

貯法：室温保存
有効期間：4年



高血圧治療剤

日本薬局方 ニルバジピン錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ニバジール[®]錠2mg
ニバジール[®]錠4mg
Nivadir[®] Tablets 2mg・4mg

日本標準商品分類番号
872149

	錠 2 mg	錠 4 mg
承認番号	20100AMZ00015	20100AMZ00016
販売開始	1989年4月	

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	有効成分	添加剤
ニバジール錠 2 mg	日局 ニルバジピン 2 mg (1錠中)	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、タルク、カルナウパロウ、黄色三二酸化鉄
ニバジール錠 4 mg	日局 ニルバジピン 4 mg (1錠中)	

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色調	外形・大きさ・質量			識別コード
			表	裏	側面	
ニバジール錠 2 mg	フィルムコーティング錠	帯褐黄色				LT003
			直径	厚さ	質量	
			約6.2mm	約3.2mm	約95mg	
ニバジール錠 4 mg	フィルムコーティング錠	帯褐黄色				LT004
			直径	厚さ	質量	
			約8.2mm	約3.7mm	約188mg	

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 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機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 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（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、シクロスポリン	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、しびれ、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、口渇、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。

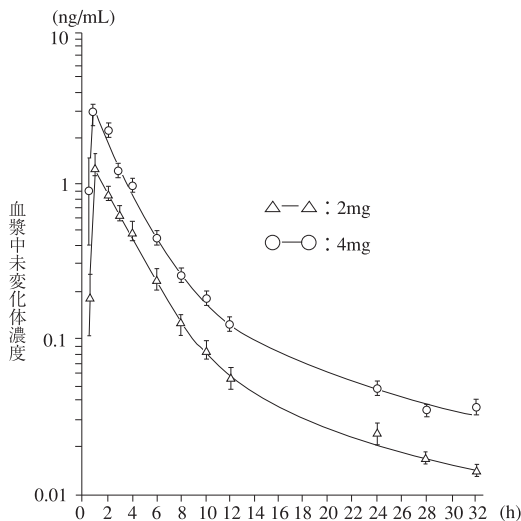
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子にニバジール錠 2 mg及び 4 mgを単回経口投与した場合、血漿中濃度は下図のとおりである¹⁾。

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

(n = 6、平均±S.E.)



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²⁾。[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³⁾。

16.4 代謝

本剤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^{4),5)}。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男子にニバジール錠 4 mg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った⁵⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

315例を対象にニルバジピン 4～8 mg/日を経口投与した場合、242例に有効 (有効率76.8%) であり⁶⁾、二重盲検比較試験において有用性が認められた。降圧効果は投与2週後、既に有意な降圧がみられ、6～8週で安定した血圧が得られ、1年間の長期投与においても良好な血圧が維持された。また、体位変換による血圧変化に及ぼす影響は認められなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニルバジピンは血管平滑筋へのCa²⁺の過剰な流入を選択的に抑制することにより、血圧降下作用を示す。

18.2 降圧作用

18.2.1 腎性高血圧ラット、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⁷⁾、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⁸⁾。

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⁹⁾、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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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⁸⁾。

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¹²⁾。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¹³⁾。

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⁸⁾。

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)

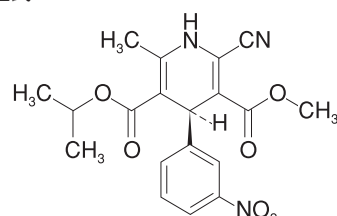
化学名：3-Methyl 5-(1-methylethyl) (4*R*S)-2-cyano-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C₁₉H₁₉N₃O₆

分子量：385.37

性状：ニルバジピンは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

融 点：167～171℃

分配係数： 1.40×10^4 (1-オクタノール／水系)

20. 取扱い上の注意

本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっているため、
内袋開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈錠 2 mg〉

100錠 (10錠×10)

〈錠 4 mg〉

100錠 (10錠×10)

23. 主要文献

- 1) Terakawa, M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1987 ; 27 (2) : 111-117 [NID-00057]
- 2) 徳間洋二 他 : 社内報告書 (ラット・薬物動態) (DIR980002)
- 3) Niwa, T. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1987 ; 55 (1) : 75-88 [NID-00054]
- 4) 金子勇人 他 : 薬物動態 1997 ; 12 (Suppl.) : S210 [NID-00483]
- 5) 徳間洋二 他 : 薬物動態 1987 ; 2 (6) : 649-655 [NID-00081]
- 6) 社内報告書 (本態性高血圧症患者・臨床試験) (CLR880009)
- 7) Ohtsuka, M. et al. : Arzneimittel-Forschung 1988 ; 38 (11) : 1605-1618 [NID-00095]
- 8) Ohtsuka, M. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. 1989 ; 301 (1,2) : 228-245 [NID-00144]
- 9) 池田正男 他 : 臨床と研究 1986 ; 63 (6) : 2017-2030 [NID-00026]
- 10) 金子好宏 他 : Therapeutic Research 1986 ; 5 (6) : 1157-1174 [NID-00049]
- 11) 梶原長雄 他 : 臨床と研究 1985 ; 62 (12) : 3971-3980 [NID-00024]
- 12) 阿久津光之 他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (11) : 6961-6968 [NID-00034]
- 13) 高島利一 他 : 臨床と研究 1986 ; 63 (12) : 4125-4129 [NID-00045]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

LTLファーマ株式会社 コールセンター

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6 丁目10番 1 号

フリーダイヤル 0120-303-711

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

LTLファーマ株式会社

東京都新宿区西新宿 6 丁目10番 1 号

