

貯法：室温保存
有効期間：3年

| | | |
|------|---------------|---------------|
| | 2mg | 4mg |
| 承認番号 | 23000AMX00529 | 23000AMX00530 |
| 販売開始 | 2003年7月 | 2003年7月 |

高血圧治療剤

劇薬、処方箋医薬品^注

日本薬局方 ニルバジピン錠

ニルバジピン錠2mg 「NIG」 ニルバジピン錠4mg 「NIG」

Nilvadipine Tablets

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者 [出血を助長するおそれがある。]
- 2.2 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧の亢進を増悪するおそれがある。]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.4 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 | ニルバジピン錠2mg 「NIG」 | ニルバジピン錠4mg 「NIG」 |
| 有効成分 | 1錠中：ニルバジピン 2mg | 1錠中：ニルバジピン 4mg |
| 添加剤 | 軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ビプロメロース、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄 | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ニルバジピン錠2mg 「NIG」 | ニルバジピン錠4mg 「NIG」 |
|----------------|------------------|------------------|
| 色・剤形 | 帯褐黄色のフィルムコーティング錠 | |
| 外形 | | |
| 直径 | 6.1mm | 8.2mm |
| 厚さ | 3.2mm | 3.9mm |
| 質量 | 90mg | 180mg |
| 識別コード (PTP) | 2mg t 372 | 4mg t 374 |

4. 効能又は効果

本態性高血圧症

6. 用法及び用量

ニルバジピンとして、通常、成人には1回2～4mgを1日2回経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 Cat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機械を操作する際には注意すること。

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

本剤は主に肝臓で代謝されることから、血中濃度が高くなることがある。

9.5 妊婦

妊娠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（ラット）で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている。[2.3 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）で母乳中へ移行すること

とが報告されている。[16.3.1 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

低用量から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与することが望ましい。一般的に過度の降圧は好ましくないとされている。

10. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4 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 |
|-----------------------------------|--|---|
| 他の血圧降下剤 | 血圧降下作用が増強することがある。 | 薬理学的な相加作用による。 |
| シメチジン | 本剤の作用が増強するおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。 | シメチジンが薬物代謝酵素CYP3A4を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる。 |
| リトナビル、サキナビル、イトラコナゾール、グレープフルーツジュース | | 相手薬が薬物代謝酵素CYP3A4を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。 |
| タクロリムス、シクロスボリン | 相手薬及び本剤の作用が増強するおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。相手薬の血中濃度に注意すること。 | 本剤及び相手薬が薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため相互に代謝が阻害され、相手薬及び本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 |
| リファンピシン | 本剤の作用が減弱するおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。 | リファンピシンが薬物代謝酵素CYP3A4を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる。 |

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（0.1%未満）

AST、ALT、γ-GTP上昇等の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 |
|-------|----------------------|------------------------------------|
| 肝臓 | AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇 | |
| 循環器 | 動悸、頻脈 | 房室ブロック、心房細動、期外収縮、徐脈、血圧低下 |
| 精神神経系 | 頭痛、頭重、めまい、ふらつき、立ちくらみ | 眠気、不眠、しづれ、振戦 |
| 消化器 | 食欲不振、腹痛、腹部不快感、悪心 | 嘔吐、便秘、下痢、口内炎、口渴、胸やけ |
| 腎臓 | クレアチニン上昇 | BUN上昇 |
| 過敏症 | 発疹、そう痒感 | 光線過敏症 |
| 口腔 | | 歯肉肥厚 |
| その他 | 潮紅、熱感、ほてり、のぼせ、浮腫、倦怠感 | 胸痛、胸部不快感、頻尿、耳鳴、血清コレステロール上昇、咳嗽、結膜充血 |

発現頻度は、承認時までの臨床試験及び使用成績調査結果に基づいている。

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し、更には穿孔をおこして縫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

