを経口(2mg)及び静注(1mg)した結果、生物学的利用率は63%であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は0.5~8mg、1日1回である。

バイオアベイラビリティ：

<参考>外国人データ<sup>23)</sup>

64.5±13.9%

## 5. 分布<sup>2)</sup>

健康成人 6 名にドキサゾシン錠 2mg を単回経口投与した時の血漿中濃度成績から算出した分布容積は 1.2L/kg であり、組織への移行性は良好と考えられる。

<参考>動物のデータ\*

ラット（雄）に<sup>14</sup>C-ドキサゾシン 10mg/kg を経口投与した場合、各種臓器・組織内の放射能濃度は、投与 1 時間後にピークに達した。この時の濃度は肝臓が最も高く、次いで腎、副腎、肺、の順で脂肪、皮膚、筋肉では血漿中濃度とほぼ同程度であり、脳、脊髄、精巣内濃度は血中の約 1/4~1/7 と低く、投与後 48 時間ではほとんどの臓器・組織で検出限界以下まで低下した。

\*) 社内資料

<sup>14</sup>C-ドキサゾシン 10mg/kg をラットに経口投与した時の  
臓器・組織内放射能濃度

| 組 織   | 組織内濃度（ドキサゾシン塩基換算、 $\mu\text{g/g}$ 、mL） |            |           |           |
|-------|--|------------|-----------|-----------|
|       | 1時間                                    | 4時間        | 24時間      | 48時間      |
| 脳     | 0.1 ± 0                                | N.D.       | N.D.      | N.D.      |
| 眼     | 0.3 ± 0                                | 0.3 ± 0    | N.D.      | N.D.      |
| 唾 液 腺 | 4.2 ± 0.7                              | 3.0 ± 0.3  | 0.4 ± 0.1 | N.D.      |
| 胸 腺   | 1.5 ± 0.2                              | 1.0 ± 0    | N.D.      | N.D.      |
| 心 臓   | 1.9 ± 0.2                              | 0.6 ± 0    | 0.1 ± 0   | N.D.      |
| 肺 臓   | 4.5 ± 0.4                              | 1.6 ± 0.4  | 0.2 ± 0   | N.D.      |
| 肝 臓   | 22.4 ± 1.9                             | 14.3 ± 2.0 | 2.2 ± 0.2 | 1.3 ± 0.1 |
| 脾 臓   | 3.5 ± 0.4                              | 2.5 ± 0.3  | 0.4 ± 0   | 0.1 ± 0   |
| 膵 臓   | 3.4 ± 0.3                              | 1.6 ± 0.2  | 0.1 ± 0   | N.D.      |
| 腎 臓   | 5.6 ± 0.5                              | 2.5 ± 0.3  | 0.3 ± 0   | 0.2 ± 0   |
| 副 腎   | 4.7 ± 0.4                              | 2.0 ± 0.2  | 0.8 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 |
| 精 巣   | 0.2 ± 0                                | 0.1 ± 0    | 0.2 ± 0   | N.D.      |
| 前 立 腺 | 1.8 ± 0.2                              | 0.7 ± 0.1  | 0.1 ± 0   | N.D.      |
| 筋 肉   | 0.9 ± 0.1                              | 0.4 ± 0.1  | N.D.      | N.D.      |
| 脂 肪   | 1.3 ± 0.1                              | 0.4 ± 0    | N.D.      | N.D.      |
| 皮 膚   | 1.0 ± 0.1                              | 0.6 ± 0.1  | N.D.      | N.D.      |
| 脊 髄   | 0.2 ± 0                                | N.D.       | N.D.      | N.D.      |
| 血 漿   | 0.7 ± 0.1                              | 0.4 ± 0    | N.D.      | N.D.      |

平均値 ± 標準誤差 (n = 4)、N.D. : 検出限界 (0.1  $\mu\text{g/g}$ 、mL) 以下

### (1) 血液-脳関門通過性

<参考>動物のデータ\*

ラット（雄）にドキサゾシン 10mg/kg を経口投与した場合、脳への分布は少なく、脳関門の通過性は低いものと考えられる。

## (2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>動物のデータ\*

妊娠ラットにドキサゾシン 10mg/kg を経口投与した場合、わずかだが胎仔への移行が認められている。

\*) 社内資料

## (3) 乳汁への移行性

<参考>外国人データ<sup>24)</sup>

本剤投与時にヒト母乳中へ移行した症例報告がある。

VIII-6. (6) 「授乳婦」の項参照

<参考>動物のデータ\*

自然分娩した授乳ラットにドキサゾシン 10mg/kg を経口投与した場合、乳汁中濃度は投与 4 時間後に最高濃度 3.02  $\mu$ g/g に達し、投与 2 時間後の最高血漿中濃度 (0.33  $\mu$ g/mL) の約 9 倍の値を示したが投与 24 時間後には 0.023  $\mu$ g/g まで低下した。

\*) 社内資料

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性<sup>2)</sup>

健康成人 6 名にドキサゾシン錠 2mg を単回経口投与した時の血漿中濃度成績から算出した分布容積は 1.2L/kg であり、組織への移行性は良好と考えられる。

## (6) 血漿蛋白結合率<sup>24)</sup>、\*

98.9% (平衡透析法、100ng/mL)

ヒト血清アルブミン : 96.7% (蛋白濃度 : 40mg/mL)

ヒトグロブリン : 77.1% (蛋白濃度 : 20mg/mL)

ヒト  $\alpha_1$ -アシドグリコプロテイン : 87.5% (蛋白濃度 : 0.9mg/mL)

\*) 社内資料

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路\*

高血圧症患者 4 例にドキサゾシン 2mg を単回経口投与し 24 時間後までの尿について HPLC 法により分析を行った結果、尿中排泄率は 3.0% であり、未変化体及び代謝物は下表の通りであった。

\*) 社内資料

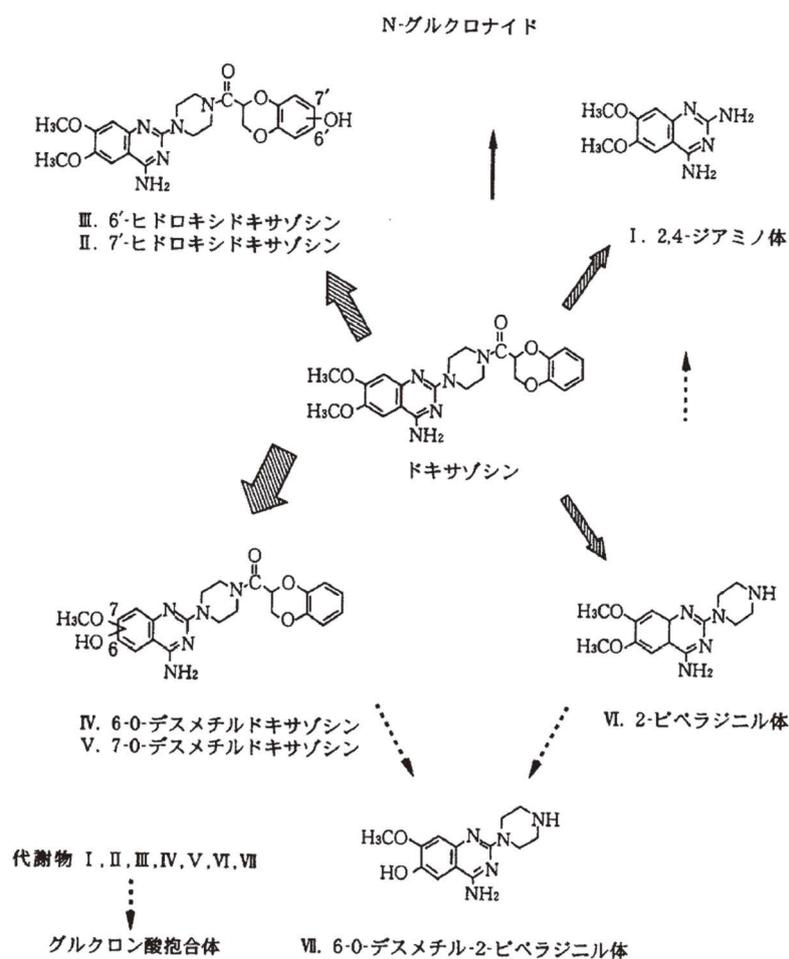
| 同定し得た代謝物、未変化体      | 尿中排泄率   |
|--------------------|---------|
| 6-O-デスメチルドキサゾシン抱合体 | 0.81(%) |
| 6'-ヒドロキシドキサゾシン抱合体  | 0.43    |
| 7'-ヒドロキシドキサゾシン抱合体  | 0.44    |
| 2-ピペラジニル体          | 0.42    |
| ドキサゾシン-N-グルクロン酸抱合体 | 0.09    |
| ドキサゾシン未変化体         | 0.79    |
| 計                  | 2.98(%) |

