

貯 法：室温保存
有効期間：3年
規制区分：処方箋医薬品^(注)

持続性Ca拮抗剤
日本薬局方 ニトレンジピン錠

バイロテンシン錠 5mg バイロテンシン錠 10mg

Baylotensin[®] TABLETS

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠5mg	錠10mg
承認番号	20200AMZ00096	20200AMZ00097
販売開始	1990年4月	1990年4月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	バイロテンシン錠5mg	バイロテンシン錠10mg
有効成分 (1錠中)	日局 ニトレンジピン	
	5mg	10mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、セルロース、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	バイロテンシン錠5mg	バイロテンシン錠10mg				
性状・剤形	淡黄白色・ フィルムコーティング錠	淡黄色・ フィルムコーティング錠				
外形	(Y) BL5	(Y) BL10				
識別コード	Y-BL5					
サイズ	直径 (mm) 6.2	厚さ (mm) 3.1	重量 (mg) 89	直径 (mm) 6.2	厚さ (mm) 3.1	重量 (mg) 89

4. 効能又は効果

○高血圧症、腎実質性高血圧症

○狭心症

6. 用法及び用量

〈高血圧症、腎実質性高血圧症〉

ニトレンジピンとして、通常、成人1回5～10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

〈狭心症〉

ニトレンジピンとして、通常、成人1回10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 Ca拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。

8.2 降圧作用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注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 過度に血圧の低い患者

[11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

腎機能が悪化することがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

肝硬変患者で血中濃度の増加が報告されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で催奇形作用(ラットで外表異常及び骨変異、サルで外表及び骨格異常)、胎児致死作用(ラットで胚・胎児死亡率の増加)が報告されている^{1),3)}。[2.1参照]

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。ヒトの母乳中へ移行することが報告されている^{2),3)}。

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。

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。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こることがある。

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。
[16.4.2参照]

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
β-遮断剤	過剰な心筋収縮力低下や血圧降下が起こるおそれがある。	両薬剤の相加・相乗作用によるものと考えられている。
他の降圧剤	過度の血圧低下が起こることがある。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒(不整脈、嘔気、嘔吐、視覚障害、めまい等)があらわれるおそれがある。	ジギタリス製剤の腎及び腎外クリアランスを減少させ、ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させると考えられている。
シメチジン ラニチジン	血圧が過度に低下するおそれがある。 減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤は本剤の肝での酸化的代謝を阻害し、また、胃酸分泌を抑制して、吸収を高めることにより本剤の血中濃度を上昇させることができると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害剤 (サキナビル、リトナビル等)	血圧が過度に低下する可能性がある。	本剤は主に肝チトクロームP450(CYP3A)で代謝されるので、リトナビル、サキナビル等との併用により、代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	本剤の作用を減弱させことがある。	リファンピシンが肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進して血中濃度を低下させると考えられている。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。 また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝酵素(チトクロームP450)を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

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 過度の血圧低下による意識消失、呼吸減弱、顔面蒼白等のショック様症状(いずれも頻度不明)

[9.1.1参照]

11.1.2 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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	頻度不明
腎臓		クレアチニン上昇、尿酸上昇	BUN上昇
循環器	頭重・頭痛、顔面潮紅、動悸、血圧低下、ほてり、めまい、熱感、浮腫、ふらつき、立ちくらみ、のぼせ	胸部痛、耳鳴、頻脈、発赤	
消化器	悪心	食欲不振、口渴、嘔吐、消化不良、腹痛、胃部不快感、便秘、下痢	
過敏症	発疹	光線過敏症、そゝ痒感	
口腔		歯肉肥厚	
その他	倦怠感	ふるえ、脱力感、しづれ、眼気、不眠、頻尿	女性化乳房、CK上昇、血清カリウム上昇、総コレステロール上昇、血糖値上昇

注) 発現頻度は製造販売後調査結果を含む

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与に関する情報は少ないが、主要な臨床症状として過度の血圧低下等が引き起こされる可能性がある。また肝機能障害があると症状が遷延することがある。

13.2 処置

蛋白結合率が高いので、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にそれほど有用でないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