健康成人男子にニルバジピン錠2mg及び4mgを単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁾。

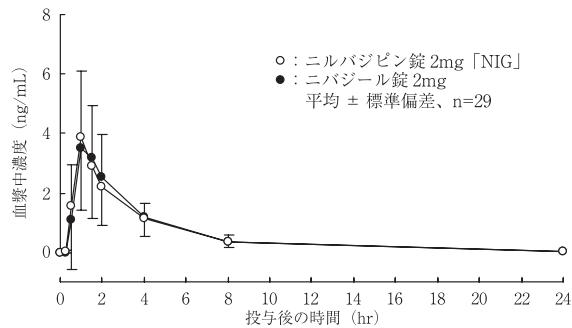
| | Tmax (h) | Cmax (ng/mL) | t _{1/2} (h) |
|-----|-----------|--------------|----------------------|
| 2mg | 1.5±0.84 | 1.48±0.47 | 10.7±2.3 |
| 4mg | 1.08±0.49 | 3.48±0.53 | 10.9±2.4 |

(n=6、平均±S.E.)

16.1.2 生物学的同等性試験

〈ニルバジピン錠2mg「NIG」〉

(1) ニルバジピン錠2mg「NIG」とニバジール錠2mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠（ニルバジピンとして4mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。



薬物動態パラメータ

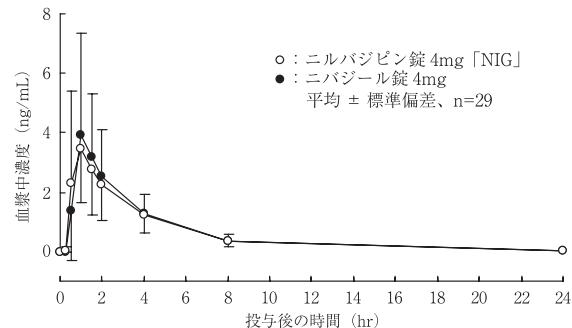
| | 投与量 (mg) | AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
|---------------------|----------|----------------------------------|--------------|-----------|-----------------------|
| ニルバジピン錠2mg 「NIG」 | 4 | 13.9±7.2 | 4.0±2.3 | 1.1±0.3 | 2.9±1.5 |
| ニバジール錠 2mg | 4 | 14.3±6.6 | 3.9±2.1 | 1.3±0.7 | 5.3±14.0 |

(平均±標準偏差、n=29)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈ニルバジピン錠4mg「NIG」〉

(2) ニルバジピン錠4mg「NIG」とニバジール錠4mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ニルバジピンとして4mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。



薬物動態パラメータ

| | 投与量 (mg) | AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
|---------------------|----------|----------------------------------|--------------|-----------|-----------------------|
| ニルバジピン錠4mg 「NIG」 | 4 | 14.3±7.1 | 4.1±2.7 | 1.1±0.4 | 2.8±1.2 |
| ニバジール錠 4mg | 4 | 15.1±9.0 | 4.3±3.2 | 1.2±0.5 | 2.9±1.6 |

(平均±標準偏差、n=29)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 乳汁中移行

哺育中の雌性ラットに¹⁴C標識ニルバジピン10mg/kgを経口投与した場合、未変化体ニルバジピンの濃度は1時間後に最高値を示し、血漿中濃度の19倍であった³⁾。[9.6 参照]

16.3.2 血漿蛋白結合率

¹⁴C標識ニルバジピンを用いて平衡透析法で求めたニルバジピンのヒトにおけるin vitro 血漿蛋白結合率は10~100ng/mLの血漿中濃度範囲で一定で、97.5~98.7%であった⁴⁾。

