

貯 法：室温保存
有効期間：3年

高血圧・狭心症治療剤
ニブラジロール錠
処方箋医薬品^注

	承認番号	販売開始
錠3	21300AMZ00146	1988年11月
錠6	20200AMZ00216	1990年9月

ハイパジール^{コーワ}錠3 ハイパジール^{コーワ}錠6

HYPADIL Kowa Tablets 3・6

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 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロックのある患者〔刺激伝導系に抑制的に作用するため症状を悪化させるおそれがある。〕
 - 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスに伴う心筋収縮力の抑制を助長する可能性がある。〕
 - 2.3 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔気管支平滑筋を収縮させることがあるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
 - 2.4 心原性ショックのある患者〔心拍出量低下作用により症状を悪化させるおそれがある。〕
 - 2.5 肺高血圧による右心不全のある患者〔心拍出量が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕
 - 2.6 うっ血性心不全のある患者〔心筋収縮力を抑制して症状を悪化させるおそれがある。〕
 - * 2.7 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者〔7.、9.1.7参照〕
 - 2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕
 - 2.9 ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はリオシグアトを投与中の患者〔8.5、10.1参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	ハイパジール ^{コーワ} 錠3	ハイパジール ^{コーワ} 錠6
有効成分	1錠中 ニブラジロール 3.0mg	1錠中 ニブラジロール 6.0mg
添 加 剤	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、含水二酸化ケイ素、カルナウバロウ	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースCa、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸Mg

3.2 製剤の性状

販 売 名	ハイパジール ^{コーワ} 錠3	ハイパジール ^{コーワ} 錠6
性 状	白色のフィルムコーティング錠である。	割線を有する白色の素錠である。
外 形	 直径約6mm 厚さ約2.4mm 重量78mg	 直径7mm 厚さ約2.3mm 重量120mg
識別コード	530	531

4. 効能又は効果

本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症

6. 用法及び用量

通常成人にはニブラジロールとして、1日6～12mgを1日2回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高用量は1日18mgとする。

*7. 用法及び用量に関連する注意

褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者では、 α 遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断薬を併用すること。〔2.7、9.1.7参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.1 長期投与の場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。特に徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じてアトロピンを投与するなど対症療法を行うこと。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- 8.2 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症のある患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、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注意すること。狭心症以外の適用、例えば高血圧で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。〔9.8.2参照〕
- 8.3 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- 8.4 めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には、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。
- 8.5 本剤とホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤（シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はリオシグアトとの併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を低下させることがあるので、本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。〔2.9、10.1参照〕

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 甲状腺中毒症のある患者
休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。急に投与を中止すると、症状を悪化させることがある。
 - 9.1.2 うっ血性心不全のおそれのある患者
観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること。心筋収縮力を抑制して心不全を顕在化させるおそれがある。〔11.1.1参照〕
 - 9.1.3 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者
血糖値に注意すること。低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすい。
 - 9.1.4 徐脈、房室ブロック（Ⅰ度）のある患者
心機能の悪化に注意すること。心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〔11.1.1参照〕
 - 9.1.5 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）
末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。
 - 9.1.6 異型狭心症のある患者
症状を悪化させるおそれがある。
- *9.1.7 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者
 β 遮断薬の単独投与により急激に血圧が上昇することがある。〔2.7、7.参照〕

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
本剤の排泄が遅延することがある。

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

本剤の代謝が遅延することがある。

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。動物実験で、高用量投与により胎児の死亡率増加及び発育抑制、死産児数の増加、新生児生存率の低下が報告されている。[2.8参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。

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

9.8.1 少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。脳梗塞等が起こるおそれがあるため、一般に過度の降圧は好ましくないとされている。

9.8.2 休薬を要する場合は、徐々に減量すること。[8.2参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩（バイアグラ） （レバチオ） バルденаフィルクエン酸塩水和物（レビトラ） タダラフィル（シアリス） （アドシルカ） （ザルティア） [2.9、8.5参照]	併用により、降圧作用が増強され、過度に血圧を低下させることがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
リオシグアト（アデムパス） [2.9、8.5参照]		本剤とリオシグアトは、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

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
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すことがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤 インスリン アセトヘキサミド等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがあるので、血糖値に注意すること。	低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり、β遮断作用により低血糖の回復を遅らせる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	徐脈、房室ブロック等の伝達障害、うっ血性心不全があらわれることがある。併用する場合には、用量に注意すること。	相互に作用（陰性変力作用、心刺激伝導抑制作用、降圧作用）を増強させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロニジン	クロニジンの投与中止後のリバウンド現象を増強するおそれがある。β遮断薬を先に中止し、クロニジンを徐々に減量する。	クロニジンはα ₂ 受容体を選択的に作用し、ノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中カテコラミンの上昇が起こる。この時、β遮断薬を併用すると上昇したカテコラミンの作用のうち、α受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こる。
クラスI抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド等	過度の心機能抑制があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	相互に作用（心機能抑制作用）を増強させる。
ジギタリス製剤	心刺激伝導障害があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
ベルイシグアト	症候性低血圧を起こすおそれがある。血圧等患者の状態を継続的に観察しながら慎重に投与すること。	細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。
降圧作用を有する他の薬剤（降圧薬、硝酸薬等）	降圧作用が増強することがある。併用する場合には、用量に注意すること。	相互に作用（降圧作用）を増強させる。

