

貯法：室温保存
 使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること
 規制区分：劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

| | | |
|------|------------------|------------------|
| | 2 mg | 4 mg |
| 承認番号 | 22300AMX00090000 | 22300AMX01231000 |
| 薬価収載 | 2011年6月 | 2012年6月 |
| 販売開始 | 2011年6月 | 2012年6月 |

高血圧治療剤

日本薬局方 ニルバジピン錠

ニルバジピン錠 2 mg 「日医工」
 *ニルバジピン錠 4 mg 「日医工」
 Nilvadipine

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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. 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。]
3. 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）
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

ニルバジピン錠 2 mg 「日医工」

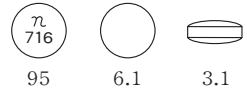
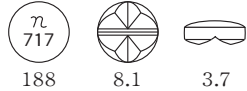
日本薬局方ニルバジピン錠で、1錠中ニルバジピン 2 mg を含有する。
 添加物として、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄を含有する。

*ニルバジピン錠 4 mg 「日医工」

日本薬局方ニルバジピン錠で、1錠中ニルバジピン 4 mg を含有する。
 添加物としてメチルセルロース、乳糖、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、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、タルク、黄色三酸化鉄を含有する。

* 2. 製剤の性状

ニルバジピン錠 2 mg 「日医工」及びニルバジピン錠 4 mg 「日医工」は帯褐黄色のフィルムコーティング錠である。

| 販売名 | 形状 | | | 本体コード | 包装コード |
|-------------------|---|--------------|--------|-------|----------------|
| | 質量(mg) | 直径(mm) | 厚さ(mm) | | |
| ニルバジピン錠 2mg 「日医工」 |  | n 716 95 | 6.1 | 3.1 | n 716 ⑦ 716 |
| ニルバジピン錠 4mg 「日医工」 |  | n 717 188 | 8.1 | 3.7 | n 717 ⑦ 717 |

【効能・効果】

本態性高血圧症

【用法・用量】

ニルバジピンとして、通常、成人には1回2～4 mgを1日2回経口投与する。

【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) 肝機能障害のある患者 [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可能性がある。]
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) カルシウム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。
- (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。**

3. 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。
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 |
|--|--|---|
| 降圧剤 | 降圧作用が増強するおそれがある。 | 相加的に降圧作用を増強させる。 |
| 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。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

肝機能障害

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP上昇等の肝機能障害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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|-------------------|--|
| 肝臓 ^{注1)} | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇 |
| 循環器 | 動悸、頻脈、房室ブロック ^{注2)} 、心房細動、期外収縮、徐脈、血圧低下 |

| | 頻度不明 |
|--------------------|---|
| 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 ^{注2)} | 発疹、痒痒感、光線過敏症 |
| 口腔 ^{注3)} | 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 |

注1：観察を十分にに行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注3：連用により、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされていることから、高齢者に使用する場合は、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与を避けること。〔動物実験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) 授乳婦

授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、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。〕

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。(使用経験がない。)

8. 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、更には穿孔を起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。)

【薬物動態】

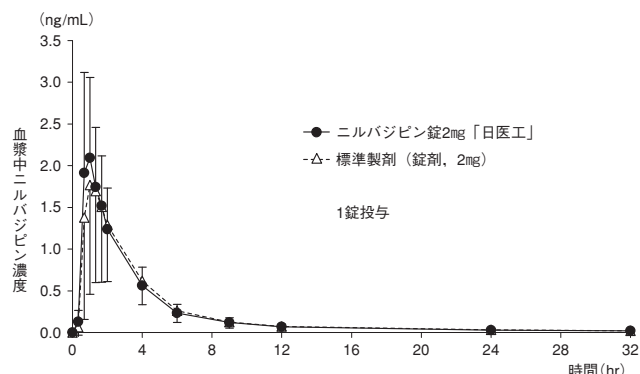
1. 生物学的同等性試験

(1) ニルバジピン錠 2mg 「日医工」

ニルバジピン錠 2mg 「日医工」及び標準製剤を、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2mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ニルバジピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、AUCがガイドラインの基準を満たすとともに治療効果と関連する定常状態における平均血漿中濃度が同じ値を示し、さらにMRT(平均血中滞留時間)、Kel(消失速度定数)及び消失過程の濃度推移に問題となる差がないことから、両剤は治療上同等の効果を期待できると判断した。¹⁾