<参考>外国人のデータ<sup>25)</sup>

Kaye らは、<sup>14</sup>C-ドキサゾシン 2mg をヒトに単回経口投与し、投与7日目までの糞便、尿中排泄率と代謝物の検索を（Radio TLC 法により）行った結果、糞便中及び尿中放射能排泄率は、それぞれ投与量の63%、9%であり、同定し得た糞便中の未変化体及び代謝物は下表の通りであり、その排泄率合計は45%であった。

| 同定し得た代謝物、未変化体      | 糞便中排泄率 |
|--------------------|--------|
| 6-O-デスメチルドキサゾシン IV | 16 (%) |
| 7-O-デスメチルドキサゾシン V  | 7      |
| 7'-ヒドロキシドキサゾシン II  | 7      |
| 6'-ヒドロキシドキサゾシン III | 5      |
| 2,4-ジアミノ体 I        | 3      |
| 2-ピペラジニル体 VII      | 2      |
| ドキサゾシン未変化体         | 5      |
| 計                  | 45 (%) |

以上の尿・糞便中排泄成績から、ドキサゾシンのヒトでの代謝経路は次図のごとく推定される。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考> VII-4. 「吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

<参考> ラットにおけるデータ<sup>13)</sup>

ヒト血中にわずかに認められている 6'-ヒドロキシドキサゾシン遊離体には高血圧自然発症ラットで、ドキサゾシンと同程度の降圧作用がみられている。

<参考> 活性代謝物の速度論的パラメータ\*

高血圧症患者にドキサゾシン 2mg を 8 日間連続経口投与した患者の血中に 6'-ヒドロキシドキサゾシンの遊離体が認められ、その  $T_{max}$  は 2 時間、 $C_{max}$  は 0.5ng/mL である。

\*) 社内資料

## 7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

VII-6. (1) 「代謝部位及び代謝経路」の項参照

・単回経口投与

健康成人 6 名にドキサゾシン錠 0.5mg、1mg 又は 2mg を単回経口投与した時の投与後 24 時間までの未変化体の尿中排泄率はいずれも 1%以下であった<sup>2)</sup>。

・反復経口投与

高血圧症患者 (腎機能正常例) 7 例にドキサゾシン 2mg を 1 日 1 回 5 日又は 8 日間経口投与したところ、投与初日及び最終日の投与後 24 時間までのドキサゾシン未変化体の尿中排泄率はそれぞれ 0.59%、1.16%とわずかであった<sup>20)</sup>。

<参考> 外国人データ<sup>25)</sup>

Kaye らは <sup>14</sup>C-ドキサゾシン 2mg をヒトに単回経口投与した時の投与 7 日目までの糞便、尿中排泄率は投与放射能のそれぞれ 63%、9%と糞便中への移行が主であった。なお、未変化体の糞中の排泄率は投与量の 5%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

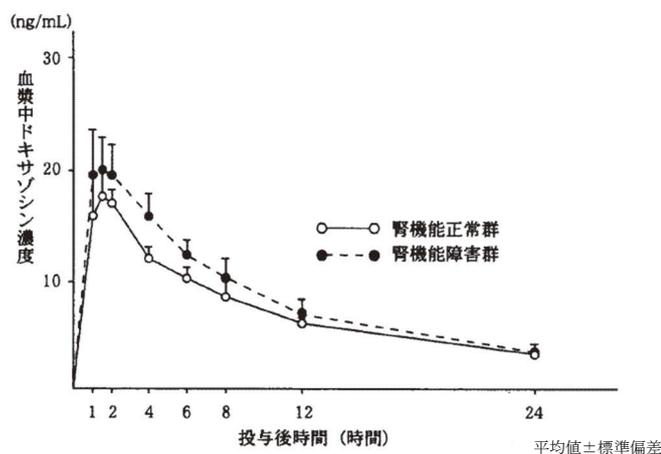
## 9. 透析等による除去率

- 腹膜透析：除去されない<sup>26)</sup>
- 血液透析：除去されない<sup>26)</sup>
- 直接血液灌流：該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 高血圧症単回投与<sup>20)</sup>

腎機能正常の本態性高血圧症患者（7例）と腎機能障害を伴う高血圧症患者（5例）を対象とし、ドキサゾシン錠 2mg を朝食後単回経口投与した場合の血漿中濃度（HPLC 法による測定）の推移を検討した。血漿中濃度は腎機能正常群と障害群間に有意差を認めなかった。

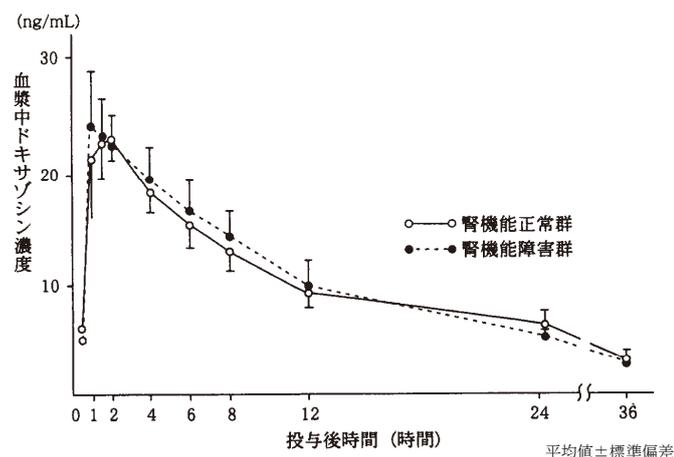


| 対 象    | Tmax<br>(hr) | Cmax<br>(ng/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0~24</sub><br>(ng·hr/mL) |
|--------|--------------|-----------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 腎機能正常群 | 1.4 ± 0.2    | 18.9 ± 1.5      | 11.1 ± 1.1               | 182.0 ± 13.6                      |
| 腎機能障害群 | 1.3 ± 0.2    | 21.8 ± 3.1      | 9.7 ± 0.8                | 212.0 ± 28.5                      |

