

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

高血圧治療剤

日本薬局方 ニルバジピン錠

ニバジール[®]錠2mg

ニバジール[®]錠4mg

Nivadil[®] Tablets 2mg・4mg

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	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)		
規格・含量	錠2mg：1錠中に日局 ニルバジピン 2mg を含有する。 錠4mg：1錠中に日局 ニルバジピン 4mg を含有する。		
一般名	和名：ニルバジピン (JAN) 洋名：Nilvadipine (JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		錠2mg	錠4mg
	製造販売承認年月日	1989年1月17日	1989年1月17日
	製造販売一部変更承認年月日	1992年7月3日※ 1999年11月12日*** 2001年7月25日***	1992年7月3日※ 1999年11月12日***
	薬価基準収載年月日 発売年月日	1989年4月14日 1989年4月20日	1989年4月14日 1989年4月20日
※効能・効果の追加 ※※効能・効果、用法・用量の変更			
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：LTLファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	LTLファーマ株式会社 LTLファーマ コールセンター TEL 0120-303-711 医療従事者向け情報サイト https://www.ltl-pharma.com/		

本IFは2015年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 開発の経緯.....	1	1. 血中濃度の推移・測定法.....	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	17
II. 名称に関する項目	2	3. 吸収.....	18
1. 販売名.....	2	4. 分布.....	18
2. 一般名.....	2	5. 代謝.....	19
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 排泄.....	20
4. 分子式及び分子量.....	2	7. トランスポーターに関する情報.....	20
5. 化学名（命名法）.....	2	8. 透析等による除去率.....	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
7. CAS登録番号.....	2	1. 警告内容とその理由.....	21
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	21
1. 物理化学的性質.....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由.....	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由.....	21
3. 有効成分の確認試験法.....	4	5. 慎重投与内容とその理由.....	21
4. 有効成分の定量法.....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	21
IV. 製剤に関する項目	5	7. 相互作用.....	22
1. 剤形.....	5	8. 副作用.....	23
2. 製剤の組成.....	5	9. 高齢者への投与.....	26
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	26
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	11. 小児等への投与.....	26
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	26
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6	13. 過量投与.....	26
7. 溶出性.....	7	14. 適用上の注意.....	26
8. 生物学的試験法.....	7	15. その他の注意.....	26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	7	16. その他.....	26
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	7	IX. 非臨床試験に関する項目	27
11. 力価.....	8	1. 薬理試験.....	27
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	2. 毒性試験.....	27
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報.....	8	X. 管理的事項に関する項目	29
14. その他.....	8	1. 規制区分.....	29
V. 治療に関する項目	9	2. 有効期間又は使用期限.....	29
1. 効能又は効果.....	9	3. 貯法・保存条件.....	29
2. 用法及び用量.....	9	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	29
3. 臨床成績.....	9	5. 承認条件等.....	29
VI. 薬効薬理に関する項目	13	6. 包装.....	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	13	7. 容器の材質.....	29
2. 薬理作用.....	13	8. 同一成分・同効薬.....	29

目次

9.	国際誕生年月日	29
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	30
11.	薬価基準収載年月日	30
12.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
14.	再審査期間	30
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16.	各種コード	31
17.	保険給付上の注意	31
X I .	文献	32
1.	引用文献	32
2.	その他の参考文献	32
X II .	参考資料	33
1.	主な外国での発売状況	33
2.	海外における臨床支援情報	33
X III .	備考	34
	その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

藤沢薬品(現 アステラス)では1975年以来ジヒドロピリジン系化合物に注目し、一連の合成研究並びに薬理学的研究を実施してきた。1978年に至り、これらの研究の中から強い血管拡張作用を有する化合物としてニルバジピンを選び出した。その後、臨床試験を実施し、1989年1月に「本態性高血圧症」が、1992年7月に「脳梗塞後遺症に伴う脳血流障害に基づく精神症候(睡眠障害、自発性低下、情緒障害)の改善」が「効能・効果」として承認された。

使用成績調査は本態性高血圧症に対し6年間、脳梗塞後遺症に対し4年間実施し、共に1998年3月再審査結果が通知され、「効能・効果」、「用法・用量」とともに現行どおりの内容で承認された。