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 心不全、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈（0.1%未満）
[9.1.2、9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	0.1~1.0%	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症		発疹、そう痒感	
精神神経系	めまい・ふらつき、頭痛・頭重	しびれ感、もうろう状態、眠気、不眠	
眼		霧視	涙液分泌減少等 ^{注)}
感 覚 器		耳鳴、味覚障害	
消 化 器		悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部不快感、胸やけ、下痢、便秘、口渇	
肝 臓		AST、ALT、γGTP、LAP、LDHの上昇	

	0.1~1.0%	0.1%未満	頻度不明
代謝系		尿酸値の上昇、CK、ALPの上昇、糖尿病悪化、高脂血症	
循環器	徐脈	末梢循環障害、胸痛、心胸郭比増大、動悸、不整脈感、不整脈、房室解離、PQ延長、熱感、浮腫	
呼吸器		喘息様症状、息切れ、咳、咽頭不快感、鼻閉、鼻出血	
血液		白血球増多、白血球減少、好酸球増多、血小板減少	
腎臓		BUN上昇、尿量減少、クレアチニン上昇	
その他	脱力倦怠感	睾丸痛、性欲亢進、発汗、疼痛(四肢)、肩こり、頸部硬直、嘔声	

発現頻度は使用成績調査を含む。

注) β 遮断薬の投与によりあらわれたとの報告がある。

13. 過量投与

13.1 症状

β 遮断薬の過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

- ・徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン等の投与や心臓ペースングを適用すること。
- ・心不全、低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
- ・気管支痙攣： β_2 刺激薬又はアミノフィリン水和物の静注や補助呼吸を適用すること。

これらの処置の間は常に観察下におくこと。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

β 遮断薬服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗する場合がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性6例に本剤1~24mg^(注)を単回経口投与したとき、平均2時間で最高血漿中濃度に達し、生物学的半減期は平均3.7時間であった¹⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人男性5例に本剤6mgを1日2回7日間反復経口投与したとき、血漿中ニブラジロール濃度の推移から求めた薬物動態パラメータは次表のとおりであった¹⁾。

表 本剤6mg反復経口投与時の薬物動態パラメータ (健康成人男性)

C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
4.7 (4.3-5.8)	0.6 (0.5-0.7)	2.4 (2.4-2.6)	3.2 (2.9-3.3)

各測定時点(1、3、5、7日目)におけるパラメータの平均値(最小値-最大値)(n=5)

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

ニブラジロールのヒト血漿蛋白結合率は34%であった(平衡透析法)。

16.4 代謝

健康成人男性6例に本剤6mgを単回経口投与したとき、血漿中の主代謝物として脱ニトロニブラジロール、ニブラジロールのグルクロン酸抱合体及び脱ニトロニブラジロールのグルクロン酸抱合体が認められた¹⁾。

16.5 排泄

健康成人男性3例に本剤12~24mg^(注)を単回経口投与したとき、24時間までの未変化体及び各代謝物の平均尿中排泄率の合計は59.2%であった¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「1日6~12mgを1日2回に分経口投与する」である。

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

本態性高血圧症及び狭心症について4種の二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

(本態性高血圧症)

本態性高血圧症を対象とした試験で、総有効率(下降以上)は59.2%(564/952例)であった。また二重盲検比較試験による単独投与、併用投与で有用性が認められた²⁾⁻⁸⁾。なお、長期投与試験では投与開始後4週より有意な降圧効果が認められ、52週まで降圧効果が維持された。1日平均投与量の増加は認められなかった³⁾。

(狭心症)

狭心症を対象とした試験で、総有効率(中等度改善以上)は65.1%(114/175例)であった。また二重盲検比較試験によって有用性が認められた^{9)、10)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニブラジロールは β 受容体遮断作用に加えてニトログリセリンに類似した血管拡張作用を有し、降圧作用及び抗狭心症作用を示す。

18.2 β 受容体遮断作用

本剤の β 受容体遮断作用は非選択的で、内因性交感神経刺激作用を有さなかった¹¹⁾(モルモット *in vitro*)。健康成人男性への本剤の単回経口投与により、エルゴメーター負荷による心拍数の増加を抑制することが確認された¹²⁾。