平均値±標準偏差

### (2) 高血圧症連続投与<sup>20)</sup>

腎機能正常の本態性高血圧症患者（7例）と腎機能障害を伴う高血圧症患者（5例）にドキサゾシン錠 2mg を 1 日 1 回朝食後 5~8 日間連続経口投与し、投与終了日の血漿中濃度（HPLC 法による測定）の推移をみると、血中濃度の推移は腎機能正常群と障害群に有意差を認めなかった。



| 対象     | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0~24</sub><br>(ng·hr/mL) |
|--------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 腎機能正常群 | 1.5 ± 0.2                | 25.8 ± 3.1                  | 12.9 ± 0.8               | 273.0 ± 30.2                      |
| 腎機能障害群 | 1.4 ± 0.2                | 25.6 ± 3.7                  | 11.7 ± 0.2               | 282.5 ± 46.6                      |

平均値±標準偏差

### (3) 腎機能障害患者

<参考>外国人データ<sup>26)</sup>

健康成人、腎機能障害を伴う高血圧症患者及び末期腎不全で透析を行っている患者にドキサゾシン錠 1mg を単回投与した結果、腎機能障害を伴う高血圧症患者、末期腎不全で透析を行っている患者の薬物動態は健康成人のものと有意差が認められなかった。

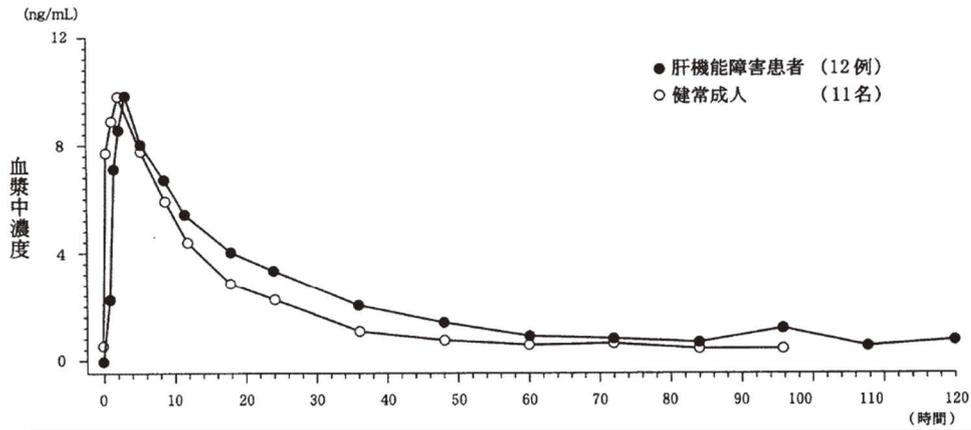
| 対象                  | 例数 | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC<br>(ng·hr/mL) |
|---------------------|----|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------|
| 健康成人                | 5  | 3.6±0.6                  | 7.6±0.6                     | 12.6±3.3                 | 132±25            |
| 腎機能障害を伴う<br>高血圧症患者  | 6  | 2.6±0.3                  | 9.4±0.6                     | 15.5±1.7                 | 168±21            |
| 透析を受けている<br>末期腎不全患者 | 4  | 2.6±0.4                  | 11.7±2.6                    | 10.5±1.5                 | 165±39            |

平均値±標準誤差

### (4) 肝機能障害患者

<参考>外国人データ<sup>27)</sup>

肝機能の低下している患者（肝硬変患者）12例及び健康成人12名にドキサゾシン錠 2mg を単回経口投与した結果、臨床的な影響は明らかではないが、ドキサゾシンの肝機能低下患者における AUC は 246±84ng·hr/mL と健康成人の値 172±61ng·hr/mL に比し有意に増大した。



| 対象      | 例数 | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0~∞</sub><br>(ng·hr/mL) |
|---------|----|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 健康成人    | 11 | 3.0±1.0                  | 12.3±3.3                    | 22±7                     | 172±61.0                         |
| 肝機能障害患者 | 12 | 4.0±1.0                  | 10.8±2.0                    | 24±9                     | 246±84.0*                        |

平均値±標準偏差 \*p=0.02 ANOVA

#### (5) 高齢者

<参考>外国人データ<sup>28)</sup>

健康高齢者 12 名 (平均 71.4 歳) 及び若年健康成人 6 名にドキサゾシン 1mg を静注、又は 2mg を単回経口投与した結果、健康高齢者では若年健康成人に比し分布容積は有意に高値を示すが、バイオアベイラビリティ、クリアランス及び血漿中濃度半減期には有意な変化は認められなかった。

| 対象     | 分布容積<br>(L) | 分布容積<br>(L/kg)<br>(体重補正) | クリアランス<br>(mL/min) | T <sub>1/2</sub> (hr) |      | バイオアベイラ<br>ビリティ (%) |
|--------|-------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|------|---------------------|
|        |             |                          |                    | 静注                    | 経口   |                     |
| 健康高齢者  | 110.4±39.3* | 1.7±1.0                  | 139.8±92.3         | 12±5                  | 9±3  | 68±16               |
| 若年健康成人 | 69.7± 7.1   | 1.0±0.1                  | 88±19              | 10±1                  | 10±1 | 65±14               |

平均値±標準偏差 \*p<0.02

#### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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 本剤の投与初期又は用量の急増時等に、立ちくらみ、めまい、脱力感、発汗、動悸・心悸亢進等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の適切な処置を行うこと。また、必要に応じて対症療法を行うこと。
- 8.3 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。

〈解説〉

既承認の類似化合物（プラゾシン塩酸塩、ブナゾシン塩酸塩）等の重要な基本的注意とその理由に準じた。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

主として肝臓で代謝されるため、血中濃度一時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。  
[16.6.2 参照]

〈解説〉

VII-10. 「特定の背景を有する患者」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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にのみ投与すること。胎児器官形成期投与試験にて、ラットへの 120mg/kg 投与及びウサギへの 100mg/kg 投与により胎児死亡率の増加が報告されている<sup>29)</sup>。

(6) 授乳婦

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。ヒト母乳中への移行が報告されている<sup>24)</sup>。

〈解説〉

本剤投与時にヒト母乳中へ移行した症例の報告<sup>24)</sup>を受け、CCDS\*（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）が改訂されたため、CCDS との整合性に基づき注意喚起を行うこととした（2017 年 4 月）。

\*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている開発会社米国ファイザー社が作成する文書

(VII-5. (3) 「乳汁への移行性」、IX-2. (5) 「生殖発生毒性試験」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用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。脳梗塞等が起こるおそれがあることから、一般に過度の降圧は好ましくないとされている。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

| 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                                |
| 利尿剤又は他の降圧剤   | 相互に作用を増強するおそれがあるので、減量するなど注意すること。                                     | 相互に作用を増強するおそれがある。                      |
| ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤<br>バルデナフィル塩酸塩水和物<br>タダラフィル<br>シルデナフィルクエン酸塩 | 併用によりめまい等の自覚症状を伴う症候性低血圧を来したとの報告がある <sup>30)</sup> 、 <sup>31)</sup> 。 | 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ことがある。 |

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用<sup>注)</sup>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。

注) 使用成績調査を含む<sup>31)</sup>。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 失神・意識喪失 (0.01%)

起立性低血圧によることが多いので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、仰臥位をとらせるなど適切な処置を行うこと。