1999年1月には脳梗塞後遺症について、薬事法の規定に基づく再評価指定を受け、再評価申請を行った結果、本効能については臨床試験を実施することが適当とされ、その試験成績を提出するよう再度再評価指定を受けた。なお、「効能・効果」から「睡眠障害」と「情緒障害」を削除する一部変更が1999年11月に承認されたため、臨床試験は「脳梗塞後遺症に伴う脳血流障害に基づく自発性低下」を対象として実施した。臨床試験の結果、ニルバジピンの有効性を検証することができなかつたので、2001年7月に脳梗塞後遺症についての「効能・効果」「用法・用量」を削除する一部変更承認を申請し2001年7月に承認された。

その後、ニルバジピン錠は第14改正日本薬局方第二追補(2004)より収載された。

海外においては、2016年6月時点において6ヵ国で発売されている。

2017年10月、LTLファーマ株式会社はニバジール錠2mg、ニバジール錠4mgの製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬である。
- (2) 本態性高血圧症患者に対して優れた降圧効果を示す。(「V.3. 臨床成績」の項9ページ参照)
- (3) ニバジール錠が投与された4,283例中336例(7.84%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は顔面潮紅67件(1.56%)、ほてり55件(1.28%)、動悸48件(1.12%)、頭痛44件(1.03%)であった。(「VIII.8. 副作用」の項23ページ参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ニバジール錠[®]2mg、ニバジール錠[®]4mg

(2) 洋名

Nivadil[®] Tablets 2mg、Nivadil[®] Tablets 4mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ニルバジピン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

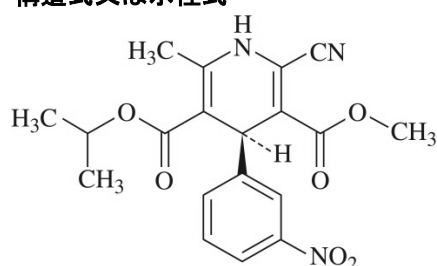
Nilvadipine（JAN）

nilvadipine（INN）

(3) ステム

ニフェジピン系カルシウムチャネル拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₉N₃O₆

分子量：385.37

5. 化学名（命名法）

3-Methyl 5-(1-methylethyl) (4*RS*)-2-cyano-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：FK235

7. CAS 登録番号

75530-68-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

溶解度(37℃) : pH1.2 : 0.1mg/mL 以下、pH4.0 : 0.1mg/mL 以下、pH6.8 : 0.1mg/mL 以下、水 : 0.1mg/mL 以下

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 : 167~171℃

(5) 酸塩基解離定数

解離基を有しない。

(6) 分配係数

1.40×10^4 (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

旋光度 : 分子中に不斉炭素原子を 1 個有するが、光学的には不活性なラセミ体であるため本品のアセトニトリル溶液(1→20)は旋光性を示さない。

吸光度 : $E_{1cm}^{1\%}$ (241nm) : 696~705(1mg、無水エタノール、100mL)

$E_{1cm}^{1\%}$ (377nm) : 124~126(1mg、無水エタノール、100mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	無色透明ガラス瓶 (密栓)	54 箇月	変化なし
苛酷試験	熱		40℃	12 箇月
	湿度	30℃、75%RH	3 箇月	変化なし
	光	室内散光(約 500lx)		

測定項目 : 性状(外観、におい)、融点、溶状、定量、水分(室温及び 30℃75%RH)、薄層クロマトグラフィー

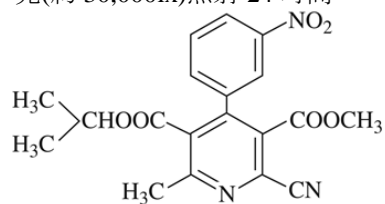
試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果		
強制劣化試験	固体状態	加熱(100℃)	ガラスアンプル (密封)	21 日間	変化なし	
		人工気象装置 (約 30,000lx)	シャーレ (開放)	21 日間	微量の分解物を認める以外 ほとんど変化なし	
	溶液状態	加熱 (80℃)	水・メタノール 混液(4 : 1)	ガラスアンプル (密封遮光)	24 時間	わずかな pH の上昇傾向、 含量低下、分解物を認めた。
		光 (約 30,000lx)	水・メタノール 混液(4 : 1)	ガラスアンプル (密封)	24 時間	24 時間保存でわずかな結 晶析出、pH 上昇傾向、含量 低下、分解物を認めた。