16.4 代謝

ニルバジピンの主な代謝経路は肝薬物代謝酵素CYP3A4によるジヒドロピリジン環の酸化、さらにそれに続くエステル基の加水分解及びメチル基の水酸化である^{5) 6)}。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男子にニルバジピン錠4mgを単回経口投与した場合、32時間までの尿中に代謝物が投与量の65.3%排泄され、うち3位カルボキシピリジン体が投与量の58.0%で未変化体は検出されなかつた⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬。膜電位依存性L型Caチャネルに特異的に結合し、細胞内へのCaの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬（ペラパミルやジルチアゼム）と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い⁷⁾。

18.2 降圧作用

18.2.1 脊性高血圧ラット、高血圧自然発症ラット、DOCA/Salt高血圧ラットに経口投与したとき有意な降圧作用が認められ⁸⁾、高血圧自然発症ラットに3カ月間連続投与すると加齢に伴う血圧の上昇を用量依存的に抑制した⁹⁾。

18.2.2 本態性高血圧症患者に投与した場合、投与後2週目には血圧が有意に下降し¹⁰⁾、1年間の長期投与例でも耐薬性を生じることなく安定した降圧効果が認められた¹¹⁾。

18.2.3 本態性高血圧症患者に投与した場合、血圧の日内変動には大きな変化は認められなかった¹²⁾。

18.3 心機能及び血行動態に対する作用

18.3.1 高血圧自然発症ラットに3カ月間連続投与することにより、左室重量の減少が認められた⁹⁾。

18.3.2 本態性高血圧症患者において、6週間の連続投与時では血圧の下降、末梢血管抵抗の減少が認められ、脈拍数・心拍出量の増加は認められなかった¹³⁾。しかし、初回投与時では血圧の下降、末梢血管抵抗の減少及び脈拍数・心拍出量の増加が認められた¹⁴⁾。

18.4 静脈伸展性に対する作用

高血圧自然発症ラットに3カ月間連続投与すると静脈の緊張度は低下し、伸展性の改善が認められた⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ニルバジピン（Nilvadipine）

化学名：3-Methyl 5-(1-methylethyl)(4RS)-2-cyano-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

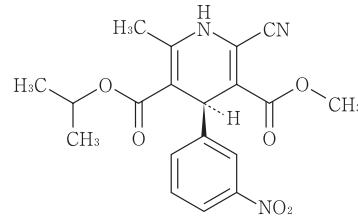
分子式：C₁₉H₁₉N₃O₆

分子量：385.37

融点：167~171°C

性状：黄色の結晶性の粉末である。アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、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。本品のアセトニトリル溶液（1→20）は旋光性を示さない。

化学構造式：



及び鏡像異性体

22. 包装

〈ニルバジピン錠2mg「NIG」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈ニルバジピン錠4mg「NIG」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- Terakawa, M. et al: J. Clin. Pharmacol. 1987; 27 (2) : 111-117
- 社内資料：生物学的同等性試験
- 第十八改正日本薬局方 医薬品情報 JPDI2021.じほう : 2021 : 525
- Niwa, T. et al: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1987; 55 (1) : 75-88

- 5) 金子勇人 他: 薬物動態 1997; 12 (Suppl.) : S210
- 6) 徳間洋二 他: 薬物動態 1987; 2 (6) : 649-655
- 7) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2021 : C-3959-C-3963
- 8) Ohtsuka, M. et al.: Arzneimittel-Forschung 1988; 38 (11) : 1605-1618
- 9) Ohtsuka, M. et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. 1989; 301 (1,2) : 228-245
- 10) 池田正男 他: 臨床と研究 1986; 63 (6) : 2017-2030
- 11) 金子好宏 他: Therapeutic Research 1986; 5 (6) : 1157-1174
- 12) 梶原長雄 他: 臨床と研究 1985; 62 (12) : 3971-3980
- 13) 阿久津光之 他: 薬理と治療 1986; 14 (11) : 6961-6968
- 14) 高畠利一 他: 臨床と研究 1986; 63 (12) : 4125-4129

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 日医工岐阜工場株式会社
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21

* 26.2 販売元

 日医工株式会社
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21