##### 11.1.2 不整脈 (頻度不明)

##### 11.1.3 脳血管障害 (頻度不明)

##### 11.1.4 狭心症 (頻度不明)

##### 11.1.5 心筋梗塞 (頻度不明)

##### 11.1.6 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少 (いずれも頻度不明)

##### 11.1.7 肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

肝炎、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

|        | 0.1~1%未満                                | 0.1%未満           | 頻度不明                              |
|--------|---|------------------|-----------------------------------|
| 肝臓     | AST、ALT、Al-Pの上昇                         | LDHの上昇           | 胆汁うっ滞                             |
| 循環器    | 起立性めまい、起立性低血圧、低血圧、動悸・心悸亢進、頻脈、ほてり（顔面潮紅等） | 胸痛・胸部圧迫感         | 徐脈                                |
| 精神・神経系 | めまい、頭痛・頭重、眩暈                            | 眠気、不眠、しびれ感       | 耳鳴、興奮、振戦、知覚鈍麻、不安、うつ病、神経過敏         |
| 消化器    | 悪心・嘔吐                                   | 腹痛、口渇、食欲不振、下痢、便秘 | 消化不良、鼓腸放屁                         |
| 筋・骨格系  |   |                  | 関節痛、筋力低下、筋痙直、筋肉痛、背部痛              |
| 呼吸器    |   | 息苦しさ、鼻出血、鼻炎、咳    | 気管支痙攣悪化、呼吸困難                      |
| 泌尿・生殖器 |   | 頻尿・夜間頻尿、尿失禁      | 持続勃起、勃起障害、射精障害（逆行性射精等）、血尿、排尿障害、多尿 |
| 過敏症    |   | 発疹、そう痒感          | 蕁麻疹、血管浮腫、光線過敏症                    |
| 血液     | 白血球減少                                   | 血小板減少            | 紫斑                                |
| 眼      |   |                  | かすみ目、術中虹彩緊張低下症候群（IFIS）            |
| その他    | 倦怠感                                     | 浮腫、脱力感、異常感覚、発熱   | 発汗、疼痛、体重増加、女性化乳房、脱毛               |

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

カルデナリン錠開発時及び承認後6年間の調査（再審査終了時）<sup>32)</sup>において、10,391例中508例（4.89%）に以下の副作用又は臨床検査値異常が認められた。

|          | 開発時          | 承認後         | 合計          |
|----------|--------------|-------------|-------------|
| 調査症例数    | 697例         | 9,694例      | 10,391例     |
| 発現症例数（%） | 106例（15.21%） | 402例（4.15%） | 508例（4.89%） |
| 発現件数     | 154件         | 558件        | 712件        |

( ) : %

| 種 類               | 開発時      | 承認後       | 合 計       |
|-------------------|----------|-----------|-----------|
| 皮膚・皮膚付属器障害        | 4(0.57)  | 9(0.09)   | 13(0.13)  |
| 発疹                | 3(0.43)  | 4(0.04)   | 7(0.07)   |
| 湿疹                | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| そ 痒 感             | 2(0.29)  | 3(0.03)   | 5(0.05)   |
| 顔 面 表 皮 剥 離       | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 全 身 紅 斑           | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 筋・骨格系障害           | 1(0.14)  | 1(0.01)   | 2(0.02)   |
| 頭 す じ の 痛 み       | 1(0.14)  | —         | 1(0.01)   |
| 後 頭 部 不 快 感       | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 中枢・末梢神経系障害        | 39(5.60) | 124(1.28) | 163(1.57) |
| 頭 痛 ・ 頭 重         | 10(1.43) | 26(0.27)  | 36(0.35)  |
| めまい・ふらふら感         | 13(1.87) | 64(0.66)  | 77(0.74)  |
| 起 立 性 め ま い       | 14(2.01) | 39(0.40)  | 53(0.51)  |
| 眩 暈               | 2(0.29)  | —         | 2(0.02)   |
| 頭 が ボ ー ッ と す る   | 1(0.14)  | —         | 1(0.01)   |
| し び れ ( 感 )       | 2(0.29)  | 1(0.01)   | 3(0.03)   |
| 嗚 声               | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 肩 こ り             | —        | 2(0.02)   | 2(0.02)   |
| 自律神経系障害           | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 意 識 喪 失           | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 視覚障害              | 1(0.14)  | 4(0.04)   | 5(0.05)   |
| ま ぶ た が 重 い       | 1(0.14)  | —         | 1(0.01)   |
| 眼 の 異 常           | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 眼 球 乾 燥           | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 開 眼 感 覚           | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 眼 圧 上 昇           | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 精神障害              | 7(1.00)  | 4(0.04)   | 11(0.11)  |
| 浮 遊 感             | 2(0.29)  | —         | 2(0.02)   |
| 眠 気               | 4(0.57)  | 4(0.04)   | 8(0.08)   |
| 不 眠 ( 症 )         | 1(0.14)  | —         | 1(0.01)   |
| 消化管障害             | 13(1.87) | 30(0.31)  | 43(0.41)  |
| 口 内 異 常 感         | 2(0.29)  | —         | 2(0.02)   |
| 嘔 気 ・ 嘔 吐         | 2(0.29)  | 11(0.11)  | 13(0.13)  |
| 食 道 下 部 異 物 感     | 1(0.14)  | —         | 1(0.01)   |
| 心 窩 部 痛           | 1(0.14)  | —         | 1(0.01)   |
| 心 窩 部 不 快 感       | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 胃 ( 部 ) 不 快 感     | 2(0.29)  | 2(0.02)   | 4(0.04)   |
| 腹 部 不 快 感         | 1(0.14)  | 1(0.01)   | 2(0.02)   |
| 腹 部 膨 満 感         | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 下 痢               | 2(0.29)  | 2(0.02)   | 4(0.04)   |
| 便 秘               | 2(0.29)  | 3(0.03)   | 5(0.05)   |
| 食 欲 不 振           | —        | 3(0.03)   | 3(0.03)   |
| 咽 頭 部 乾 燥 感       | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 舌 苔               | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 口 渇               | 1(0.14)  | 5(0.05)   | 6(0.06)   |
| 唾 液 分 泌 過 多       | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 肝臓・胆管系障害          | 14(2.01) | 38(0.39)  | 52(0.50)  |
| 血 清 G O T 上 昇     | 9(1.29)  | 23(0.24)  | 32(0.31)  |
| 血 清 G P T 上 昇     | 11(1.58) | 33(0.34)  | 44(0.42)  |
| 胆 汁 う っ 滞 性 肝 障 害 | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| 代謝・栄養障害           | 16(2.30) | 93(0.96)  | 109(1.05) |
| A L P 上 昇         | 4(0.57)  | 21(0.22)  | 25(0.24)  |
| L D H 上 昇         | 8(1.15)  | —         | 8(0.08)   |
| 総コレステロール上昇        | 3(0.43)  | 18(0.19)  | 21(0.20)  |
| 総コレステロール低下        | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| H D L 上 昇         | —        | 1(0.01)   | 1(0.01)   |
| H D L 低 下         | 1(0.14)  | 12(0.12)  | 13(0.13)  |
| トリグリセライド上昇        | —        | 25(0.26)  | 25(0.24)  |
| (空腹時)血糖値上昇        | —        | 5(0.05)   | 5(0.05)   |
| 血 清 カ リ ウ ム 上 昇   | —        | 5(0.05)   | 5(0.05)   |