測定項目 : 性状、定量、pH(溶液状態)、類縁物質

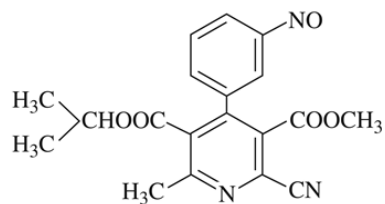
Ⅲ. 有効成分に関する項目

強制劣化(溶液状態)による主たる分解生成物

・光(約 30,000lx)照射 24 時間

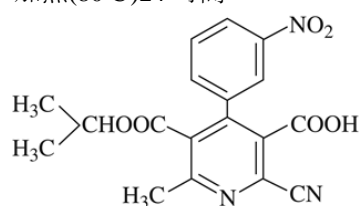


類縁物質Ⅲ(分解物1)



類縁物質Ⅳ(分解物2)

・加熱(80℃)24 時間



類縁物質Ⅴ(分解物3)

3. 有効成分の確認試験法

日局「ニルバジピン」の確認試験法による。







4. 有効成分の定量法

日局「ニルバジピン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

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

(2) 製剤の物性

硬度(Kp)

ニバジール錠 2mg：約 10

ニバジール錠 4mg：約 12

(3) 識別コード

ニバジール錠 2mg：☐522

ニバジール錠 4mg：☐542

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ニバジール錠 2mg：1 錠中に日局 ニルバジピン 2mg を含有する。

ニバジール錠 4mg：1 錠中に日局 ニルバジピン 4mg を含有する。

(2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加物は以下のとおり。

販売名	添加物
ニバジール錠 2mg	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、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄
ニバジール錠 4mg	

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

ニバジール錠 2mg、ニバジール錠 4mg の各種条件下での安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、 60%RH	PTP 包装 +アルミ包装	48 箇月	変化は認められなかった。

測定項目：性状、溶出試験、含量、薄層クロマトグラフィー

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	30℃、 75%RH	PTP 包装	3 箇月	ニバジール錠 2mg では、水分の増加及び薄層クロマトグラム上、分解物スポットのわずかな増加を認めた。 ニバジール錠 4mg では、水分の増加を認めた。
	40℃	PTP 包装 +アルミ包装	12 箇月	薄層クロマトグラム上、分解物スポットのわずかな増加を認めた。
	室内散光 (500lx)	PTP 包装	3 箇月	ニバジール錠 2mg では、薄層クロマトグラム上、分解物スポットのわずかな増加を認めた。

測定項目：性状、含量、溶出試験、崩壊試験、薄層クロマトグラフィー、水分*

※：水分は、30℃・75%RHのみ実施

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
無包装試験	温度 40℃	気密容器 (遮光)	3 箇月	変化は認められなかった。
	湿度 30℃、 75%RH	遮光 (開放)	3 箇月	硬度の低下が認められた。
	光 1,000lx	気密容器	25 日 (60 万 lx・hr)	変化は認められなかった。

測定項目：性状、硬度、溶出試験、含量

(社)日本病院薬剤師会の『錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)』に記載された標準的な保存条件にて実施

