



高血圧・狭心症治療剤

# ハイパジール<sup>コーワ錠</sup>3 ハイパジール<sup>コーワ錠</sup>6

HYPADIL Kowa Tab.3・Tab.6

(ニブラジロール製剤)

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

貯 法: 錠3/室温保存  
錠6/遮光室温保存

使用期限: 外箱等に表示

|       | 錠3            | 錠6         |
|-------|---------------|------------|
| 承認番号  | 21300AMZ00146 | (02AM)0216 |
| 薬価収載  | 2001年7月       | 1990年6月    |
| 販売開始  | 1988年11月      | 1990年9月    |
| 再審査結果 | 1998年3月       |            |

## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (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) 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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (7) 未治療の褐色細胞腫の患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- \* (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)又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤(リオシグアト)を投与中の患者〔本剤とこれらの薬剤との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。〕〔「相互作用」(1)の項参照〕

## 組成・性状

| 販 売 名 | ハイパジール <sup>コーワ錠</sup> 3   | ハイパジール <sup>コーワ錠</sup> 6          |
|-------|--|-----------------------------------|
| 成分・含量 | 1錠中<br>ニブラジロール 3mg   | 1錠中<br>ニブラジロール 6mg                |
| 添 加 物 | セルロース、ステアリン酸Mg<br>トウモロコシデンプン、<br>ヒプロメロース、マクロ<br>ゴール、酸化チタン、二<br>酸化ケイ素、カルナウバ<br>パウ |                                   |
| 色調・剤形 | 白色<br>フィルムコーティング錠  | 白色<br>割線を有する素錠                    |
| 外 形   | <br>直径約6mm<br>厚さ約2.4mm<br>重量約0.078g  | <br>直径7mm<br>厚さ約2.3mm<br>重量約0.12g |
| 識別コード |  |                                   |

## 効能・効果

本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症

## 用法・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。

### 〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

褐色細胞腫の患者では、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ので、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。

## 使用上の注意

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) うっ血性心不全のおそれのある患者(心機能を抑制し、症状を悪化させるおそれがある)ので、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。〕
- (2) 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(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ので血糖値に注意すること。)
- (3) 徐脈、房室ブロック(Ⅰ度)のある患者(心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある)ので、心機能に注意すること。)
- (4) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が遅延することがある。〕
- (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。〕
- (6) 異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

### 2. 重要な基本的注意

- (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、必要に応じた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。
- (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。
- (3) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、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。

(4)手術前24時間は投与しないことが望ましい。

(5)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。**

\* (6)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)又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤(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。

### 3. 相互作用

\* (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<br>シルデナフィルクエン酸塩(バイアグラ)<br>(レバチオ)<br>バルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ)<br>タダラフィル(シアリス)<br>(アドシルカ)<br>(ザルティア) | 併用により、降圧作用を増強することがある。 | 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。 |
| グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤<br>リオシグアト<br>(アデムパス)   |                       | 本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、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。             |

(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<br>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<br>インスリン<br>トルブタミド<br>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、 $\beta$ 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<br>ベラパミル塩酸塩<br>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。  |
| 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。 $\beta$ 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 $\alpha_2$ 受容体に選択的に作用し、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、 $\beta$ 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、 $\alpha$ 受容体刺激作用だけが残り、急激な血圧上昇が起こる。 |

| 薬剤名等                                      | 臨床症状・措置方法                           | 機序・危険因子                                      |
|---|-------------------------------------|--|
| クラスI抗不整脈剤<br>ジソピラミド<br>プロカインアミド<br>アジマリン等 | 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。  | 相互に作用(心機能抑制作用)を増強させる。                        |
| 非ステロイド性抗炎症剤<br>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。 |
| 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。                           |