|                 |          |          |          |
|-----------------|----------|----------|----------|
| 低カリウム血症         | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 血清カリウム低下        | —        | 3(0.03)  | 3(0.03)  |
| 血清クロール上昇        | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 血清クロール低下        | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 尿酸値減少           | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 血 中 尿 酸 上 昇     | 3(0.43)  | 18(0.19) | 21(0.20) |
| 心拍数・心リズム障害      | 9(1.29)  | 35(0.36) | 44(0.42) |
| 動悸・心悸亢進         | 9(1.29)  | 22(0.23) | 31(0.30) |
| 頻 脈             | —        | 12(0.12) | 12(0.12) |
| 心 室 性 頻 拍       | —        | 2(0.02)  | 2(0.02)  |
| 心・血管障害          | 2(0.29)  | 26(0.27) | 28(0.27) |
| 低 血 圧           | —        | 14(0.14) | 14(0.13) |
| 起 立 性 低 血 圧     | 2(0.29)  | 12(0.12) | 14(0.13) |
| 呼吸器系障害          | 1(0.14)  | 7(0.07)  | 8(0.08)  |
| 息 苦 し い         | 1(0.14)  | 1(0.01)  | 2(0.02)  |
| 呼 吸 苦 悶         | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 鼻 閉             | —        | 2(0.02)  | 2(0.02)  |
| 咳               | —        | 2(0.02)  | 2(0.02)  |
| 痰               | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 咽 頭 不 快 感       | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 赤血球障害           | 1(0.14)  | 17(0.18) | 18(0.17) |
| 赤 血 球 減 少       | 1(0.14)  | 11(0.11) | 12(0.12) |
| ヘマトクリット値減少      | —        | 10(0.10) | 10(0.10) |
| ヘモグロビン減少        | —        | 13(0.13) | 13(0.13) |
| 貧 血             | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 正球形正色素性貧血       | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 白血球・網内系障害       | 8(1.15)  | 12(0.12) | 20(0.19) |
| 白血球減少(症)        | 6(0.86)  | 7(0.07)  | 13(0.13) |
| 白血球増多           | —        | 4(0.04)  | 4(0.04)  |
| 好酸球増多(症)        | 2(0.29)  | 1(0.01)  | 3(0.03)  |
| 血小板・出血凝血障害      | 6(0.86)  | 4(0.04)  | 10(0.10) |
| 血小板減少(症)        | 6(0.86)  | 3(0.03)  | 9(0.09)  |
| 鼻 出 血           | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 泌尿器系障害          | 6(0.86)  | 45(0.46) | 51(0.49) |
| 腎 機 能 障 害       | —        | 3(0.03)  | 3(0.03)  |
| B U N 上 昇       | 2(0.29)  | 21(0.22) | 23(0.22) |
| 血清クレアチニン上昇      | 4(0.57)  | 8(0.08)  | 12(0.12) |
| 頻 尿             | —        | 2(0.02)  | 2(0.02)  |
| 尿 失 禁           | —        | 3(0.03)  | 3(0.03)  |
| 尿 赤 血 球 沈 渣     | —        | 4(0.04)  | 4(0.04)  |
| 尿 白 血 球 沈 渣     | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 蛋 白 尿           | —        | 8(0.08)  | 8(0.08)  |
| 一般的全身障害         | 12(1.72) | 29(0.30) | 41(0.39) |
| 胸 痛             | 1(0.14)  | —        | 1(0.01)  |
| 胸 部 圧 迫 感       | 2(0.29)  | 1(0.01)  | 3(0.03)  |
| 浮 腫             | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 顔 面 浮 腫         | —        | 2(0.02)  | 2(0.02)  |
| 下 肢 浮 腫         | 2(0.29)  | 5(0.05)  | 7(0.07)  |
| 手 関 節 腫 脹       | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| の ぼ せ ( 感 )     | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 顔 面 潮 紅         | —        | 7(0.07)  | 7(0.07)  |
| 倦 怠 ( 感 )       | 4(0.57)  | 3(0.03)  | 7(0.07)  |
| だ る さ           | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 疲 労 感           | 1(0.14)  | 3(0.03)  | 4(0.04)  |
| 下 肢 異 常 感       | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 鼻 粘 膜 異 和 感     | 1(0.14)  | —        | 1(0.01)  |
| 顔 面 ・ 頭 部 の 熱 感 | 1(0.14)  | 1(0.01)  | 2(0.02)  |
| 体 熱 感           | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 気 分 不 良         | —        | 1(0.01)  | 1(0.01)  |
| 脱 力 ( 感 )       | —        | 2(0.02)  | 2(0.02)  |

社内集計

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

| 背 景    |              | 発現頻度             |
|--------|--------------|------------------|
| 年 齢    | 15～65 歳未満    | 4.20% (237/5646) |
|        | 65～70 歳未満    | 3.85% ( 57/1479) |
|        | 70～75 歳未満    | 4.05% ( 51/1258) |
|        | 75～80 歳未満    | 4.08% ( 33/ 809) |
|        | 80 歳以上       | 4.81% ( 24/ 499) |
|        | 不明           | 0% ( 0/ 3)       |
| 性 別    | 男            | 3.67% (174/4742) |
|        | 女            | 4.61% (228/4951) |
|        | 不明           | 0% ( 0/ 1)       |
| 1 日投与量 | 1.0mg 未満     | 6.42% ( 12/ 187) |
|        | 1.0～2.0mg 未満 | 4.19% (132/3147) |
|        | 2.0～4.0mg 未満 | 4.07% (194/4769) |
|        | 4.0～6.0mg 未満 | 3.92% ( 56/1428) |
|        | 6.0mg 以上     | 4.91% ( 8/ 163)  |
| 投与期間   | ～1 週間        | 77.14% ( 27/ 35) |
|        | ～2 週間        | 46.67% ( 21/ 45) |
|        | ～3 週間        | 17.91% ( 12/ 67) |
|        | ～4 週間        | 5.56% ( 26/ 468) |
|        | ～8 週間        | 3.84% ( 52/1353) |
|        | ～16 週間       | 3.29% (105/3196) |
|        | ～24 週間       | 3.26% ( 66/2025) |
|        | ～48 週間       | 4.00% ( 67/1673) |
|        | 48 週間以上      | 3.13% ( 26/ 832) |

カルデナリン錠 承認後 6 年間の調査：9,694 例の社内集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により低血圧を起こす可能性がある。

13.2 処置

本剤は蛋白結合率が高いため、透析は有用ではない。

〈解説〉

〈参考〉米国の添付文書<sup>33)</sup>には下記の記載がある。

40mg 服用：故意にジクロフェナクあるいはパラセタモールと服用した青年 2 例では、胃洗浄及び活性炭投与により完全に回復した。

60mg 服用：慢性腎不全、てんかん及びうつ病を合併した 32 歳の女性が故意に服用した例では、低血圧から大発作を起こし死亡した。ドキサジシンの血中濃度は  $0.9 \mu\text{g/mL}$  であった（通常用量を服用中の高血圧患者の血中濃度は  $0.02 \mu\text{g/mL}$ ）。

70mg 服用：39 歳の女性がアルコール及びフルラゼパムと服用し低血圧を起こしたが、補液が有効であった。

4mg 服用：2 歳の幼児が誤って服用した事故では、胃洗浄を行い、救急治療室で 5 時間観察を行っている間、血圧は正常であった。

1mg 服用：6 ヶ月の乳児が誤って服用した事故では、眠気を招いたと報告されている。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