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

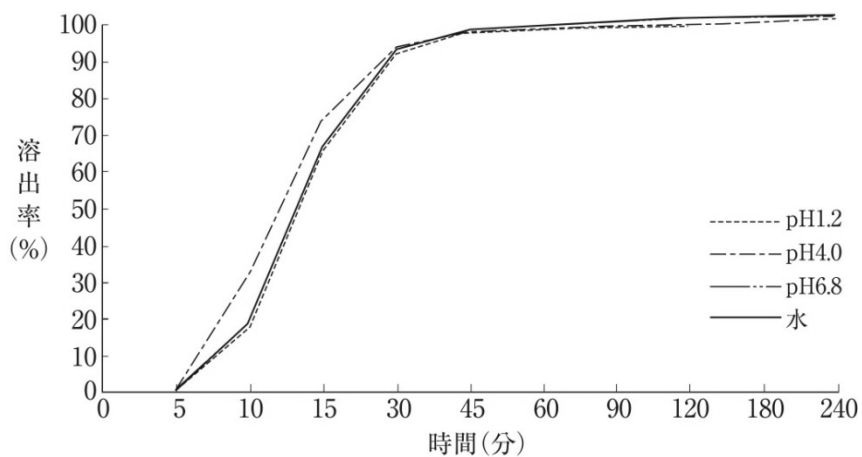
<ニルバジピン錠 2mg>

方 法：日局 溶出試験法第 2 法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：水

溶出率：30 分で 85%以上



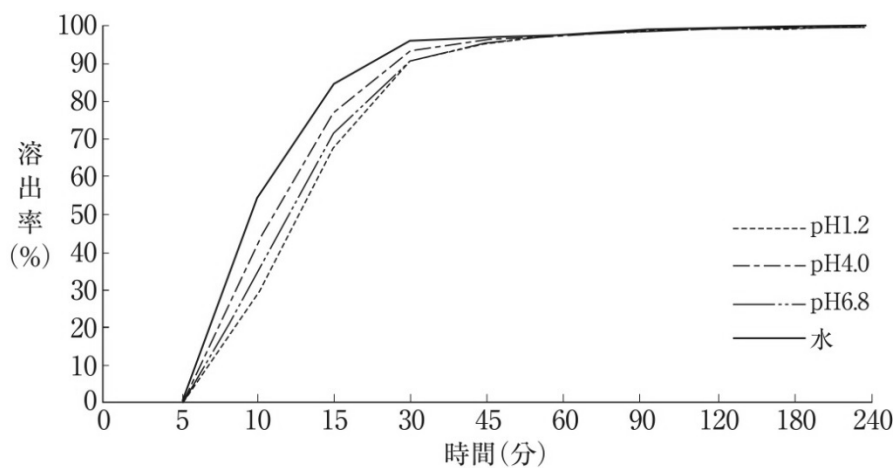
<ニルバジピン錠 4mg>

方 法：日局 溶出試験法第 2 法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：水

溶出率：30 分で 85%以上



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ニルバジピン錠」の確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ニルバジピン錠」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性高血圧症

2. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

315例を対象にニルバジピン4～8mg/日を経口投与した場合、242例に有効(有効率76.8%)であり¹⁾、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。

[社内報告書 (CLR880009)]

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子を対象にニルバジピン0.125～8mgの単回経口投与試験(10例)²⁾、4mgの単回経口投与試験(6例)³⁾、1回4mg、1日3回、7日間の反復経口投与試験(6例)²⁾、また1回2～4mg、1日3回、14日間の反復経口投与試験(9例)³⁾を実施した。その結果、いずれの試験においても臨床上、特に問題となる所見は認めなかった。

[中島 光好 他：臨床薬理 15(2)：329, 1984]

[中島 光好：臨床薬理 15(3)：391, 1984]

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

(4) 探索的試験

ニルバジピン1日2回及び1日3回投与の血圧日内変動に及ぼす影響を群間比較した⁴⁾。本態性高血圧症患者にニルバジピン1回2mgを1日2回又は3回、2～3日間、食後経口投与し、良好な降圧が得られない場合には、2～3日ごとに1回4mgさらには6mgまで増量した。血圧日内変動測定日の1回投与量は、1日2回投与群(29例)では平均4.8mg、1日3回投与群(29例)では平均4.7mgであり両群間に差はなかった。1日3回投与群の翌朝7時の拡張期血圧を除いて1日2回及び3回投与群いずれも各測定時点で有意な血圧下降がみられた。1日2回投与群の服薬直前(7時、17時)の血圧値は、ニルバジピン投与により有意($p < 0.01$)に下降し、ニルバジピンは1日2回投与で1日中血圧のコントロールが可能であると判断された。

また、血圧日内リズムに対する影響を1日全血圧測定値の標準偏差、最大変動幅で検討した結果、1日2回、3回投与共に降圧によるこれら指標への影響は認めなかった。

[梶原 長雄 他：臨床と研究 62(12)：3971, 1985]

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

本態性高血圧症患者(228例)にニルバジピン1回2mgを1日2回経口投与(朝・夕食後)から開始し、良好な降圧が得られない場合には、4週間ごとに1回4mgさらには6mgまで増量した⁵⁾。

以下にニルバジピン単独投与群(134例)と、利尿降圧剤との併用投与群(94例)における用量別降圧効果と副作用発現率を示す。降圧効果と副作用発現率の両面から検討し、1回2~4mgを1日2回経口投与が適当と判断された。

用量別降圧効果と副作用発現率

	1日投与量	累積有効率(%)	累積副作用発現率(%)
単独投与群	2mg×2回	31/90(34.4)	10.5
	4mg×2回	61/87(70.1)	16.4
	6mg×2回	74/77(96.1)	26.2
利尿降圧剤との併用投与群	2mg×2回	28/67(41.8)	13.6
	4mg×2回	47/63(74.6)	20.2
	6mg×2回	55/57(96.5)	27.5

[池田 正男 他：臨床と研究 63(6)：2017, 1986]