### 4. 副作用

総症例数18,280例のうち副作用が報告されたのは383例(2.10%)であった。そのうち主な症状は徐脈135件(0.74%)、脱力倦怠感46件(0.25%)、めまい・ふらつき39件(0.21%)、頭痛・頭重41件(0.22%)、末梢循環障害17件(0.09%)、喘息様症状17件(0.09%)、悪心・嘔吐16件(0.09%)などであったが、特に重篤なものはなかった。臨床検査で副作用と判定された項目は心胸郭比の増大、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇、BUNの増加、尿酸値の上昇、LDH、 $\gamma$ GTP、LAP、ALPの上昇、CK(CPK)の上昇等であったが、いずれも投与中止あるいは投与終了後に正常あるいは投与前値に戻っており、重篤なものは認められなかった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用

**心不全、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈(0.1%未満)**があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

副作用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。

|                             | 0.1%~1.0%      | 0.1%未満                                       | 頻度不明                       |
|-----------------------------|----------------|--|----------------------------|
| <b>過 敏 症</b> <sup>注1)</sup> |                | 発疹、そう痒感                                      |                            |
| <b>精神神経系</b>                | 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                            |                            |
| <b>眼</b>                    |                | 霧視 <sup>注1)</sup>                            | 涙液分泌減少等 <sup>注1)、注2)</sup> |
| <b>感 覚 器</b>                |                | 耳鳴、味覚障害                                      |                            |
| <b>消 化 器</b>                |                | 悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、腹部不快感、胸やけ、下痢、便秘、口渇             |                            |
| <b>肝 臓</b>                  |                | AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ GTP、LAP、LDHの上昇   |                            |
| <b>代 謝 系</b>                |                | 尿酸値の上昇、CK(CPK)、ALPの上昇、糖尿病悪化、高脂血症             |                            |
| <b>循 環 器</b>                | 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 |                            |

|     | 0.1%～1.0% | 0.1%未満                         | 頻度不明 |
|-----|-----------|--------------------------------|------|
| 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 |      |

注1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2)  $\beta$ 遮断薬の投与によりあらわれたとの報告がある。

## 5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、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。

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕

(2) 休薬を要する場合は、徐々に減量する(「重要な基本的注意」の項参照)。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 投与中は授乳を避けること。〔動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。〕

## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

## 8. 過量投与

症状： $\beta$ 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。

処置：過量投与の場合は、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。

(1) 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。

(2) 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。

(3) 気管支痙攣： $\beta_2$ 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。

## 9. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている)

## 10. その他の注意

$\beta$ 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。

## 薬物動態

### 1. 血中濃度<sup>1)</sup>

健康成人男子に本剤6mgあるいは12mgを経口投与した場合、速やかに吸収され、2時間で最高血漿中濃度(5.7ng/mL、11.3ng/mL)に達し、半減期は平均3.7時間であった。

### 2. 代謝及び排泄<sup>1)</sup>

健康成人男子における尿中排泄は経口投与後24時間以内にはほとんど終了し、主としてニプラジロールのグルクロン酸抱合体及び脱ニトロニプラジロールとして排泄される。なお、総尿中排泄率は59.2% (0～24時間)であった。

## 臨床成績

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が行われた。

### 1. 本態性高血圧症<sup>2)～8)</sup>

本態性高血圧症を対象とした試験で、総有効率は59.2% (564/952)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ている。なお、長期投与試験でも耐性がなく、安定した降圧効果が認められている。

### 2. 狭心症<sup>9)10)</sup>

狭心症を対象とした試験で、総有効率は65.1% (114/175)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、特に労作兼安静狭心症に対しても労作性狭心症と同程度の有用性を示すことが認められている。

## 薬効薬理

### 1. $\beta$ 受容体遮断作用<sup>11)12)</sup>

本剤の $\beta$ 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い(モルモット*in vitro*)。健康成人男子への経口投与により、エルゴメーター負荷による心拍数の増加を抑制する。

### 2. 血管拡張作用<sup>11)13)～19)</sup>

本剤はNOによる血管拡張作用を有し、動脈のみならず静脈にも及ぶ。冠動脈では、特に太い部分を選択的に拡張する作用を有する(イヌ*in vitro*、ラット・イヌ)。また長期間連続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する。高血圧症患者への本剤の連続投与により、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認められている。