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。

〈OD 錠〉

14.1.2 本剤を PTP シート又は瓶から取り出して保存する場合は、湿気を避けて保存するよう指導すること。

14.1.3 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。

14.1.4 本剤は舌の上へのせ唾液で浸潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することも可能である。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

$\alpha_1$  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。

〈解説〉

本剤を服用中の患者が白内障等の眼科手術を受ける際には、手術前に眼科医へ本剤を服用している旨を伝えるよう指導すること。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

一般薬理\*

一般薬理試験成績一覧表

| 試験項目                          | 試験方法                       | 動物         | 投与経路     | 投与量：試験成績  |
|-------------------------------|----------------------------|------------|----------|---|
| 1. 中枢神経系に対する作用<br>1) 自発運動     | 回転かご                       | マウス        | 経口       | 1、5mg/kg：作用なし<br>10mg/kg：18%減少  |
| 2) 協調運動                       | 回転棒                        | マウス        | 経口       | 50、100mg/kg：作用なし  |
| 3) 懸垂試験                       | 懸垂                         | マウス        | 経口       | 50、100mg/kg：作用なし  |
| 4) 抗痙れん作用                     | 電撃ショック                     | マウス        | 経口       | 50、100mg/kg：作用なし  |
|                               | ペンテトラゾール痙れん                | マウス        | 経口       | 50、100mg/kg：作用なし  |
|                               | ストリキニン痙れん                  | マウス        | 経口       | 50、100mg/kg：作用なし  |
| 5) 鎮痛作用                       | 熱板                         | マウス        | 経口       | 50、100mg/kg：作用なし  |
| 6) 睡眠延長作用                     | ペントバルビタール睡眠                | マウス        | 経口       | 10、50、100mg/kg：作用なし   |
| 7) 体温                         | 直腸温                        | ラット        | 経口       | 0.5、1mg/kg：作用なし<br>5、10mg/kg：1.1～1.3℃下降   |
| 8) 条件回避反応                     | JUMP BOX                   | ラット        | 経口       | 10、50、100mg/kg：作用なし   |
| 2. 自律神経系に対する作用<br>1) 瞳孔径      | 瞳孔径                        | マウス        | 経口       | 50mg/kg：作用なし<br>100mg/kg：軽度縮小   |
| 2) 胃液分泌                       | 胃液量、酸度                     | ラット        | 十二指腸     | 1、5mg/kg：作用なし<br>10、25、50mg/kg：抑制   |
| 3) 小腸輸送能                      | 炭末輸送                       | マウス        | 経口       | 1、5mg/kg：作用なし<br>10、50、100mg/kg：27～36%抑制  |
| 3. 摘出平滑筋に対する作用<br>1) 摘出腸管自動運動 |                            | ウサギ        | in vitro | 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> g/mL：作用なし<br>10 <sup>-5</sup> g/mL：抑制（洗浄により回復）                                   |
| 2) 鎮痙作用（摘出腸管）                 | アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、バリウム収縮 | モルモット      | in vitro | 10 <sup>-6</sup> g/mL：抗アセチルコリン、抗ヒスタミン、抗セロトニン、抗バリウム作用なし<br>10 <sup>-5</sup> g/mL：軽度な抗アセチルコリン、抗ヒスタミン、抗セロトニン、抗バリウム作用あり |
| 3) 摘出子宮自動運動<br>①非妊娠子宮         |                            | ラット        | in vitro | 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> g/mL：作用なし<br>10 <sup>-5</sup> g/mL：軽度抑制  |
| ②妊娠子宮                         |                            | ラット        | in vitro | 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> g/mL：作用なし<br>10 <sup>-5</sup> g/mL：軽度抑制  |
| 4) 摘出気管平滑筋                    | アセチルコリン収縮                  | モルモット      | in vitro | 10 <sup>-8</sup> ～10 <sup>-5</sup> g/mL：作用なし  |
| 4. 神経－筋伝達に及ぼす影響               | 坐骨神経－腓腹筋（神経刺激）             | ラット        | 静注       | 1、3、5mg/kg：作用なし   |
| 5. 尿量及び尿中電解質排泄に及ぼす影響          | 尿量、尿中電解質                   | 生理食塩液負荷ラット | 経口       | 1、3mg/kg：作用なし<br>10mg/kg：Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 排泄減少  |
| 6. 抗炎症作用<br>1) 毛細血管透過性        | 色素漏出                       | マウス        | 経口       | 50mg/kg：作用なし<br>100mg/kg：軽度抑制   |
| 2) カラゲニン浮腫                    | 足趾浮腫                       | ラット        | 経口       | 50、100mg/kg：作用なし  |
| 7. 局所麻酔作用                     | 角膜反射                       | ウサギ        | 点眼       | 0.1、0.3%液：作用なし  |

\*）社内資料

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験\*

LD<sub>50</sub> : mg/kg

| 動物 \ 投与経路 | 経口    |       | 腹腔内 |     | 皮下    |       |
|-----------|-------|-------|-----|-----|-------|-------|
|           | 雄     | 雌     | 雄   | 雌   | 雄     | 雌     |
| マウス       | 2935  | 3545  | 267 | 247 | 4435  | 4087  |
| ラット       | >5000 | >5000 | 380 | 584 | >5000 | >5000 |

\*) 社内資料

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 亜急性毒性試験\*

ラットに 20、60、150、300、600mg/kg を 1 日 1 回 30 日間経口投与した実験では、150mg/kg 以上の群で体重増加抑制、SGOT、SGPT の上昇、肝細胞の変性・壊死などがみられた。最大無影響量は 60mg/kg/日とされている。

\*) 社内資料

#### 2) 慢性毒性試験\*

ラットに 5、20、50、100mg/kg を 1 日 1 回 12 ヶ月間経口投与した実験で、薬物に起因した死亡例はなく、20mg/kg 以上の投与群の雄で自発運動の減少、眼瞼下垂、軽度の体重増加抑制などが認められた。20mg/kg 以上では軽度のうっ血によるとみられる脾臓重量の増加がみられたが、臨床化学的所見、剖検及び組織学的所見等の諸検査成績に変化は認められなかった。

最大無影響量は諸検査成績に対照群と差のみられない 5mg/kg/日とみなされる。

\*) 社内資料

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

[参考]国外データ\*

ラットに 2.5、10、40mg/kg を 24 ヶ月間経口投与した実験で、特定の腫瘍の発生増加はなく、自然発生腫瘍にも対照群と差異はなく、催腫瘍性は認められなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>29)</sup>

ラットの妊娠前及び妊娠初期では、100mg/kg 群で親動物の軽度な体重増加抑制がみられたが、交尾率、受胎率への影響は認められなかった。胎仔器官形成期投与試験では、ラットの 120mg/kg 群及びウサギの 100mg/kg 群で胎仔死亡率の増加がみられたが、催奇形作用は認められなかった。また、ラット出生仔への影響は認められなかった。ラットの周産期及び授乳期投与試験では、50mg/kg 群で出生仔の軽度な体重増加抑制、発育遅延、20mg/kg 以上の群で出生仔の生後 4 日生存率の軽度な低下が認められた。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 抗原性試験\*

ドキサゾシンの抗原性について、モルモットの全身性アナフィラキシー試験、マウスでの IgE 抗体産生試験、ウサギ抗血清を用いての沈降反応、モルモットにおける passive cutaneous anaphylaxis (PCA) 反応及び赤血球凝集反応により検討したが、いずれの場合も陰性であった。