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | | | |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|
| | AUC ₀₋₃₂ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) | MRT (hr) | Kel (hr ⁻¹) |
| ニルバジピン錠 2mg「日医工」 | 6.858± 2.637 | 2.4076± 0.9786 | 0.933± 0.325 | 10.014± 2.786 | 4.6793± 0.5409 | 0.07905± 0.04648 |
| 標準製剤 (錠剤, 2mg) | 6.857± 3.685 | 2.0924± 1.2036 | 1.214± 0.604 | 10.433± 3.136 | 4.9412± 0.6770 | 0.07457± 0.03603 |

(1錠投与, Mean±S.D., n=39)



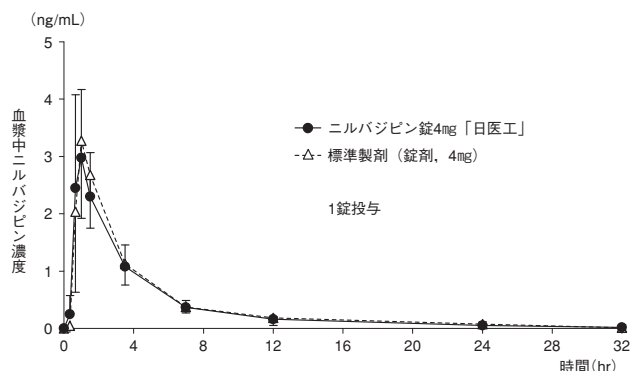
血漿中濃度並びにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

* (2) ニルバジピン錠 4mg 「日医工」

ニルバジピン錠 4mg 「日医工」及び標準製剤を、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ニルバジピン濃度を測定し、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(0.8)~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。¹⁾

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₃₂ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| ニルバジピン錠 4mg「日医工」 | 11.465±3.379 | 3.416±1.212 | 1.00±0.30 | 5.89±4.68 |
| 標準製剤 (錠剤, 4mg) | 12.405±3.892 | 3.481±1.071 | 1.21±0.58 | 5.60±3.15 |

(1錠投与, Mean±S.D., n=20)



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。

2. 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。

* 3. 溶出挙動

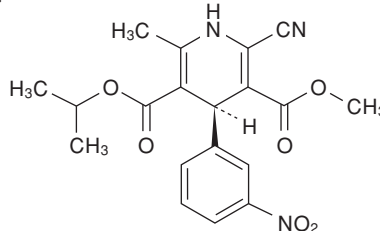
ニルバジピン錠 2mg 「日医工」及びニルバジピン錠 4mg 「日医工」は、日本薬局方医薬品各条に定められたニルバジピン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：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

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₉H₁₉N₃O₆

分子量：385.37

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。

融点：167~171℃

【取扱い上の注意】

* 安定性試験

本品につき加速試験(40℃, 相対湿度75%, 6ヵ月)を行った結果、ニルバジピン錠 2mg 「日医工」及びニルバジピン錠 4mg 「日医工」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。³⁾

【包装】

- ニルバジピン錠 2mg 「日医工」
100錠 (10錠× 10; PTP)
- * ニルバジピン錠 4mg 「日医工」
100錠 (10錠× 10; PTP)
1000錠 (10錠× 100; PTP)
1400錠 (14錠× 100; PTP)
1000錠 (バラ)

【主要文献】

- 1) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験
- 3) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

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
☎ (0120)517-215
Fax (076)442-8948