### 3. 降圧作用<sup>11)20)～22)</sup>

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)ラットにおいて本剤は持続性の降圧作用を示す。また自然発症高血圧ラットの高血圧進展期に連続投与した場合、プロプラノロール塩酸塩やピンドロールに比して早期より降圧作用を示し、かつ耐性の発現も認められていない。高血圧症患者への1日2回投与により持続的な降圧作用を示すことが確認されている。

### 4. 抗狭心症作用

#### (1) 太い冠血管の拡張作用<sup>23)～26)</sup>

無麻酔イヌの太い冠血管径を拡大させる。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す。さらに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する。

#### (2) 心臓前負荷軽減作用<sup>13)27)</sup>

麻酔イヌで本剤は右房圧、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す。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る。プロプラノロール塩酸塩ではいずれの指標に対しても明らかな増大が認められている。



## 5. その他<sup>2)</sup><sup>28)</sup><sup>29)</sup>

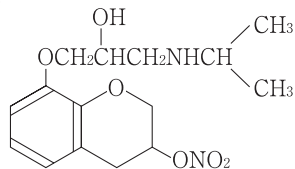
高血圧症患者への本剤の長期投与において脂質、腎機能、眼に対して影響を及ぼさないことが明らかにされている。

### 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニプラジロール (Nipradilol)

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

構造式：



分子式：C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

分子量：326.34

融点：約127℃

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。

### 包装

ハイパジールコーワ錠3 PTP:100錠、500錠、1000錠  
瓶：500錠

ハイパジールコーワ錠6 PTP:100錠、500錠

### 主要文献

- 1) Yoshimura, M., et al.: 臨床薬理, **16**, 679(1985)
- 2) 梶山 梧朗他: Ther. Res., **3**, 847(1985)
- 3) 金子 好宏他: Ther. Res., **5**, 135(1986)
- 4) 上田 英雄他: 医学のあゆみ, **139**, 537(1986)
- 5) 上田 英雄他: 臨床評価, **15**, 73(1987)
- 6) 山田 和生他: Ther. Res., **4**, 1289(1986)
- 7) 上田 英雄他: Prog. Med., **6**, 523(1986)
- 8) 山田 和生他: Prog. Med., **6**, 737(1986)
- 9) 上田 英雄他: 臨床と研究, **63**, 4109(1986)
- 10) 上田 英雄他: Ther. Res., **4**, 763(1986)
- 11) Uchida, Y., et al.: Arch. Int. Pharmacodyn., **262**, 132(1983)
- 12) 海老原昭夫他: 臨床薬理, **17**, 391(1986)
- 13) Uchida, Y.: Jpn. Heart. J., **23**, 981(1982)
- 14) Kou, K., et al.: Br. J. Pharmac., **79**, 285(1983)
- 15) Sakanashi, M., et al.: Pharmacology, **29**, 241(1984)
- 16) 築山久一郎他: Ther. Res., **3**, 1121(1985)
- 17) 藤井 幹雄他: 基礎と臨床, **20**, 133(1986)
- 18) Kawada, M., et al.: Japan. J. Pharmacol., **42**, 9(1986)
- 19) Shirasawa, Y., et al.: Japan. J. Pharmacol., **39**, 77(1985)
- 20) 清水 貞宏他: 薬理と治療, **14**, 609(1986)
- 21) Yamauchi, Y., et al.: 応用薬理, **35**, 345(1988)
- 22) 上田 英雄他: Ther. Res., **2**, 739(1985)
- 23) 木之下正彦他: 脈管学, **26**, 271(1986)
- 24) Yokoyama, M., et al.: Cardiovascular pharmacotherapy international symposium. Geneva, Switzerland, April 22-25, 1985
- 25) Noguchi, K., et al.: Br. J. Pharmac., **91**, 411(1987)
- 26) 武田 信彬他: 基礎と臨床, **22**, 989(1988)
- 27) Fujii, M., et al.: Jpn. Heart. J., **27**, 233(1986)
- 28) 五島雄一郎他: Geriat. Med., **24**, 579(1986)
- 29) 土肥 和絃他: Ther. Res., **4**, 793(1986)

### \*\* 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)