### 2) 変異原性試験\*

微生物を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 培養細胞を用いた染色体異常試験により検討したが、ドキサゾシンに変異原性は認められなかった。

### 3) 視覚に及ぼす影響\*

ラットに 12 ヶ月間経口投与した試験では、眼科学的検査、眼球の病理組織学的検査に異常は認められなかった。

### 4) 聴覚に及ぼす影響\*

ラットに 100、300mg/kg/日を 28 日間経口投与した実験で、聴覚機能及び内耳の病理組織学的検査に異常は認められなかった。

\*) 社内資料

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：カルデナリン錠 0.5mg、OD 錠 0.5mg

カルデナリン錠 1mg、OD 錠 1mg

カルデナリン錠 2mg、OD 錠 2mg

カルデナリン錠 4mg、OD 錠 4mg

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局 ドキサゾシンメシル酸塩

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

〈OD 錠〉

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。瓶の開封後は湿気を避けて保存すること。

(VIII-11. 「適用上の注意」の項参照)

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

患者向医薬品ガイド：無し

その他の患者向け資材：無し

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：プラゾシン塩酸塩、ブナゾシン塩酸塩、ウラピジル、テラゾシン塩酸塩水和物

### 7. 国際誕生年月日

1986年12月（ニュージーランド）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

|                | 製造・輸入承認<br>年月日 | 承認番号          | 薬価基準収載<br>年月日 | 販売開始年月日     |
|----------------|----------------|---------------|---------------|-------------|
| カルデナリン錠0.5mg   | 1990年1月23日     | 20200AMZ00091 | 1990年 4月20日   | 1990年4月23日  |
| カルデナリン錠1mg     |                | 20200AMZ00092 |               |             |
| カルデナリン錠2mg     |                | 20200AMZ00093 |               |             |
| カルデナリン錠4mg     |                | 20200AMZ00094 |               |             |
| カルデナリンOD錠0.5mg | 2013年8月15日     | 22500AMX01528 | 2013年12月13日   | 2013年12月13日 |
| カルデナリンOD錠1mg   |                | 22500AMX01529 |               |             |
| カルデナリンOD錠2mg   |                | 22500AMX01530 |               |             |
| カルデナリンOD錠4mg   |                | 22500AMX01531 |               |             |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

カルデナリン錠

再審査結果通知日：1998年3月12日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

カルデナリン錠：

承認を受けた日より起算して6年間

1990年1月23日～1996年1月22日（終了）

カルデナリンOD錠0.5mg、OD錠1mg、OD錠2mg、OD錠4mg：該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

| 販売名            | 薬価基準収載<br>医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|----------------|------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| カルデナリン錠0.5mg   | 2149026F1026     | 2149026F1026        | 102979602 | 612140516            |
| カルデナリン錠1mg     | 2149026F2022     | 2149026F2022        | 102980202 | 612140517            |
| カルデナリン錠2mg     | 2149026F3029     | 2149026F3029        | 102981902 | 612140518            |
| カルデナリン錠4mg     | 2149026F4025     | 2149026F4025        | 102982602 | 612140519            |
| カルデナリンOD錠0.5mg | 2149026F5021     | 2149026F5021        | 122722202 | 622272201            |
| カルデナリンOD錠1mg   | 2149026F6028     | 2149026F6028        | 122723902 | 622272301            |
| カルデナリンOD錠2mg   | 2149026F7024     | 2149026F7024        | 122724602 | 622272401            |
| カルデナリンOD錠4mg   | 2149026F8020     | 2149026F8020        | 122735202 | 622273501            |

14. 保険給付上の注意  
該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 井戸田 陽子ほか：医療薬学. 2014 ; 40 (5) ; 304-309
- 2) 海老原 昭夫ほか：臨床薬理. 1988 ; 19 (2) : 445-452
- 3) 吉永 馨ほか：医学と薬学. 1988 ; 20 (1) : 141-166
- 4) 吉永 馨ほか：診療と新薬. 1988 ; 25 (7) : 1367-1390
- 5) 尾前 照雄ほか：医学のあゆみ. 1988 ; 146 (9) : 673-691
- 6) 吉永 馨ほか：医学と薬学. 1988 ; 20 (1) : 167-188
- 7) 吉永 馨ほか：診療と新薬. 1988 ; 25 (7) : 1393-1407
- 8) 吉永 馨ほか：診療と新薬. 1988 ; 25 (7) : 1409-1425
- 9) 苅尾 七臣：日内会誌. 2011 ; 100 : 524
- 10) 吉永 馨ほか：医学と薬学. 1988 ; 20 (1) : 127-140
- 11) 吉永 馨ほか：医学と薬学. 1988 ; 20 (1) : 117-126
- 12) Alabaster, V. A. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1986 ; 21 (Suppl.1) : 9S-17S (PMID : 2871857)
- 13) 石河 醇一ほか：応用薬理. 1989 ; 38 (5) : 387-399
- 14) 大槻 勲夫ほか：応用薬理. 1979 ; 17 (3) : 403
- 15) 築山 久一郎ほか：臨床薬理. 1988 ; 19 (3) : 511
- 16) Jansen, H. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1987 ; 10 (Suppl.9) : S16 (PMID : 2447435)
- 17) Jansen, H. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1989 ; 13 (Suppl.2) : S5 (PMID : 2471016)
- 18) Krupp, M. N. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1989 ; 13 (Suppl.2) : S11 (PMID : 2471010)
- 19) D' Eletto, R. D. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1989 ; 13 (Suppl.2) : S1 (PMID : 2471008)
- 20) 塩之入 洋ほか：診療と新薬. 1988 ; 25 (7) : 1427
- 21) 社内資料：健康成人における薬物動態（カルデナリン OD 錠とカルデナリン錠の生物学的同等性）
- 22) 社内資料：健康成人における薬物動態（食事の影響）
- 23) Vincent, J. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1983 ; 15 : 719 (PMID : 6135439)
- 24) Berit, P. J. et al. : J Hum Lact. 2013 ; 29 (2) : 150-153 (PMID : 23439864)
- 25) Kaye, B. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1986 ; 21 (Suppl.1) : 19S-25S (PMID : 2939865)
- 26) Carlson, R. V. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1986 ; 40 (5) : 561 (PMID : 2945688)
- 27) Penenberg, D. et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 (1) : 67-73 (PMID : 10631624)
- 28) Vincent, J. et al. : Br J Clin Pharmacol. 1986 ; 21 (5) : 521-524 (PMID : 2941043)
- 29) 堀本 政夫ほか：応用薬理. 1990 ; 39 (1) : 29-38
- 29) Kloner, R. A. et al. : J Urol. 2004 ; 172 (5 Pt1) : 1935-1940 (PMID : 15540759)
- 30) 社内資料：シルデナフィルとの薬物相互作用
- 31) 厚生省医薬安全局：医薬品研究. 1998 ; 29 (8) : 627, 636-638
- 32) Physicians' Desk Reference. 2004 ; 58 ed. : 2577

### 2. その他の参考文献

- 参考文献 1) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第3版, 2015, 41, 東京, じほう  
参考文献 2) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第3版, 2015, 222, 東京, じほう