18.3 血管拡張作用

本剤はNOによる血管拡張作用を有し、その作用は動脈のみならず静脈にも及んだ。冠動脈では、特に太い部分を選択的に拡張する作用を示した^{11)、13)-17)}(イヌ *in vitro*、ラット、イヌ)。また長期間反復経口投与により自然発症高血圧ラットの低下した静脈伸展性を改善した¹⁸⁾。高血圧症患者への本剤の1日2回反復経口投与により、容量血管系に対する拡張作用と考えられる心肺血液量の減少が確認された¹⁹⁾。

18.4 降圧作用

各種実験の高血圧(自然発症高血圧、DOCA/Saline高血圧、腎性高血圧、脳卒中易発症高血圧)ラットに本剤を単回経口投与したとき、持続性の降圧作用を示した^{11)、20)}。また自然発症高血圧ラットの高血圧進展期に反復経口投与したとき、投与開始後2週より非投与群と比較して有意に血圧の上昇を抑制し、降圧作用を示した²¹⁾。高血圧症患者への本剤の1日2回反復経口投与により、持続的な降圧作用を示すことが確認された²²⁾。

18.5 抗狭心症作用

18.5.1 太い冠動脈の拡張作用

無麻酔イヌの太い冠動脈径を拡大させた²³⁾。また麻酔イヌの冠動脈内バルーン挿入による部分狭窄下で、本剤は明らかな冠血流の増加を示した。さらにイヌ虚血心筋モデルにおいて、本剤は局所心筋の機能不全及び心筋代謝障害を改善した²⁴⁾。

18.5.2 心臓前負荷軽減作用

麻酔イヌにおいて本剤は左室拡張終期圧、左室内径、中心静脈圧を指標とした心臓の前負荷軽減作用を示した。この作用は本剤の静脈還流量の減少作用によるものであった^{13)、25)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ニブラジロール (Nipradilol)

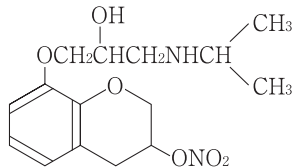
化学名：3,4-Dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran

分子式：C₁₅H₂₂N₂O₆

分子量：326.34

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。希塩酸に溶ける。光によって着色する。0.2mol/L塩酸試液溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

化学構造式：



融点：約127℃

20. 取扱い上の注意

〈錠6〉

アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ハイパジールコーワ錠3〉

PTP：100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

バラ：500錠 (ガラス瓶)

〈ハイパジールコーワ錠6〉

PTP：100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

23. 主要文献

- 1) Yoshimura M, et al.: 臨床薬理. 1985; 16: 679-91.
- 2) 梶山悟朗他.: Ther Res. 1985; 3: 847-62.
- 3) 金子好宏他.: Ther Res. 1986; 5: 135-54.
- 4) 上田英雄他.: 医学のあゆみ. 1986; 139: 537-56.
- 5) 上田英雄他.: 臨床評価. 1987; 15: 73-106.
- 6) 山田和生他.: Ther Res. 1986; 4: 1289-320.
- 7) 上田英雄他.: Prog Med. 1986; 6: 523-42.
- 8) 山田和生他.: Prog Med. 1986; 6: 737-56.
- 9) 上田英雄他.: 臨床と研究. 1986; 63: 4109-24.
- 10) 上田英雄他.: Ther Res. 1986; 4: 763-81.
- 11) Uchida Y, et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1983; 262: 132-49.
- 12) 海老原昭夫他.: 臨床薬理. 1986; 17: 391-401.
- 13) Uchida Y.: Jpn Heart J. 1982; 23: 981-8.
- 14) Kou K, et al.: Br J Pharmacol. 1983; 79: 285-95.
- 15) Sakanashi M, et al.: Pharmacology. 1984; 29: 241-6.
- 16) Kawada M, et al.: Jpn J Pharmacol. 1986; 42: 9-18.
- 17) Shirasawa Y, et al.: Jpn J Pharmacol. 1985; 39: 77-82.
- 18) 藤井幹雄他.: 基礎と臨床. 1986; 20: 133-40.
- 19) 築山久一郎他.: Ther Res. 1985; 3: 1121-9.
- 20) 清水貞宏他.: 薬理と治療. 1986; 14: 609-23.
- 21) Yamauchi Y, et al.: 応用薬理. 1988; 35: 345-50.
- 22) 上田英雄他.: Ther Res. 1985; 2: 739-53.
- 23) 木之下正彦他.: 脈管学. 1986; 26: 271-5.
- 24) Noguchi K, et al.: Br J Pharmacol. 1987; 91: 411-9.
- 25) Fujii M, et al.: Jpn Heart J. 1986; 27: 233-50.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

興和株式会社 くすり相談センター

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00~17:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14