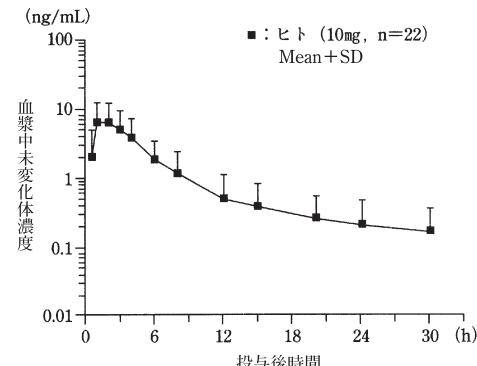
角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人22例に本剤10mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後2～3時間で最高濃度に達し、その後の消失は2相性を示し、 $t_{1/2}\beta$ は約10時間であった^{3),4)}。



健康成人にニトレンジピンを経口投与した時の血漿中未変化体濃度

tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} β (h)	AUC (ng · h/mL)
2～3	7	10	37

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人6例に¹³C-ニトレンジピンを20mg経口投与した時のシステムバイオアベイラビリティは約20%と推定された⁵⁾(外国人のデータ)。

16.2.2 食事の影響

ヒトに本剤10mgを1日1回食後及び空腹条件下で経口投与した時の血漿中未変化体濃度について、t_{max}、C_{max}及びAUCをt検定により比較した。吸収の指標となり得るいずれのパラメータにおいても、食後投与と空腹時投与との間に有意差は認められなかった。

16.3 分布

蛋白結合率は約98%(5～100ng/mL濃度時)であった⁶⁾(in vitro)。

16.4 代謝

16.4.1 健康成人に本剤10mgを経口投与したとき、主な代謝経路は、ジヒドロピリジン環の酸化、エステル結合の開裂及びメチル基の酸化と、これらに引き続くグルクロン酸抱合であった³⁾。これらの代謝物の薬理作用はニトレンジピンに比し、極めて弱い。

16.4.2 チトクロームP450の分子種はCYP3A4である⁷⁾。

[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に本剤10mgを経口投与したとき、投与量の52.4%が48時間までの尿中に排泄された³⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎実質性疾患ないしは高血圧症患者で重篤な肝障害がない24例に1日1回本剤10mgを単回及び8日間経口投与した。1日目及び8日目の血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは、腎機能正常群と腎機能低下群の間に有意な差はみられなかった⁸⁾。[9.2.1参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

972例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである^{9),10),11),12),13),14)}。

〈高血圧症、腎実質性高血圧症〉

17.1.1 国内臨床試験

本態性高血圧症781例に対する有効率は81.6%(637例/781例)である。また、二重盲検比較試験によっても本剤の有用性が確認されている。

腎障害を伴う高血圧症26例に対する有効率を示した。

本例中、重症高血圧症19例に対する有効率を示した。

また、腎実質性高血圧症47例に対する有効率を示した。

〈狭心症〉

17.1.2 国内臨床試験

狭心症118例に対する改善率は73.7%(87例/118例)である。病型別には労作性狭心症74.0%(57例/77例)、労作兼安静狭心症70.3%(26例/37例)及び安静狭心症100%(4例/4例)である。

また、二重盲検比較試験によっても本剤の有用性が確認されている。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させて冠血管や末梢血管の平滑筋を選択的に弛緩させる^{15), 16)}。

18.2 ヒトでの作用

18.2.1 降圧作用

本態性高血圧症患者(成人男性3例)に、本剤を1日1回10mg～20mg投与し、観血的に24時間血圧を測定したところ、夜間の過度な降圧や早朝の急速な血圧上昇は認められず、血圧の日内リズムを変えることなく、安定した降圧効果を示した¹⁷⁾。

18.2.2 抗狭心症作用

労作性狭心症患者(成人男性10例、成人女性7例)に、本剤を1日1回10mg投与し、トレッドミル多段階運動負荷試験を行ったところ、運動耐容時間、0.1mV ST下降開始時間及び狭心痛発現時間を有意に延長した¹⁸⁾。また、労作性狭心症患者(成人男性12例、成人女性4例)に、本剤を1日1回10mg、2週間連続投与し、同様に運動耐容能改善効果が認められた¹⁹⁾。

18.3 動物での作用

18.3.1 降圧作用

各種高血圧病態モデル(高血圧自然発症ラット、デオキシコルチコステロン誘発高血圧ラット、腎性高血圧ラット・イヌ)において、持続的で有意な降圧作用を示し、5週間の連続投与によっても耐薬性を生じない^{3), 20)}。