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

欧米と日本における承認された効能又は効果の違いとしては、日本では承認されていないが「前立腺肥大症にともなう排尿障害」が承認されている。

欧米での発売状況（2024年5月現在）

| 国名   | 発売名         | 剤形・含量               | 効能又は効果          | 用法及び用量                                   |
|------|-------------|---------------------|-----------------|--|
| イギリス | CARDURA     | 1mg、2mg             | 高血圧症、<br>前立腺肥大症 | 1-16mg 1日1回（高血圧症）、<br>1-8mg 1日1回（前立腺肥大症） |
|      | CARDURA XL* | 4mg、8mg             | 高血圧症、<br>前立腺肥大症 | 4-8mg 1日1回<br>（高血圧症、前立腺肥大症）              |
| アメリカ | CARDURA     | 1mg、2mg、<br>4mg、8mg | 高血圧症、<br>前立腺肥大症 | 1-16mg 1日1回（高血圧症）、<br>1-8mg 1日1回（前立腺肥大症） |
|      | CARDURA XL* | 4mg、8mg             | 前立腺肥大症          | 4-8mg 1日1回                               |

\*ドキサゾシンの徐放性製剤

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

### 4. 効能又は効果

- 高血圧症
- 褐色細胞腫による高血圧症

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはドキサゾシンとして1日1回0.5mg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1～4mgに漸増し、1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は8mgまでとする。

ただし、褐色細胞腫による高血圧症に対しては1日最高投与量を16mgまでとする。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

#### 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にのみ投与すること。胎児器官形成期投与試験にて、ラットへの 120mg/kg 投与及びウサギへの 100mg/kg 投与により胎児死亡率の増加が報告されている<sup>29)</sup>。

#### 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。ヒト母乳中への移行が報告されている<sup>24)</sup>。

| 出典                   | 記載内容   |
|----------------------|--|
| 米国の添付文書<br>(2022年1月) | <p><b>Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>The limited available data with Doxazosin in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. However, untreated hypertension during pregnancy can result in increased maternal risks. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when doxazosin was orally administered to pregnant rabbits and rats during the period of organogenesis at doses of up to 41 and 20 mg/kg, respectively (exposures in rabbits and rats were 10 and 4 times, respectively, the human AUC exposures with a 12 mg/day therapeutic dose). A dosage regimen of 82 mg/kg/day in the rabbit was associated with reduced fetal survival [see Data].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p>Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Radioactivity was found to cross the placenta following oral administration of labelled doxazosin to pregnant rats. Studies in pregnant rabbits and rats at daily oral doses of up to 41 and 20 mg/kg, respectively (plasma drug concentrations of 10 and 4 times, respectively, the human AUC exposures with a 12 mg/day therapeutic dose), have revealed no evidence of adverse developmental effects. A dosage regimen of 82 mg/kg/day in the rabbit was associated with reduced fetal survival. In peri- and postnatal studies in rats, postnatal development at maternal doses of 40 or 50 mg/kg/day of doxazosin (about 8 times human AUC exposure with a 12 mg/day therapeutic dose) was delayed, as evidenced by slower body weight gain and slightly later appearance of anatomical features and reflexes.</p> <p><b>Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is limited information on the presence of Doxazosin in human milk [see Data]. There is no information on the effects of Doxazosin on the breastfed infant or the effects on milk production.</p> <p><u>Data</u></p> <p>A single case study reports that Doxazosin is present in human milk, which resulted in an infant dose of less than 1% of the maternal weight-adjusted dosage and a milk/plasma ratio of 0.1. However, these data are insufficient to confirm the presence of Doxazosin in human milk.</p> |

| 出典   | 記載内容   |
|--|--|
| オーストラリアの分類<br>(Australian<br>categorisation<br>system for<br>prescribing<br>medicines in<br>pregnancy) | 分類 : B3 (2024年5月現在)<br><参考 : 分類の概要><br>B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.<br>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans. |

## (2) 小児への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

| 出典                    | 記載内容  |
|-----------------------|---|
| 米国の添付文書<br>(2022年1月)  | <b>Pediatric Use</b><br>The safety and effectiveness of Doxazosin have not been established in children.                |
| 英国の添付文書<br>(2020年11月) | <b>Paediatric population:</b> The safety and efficacy of Cardura in children and adolescents have not been established. |

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

#### (1) 粉碎

粉碎時の安定性

カルデナリン 1mg 錠粉碎時の安定性試験結果 (保存条件：24.5～28.5℃、35～85%RH)

| 試験項目        | 薬剤形状 | 試験開始時          | 保存期間 |      |
|-------------|------|----------------|------|------|
|             |      |                | 15 日 | 30 日 |
| 外観          | 粉末状  | 白色の粉末である       | 変化なし | 変化なし |
|             | 錠剤   | 白色の割線を施した薬剤である | 変化なし | 変化なし |
| 吸湿性 (%)     | 粉末状  | —              | 1.8  | 0.7  |
|             | 錠剤   | —              | 2.5  | 1.5  |
| 含量 (Ret. %) | 粉末状  | 100            | 100  | 99.3 |
|             | 錠剤   | 100            | 99.8 | 99.2 |
| 溶出性 (%)     | 粉末状  | 98.0           | 94.9 | 95.5 |
|             | 錠剤   | 94.1           | 94.5 | 96.4 |

保存条件：粉碎試料、未粉碎の対照試料をシャーレ上に広げ、30日間放置 (\*社内資料)

外観：「日局 11」通則第 20 項に従う／吸湿性：吸湿増量を測定／含量測定：液体クロマトグラフ法

溶出性：「日局 11」一般試験法第 46 項 溶出試験法第 2 法(パドル法)により実施した。(パドルの回転数;100rpm、試験液；「日局 11」第 1 液 500ml、測定時間：30 分)

試験回数：外観・吸湿性・含量・溶出性をいずれも 3 回測定

数値：3 回繰り返しの平均値

注) 本剤の粉碎での投与は推奨していない

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

### <崩壊懸濁試験> 参考文献 1)

錠剤 1 錠を注入器内に入れ、55℃の温湯 20 mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後に注入器を手で 90 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊しない場合はさらに 5 分間放置後、同様の操作を行った。

### <通過性試験> 参考文献 1)

上記の崩壊懸濁試験で得られた各懸濁液を注入器に吸い取り、サイズ 8Fr. (フレンチ)、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. の経管チューブの注入端より高さ 30cm の位置から 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。注入後、適量の水で経管チューブを洗い、懸濁液が残存していなければ通過性に問題なしと判定した。

### カルデナリン錠の結果 参考文献 2)

| 製品名         | 崩壊懸濁試験*1,※ | 通過性試験 (最小通過サイズ) ※ | 判定*2,※ | 備考 |
|-------------|------------|-------------------|--------|----|
| カルデナリン錠 1mg | ○ (5 分)    | 8Fr. 経鼻チューブ通過     | 適 1    | —  |
| カルデナリン錠 2mg | ○ (5 分)    | 8Fr. 経鼻チューブ通過     | 適 1    | —  |

\*1 ○ (5 分) : 5 分後には完全崩壊又は注入器に吸い取り可能

\*2 判定 (適 1 : 10 分 1) : 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブあるいは 18Fr. ガストロボタンを通過

※ 「内服薬 経管投与ハンドブック 第 3 版」 参考文献 1) に従い評価した

注) 本剤の簡易懸濁法での投与は推奨していない

## 2. その他の関連資料

該当資料なし

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部

〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

フリーダイヤル　0120-419-043

**製造販売元**

---

ヴィアトリス製薬合同会社

〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