18.3.2 高血圧に伴う心血管障害への作用

高血圧自然発症ラット及び食塩感受性ラットに3週間以上連続投与することにより、心肥大を有意に抑制する²¹⁾。高血圧自然発症ラットに18ヶ月間連続投与することにより、大動脈や腸間膜動脈のカルシウムの過剰な沈着を著明に抑制するとともに、眼底血管の動脈瘤状の変化も抑制する²²⁾。

脳卒中易発症ラットに9週間連続投与することにより、血圧の上昇を抑制し、死亡率を減少させる²³⁾。

18.3.3 腎機能への影響

食塩感受性ダールラットに10週間連続投与しても腎機能に対し影響はなく、糸球体硬化の軽減が認められた²⁴⁾。

18.3.4 抗狭心症作用

麻酔下イヌの冠血流量、冠静脈洞流出血液量を増加させるほか、冠動静脈酸素較差を減少させて心臓への酸素供給量を増加させる²⁵⁾。また、イヌ血液灌流心臓標本で冠血流量を選択的に増加させるが、心筋収縮力などの他の心機能への影響は少ない^{25), 26)}。

ヒト冠血管のプロスタグランジンF_{2α}による周期的収縮並びに、イヌ冠血管の3,4-ジアミノピリジンによる周期的収縮を抑制する^{25), 27)}(in vitro)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニトレンジピン(Nitrendipine)

化学名：3-Ethyl 5-methyl(4RS)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C₁₈H₂₀N₂O₆

分子量：360.36

性状：黄色の結晶性の粉末である。アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に帶褐黄色となる。アセトニトリル溶液(1→50)は旋光性を示さない。

構造式：



融点：157～161°C

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は、光を避けるため、PTPシートのまま保存すること。

22. 包装

〈バイロテンシン錠5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈バイロテンシン錠10mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

1) 清水ゆり, 他: 応用薬理. 1988; 36(2): 145-158

2) White, W. B. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989; 36(5): 531-534

3) バイロテンシン基礎文献集. 1990; 1-56

4) 田辺ファーマ(株): ニトレンジピンの薬物動態に関する資料1(社内資料)

5) Mikus G, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1987; 24(5): 561-569

6) 田辺ファーマ(株): ニトレンジピンの薬物動態に関する資料2(社内資料)

7) Proceedings of the BPS. 1993; 5(7): 548-548

8) 杉山幸志郎, 他: 臨床と研究. 1988; 65(12): 3947-3956

9) 尾前照雄, 他: 臨床と研究. 1989; 66(1): 239-253

10) 尾前照雄, 他: 医学のあゆみ. 1989; 148(10): 687-708

11) 吉永 韶, 他: 臨床医薬. 1988; 4(10): 1881-1901

12) 藤島正敏, 他: 臨床と研究. 1997; 74(10): 2584-2598

13) 藤島正敏, 他: 基礎と臨床. 1997; 31(10): 3123-3142

14) 池田正男, 他: 臨床医薬. 1988; 4(12): 2291-2313

15) Kawashima Y, et al.: J Physiol. 1988; 402: 219-235

16) Bean BP, et al.: Circ Res. 1986; 59(2): 229-235

17) 宮川具己, 他: 薬理と治療. 1988; 16(9): 3877-3883

18) 外畠 嶽, 他: 臨床医薬. 1988; 4(12): 2271-2289

19) 加藤和三, 他: 臨床と研究. 1988; 65(12): 3981-3994

20) Stoepel K, et al.: Arzneimittelforschung. 1981; 31(12): 2056-2061

21) Kazda S, et al.: Fed Proc. 1983; 42(2): 196-200

22) Fleckenstein A, et al.: Bayer-SymposiumIX.

Cardiovascular effects of dihydropyridine-type calcium antagonist and agonist. 1985; 480-499

23) Kazda S, et al.: Asian Pacific Adalat[®]-Symposium. New Therapy of Ischemic Heart Disease and Hypertension. 1983; 50-62

24) 三小田伸之, 他: 日葉理誌. 1999; 114: 373-382

25) 川原公規, 他: 日葉理誌. 1988; 92(6): 397-410

26) Satoh K, et al.: Arzneimittelforschung. 1986; 36(1): 35-39

27) 宮沢 功, 他: 脈管学. 1989; 29(6): 471-474

*24. 文献請求先及び問い合わせ先
田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

*26.1 製造販売元
田辺ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10
26.2 提携
Bayer AG, Germany