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

2) 比較試験

本態性高血圧症患者(419例)を対象とし、ニカルジピン塩酸塩(1回10~20mg、1日3回経口投与)を対照薬として、ニルバジピン(1回2~4mg、1日2回経口投与)を投与した二重盲検群間比較試験を実施した⁶⁾。試験は各薬剤での単独投与群間及び各薬剤と利尿降圧剤との併用投与群間における比較で、これによりニルバジピンの有用性が確認された。なお、ニルバジピンの単独投与群及び併用投与群での降圧効果有効率は、各々83.7%、87.0%であった。

[池田 正男 他：医学のあゆみ 140(7)：539, 1987]

3) 安全性試験

本態性高血圧症患者にニルバジピン1回2~6mg、1日2回経口投与で長期投与試験を実施した⁷⁾。87例のうち82例が半年(26週)以上投与され、そのうち73例が1年(52週)以上で、最長は101週であった。投与12週以降に副作用が6例に6件認められたが、特に重篤なものはなく、中止例は中等度上腹部不快感を認めた1例のみであった。臨床検査値で問題となる重篤な変化を示した例もなかった。なお、降圧効果の有効率はニルバジピン単独投与群で28週時78.4%、52週時84.8%、ニルバジピンと利尿降圧剤との併用投与群で28週時77.8%、52週時75.0%であった。

[金子 好宏 他：Therapeutic Research 5(6)：1157, 1986]

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

① 他の降圧剤との併用投与についての調査

背景		降圧効果 有効率(%)	背景		降圧効果 有効率(%)
単独投与例		74/96(77.1)	合併症		なし あり
他の 降圧剤 併用例	ACE阻害 剤あり	23/32(71.9)	観察期 基準血圧	収縮期血圧 (mmHg)	~169 170~
	ACE阻害 剤なし	10/23(43.5)		拡張期血圧 (mmHg)	~99 100~
性	男	50/73(68.5)	1日投与量(mg)		~4
	女	57/78(73.1)	[判定時]		8~
年齢 (歳)	~64	74/95(77.9)			29/ 39(74.4)
	65~	33/56(58.9)			78/112(69.6)

② 各種疾患合併例への投与についての調査

背景		降圧効果 有効率(%)	背景		降圧効果 有効率(%)
合併症	なし	68/ 89(76.4)	年齢(歳)	~54	51/ 70(72.9)
	あり	116/148(78.4)		~64	63/ 80(78.8)
	脳血管障害	40/ 46(87.0)		65~	70/ 87(80.5)
	虚血性心疾患	25/ 31(80.6)	1日投与量(mg)	~7.9	61/ 74(82.4)
	糖尿病	29/ 37(78.4)		8.0~	123/163(75.5)
腎障害	11/ 13(84.6)	他の降圧剤 併用の有無	なし	133/174(76.4)	
性	男	97/124(78.2)	あり	51/ 63(81.0)	
	女	87/113(77.0)			

③ 長期使用についての調査（大学・大病院：対象患者の選定基準を開発時までの臨床試験に準じて設定）

背景		降圧効果 有効率(%)	背景		降圧効果 有効率(%)
効果 判定時期	6ヵ月後	77/90(85.6)	合併症	なし	39/50(78.0)
	12ヵ月後	75/84(89.3)		あり	42/51(82.4)
	24ヵ月後	51/59(86.4)		脳血管障害	5/ 5(100.0)
性	男	31/38(81.6)		心血管障害	10/12(83.3)
	女	50/63(79.4)		肝疾患	10/11(90.9)
年齢 (歳)	~54	36/44(81.8)	糖尿病	13/14(92.9)	
	~64	29/36(80.6)	腎疾患	5/ 7(71.4)	
	65~	16/21(76.2)	投与状況	単独投与例	47/62(75.8)
				他の降圧剤併用例	34/39(87.2)

V. 治療に関する項目

④ 長期使用についての調査（中小病院・診療所：対象患者の選定基準を設定せず）

背景		降圧効果有効率(%)
効果判定時期	12ヵ月後	40/54(74.1)
	24ヵ月後	32/36(88.9)

調査開始時の血圧が収縮期 160mmHg and/or 拡張期 95mmHg 以上の症例を対象

背景		血圧のコントロール 状態有効率(%)	背景		血圧のコントロール 状態有効率(%)
性	男	28/44(63.6)	合併症	なし	24/41(58.5)
	女	42/64(65.6)		あり	46/67(68.7)
年齢(歳)	～54	12/27(44.4)		脳血管障害	7/12(58.3)
	～64	26/39(66.7)		心血管障害	18/27(66.7)
	65～	32/42(76.2)		肝疾患	8/11(72.7)
				腎疾患	2/ 4(50.0)
				糖尿病	12/17(70.6)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

Ca拮抗剤である下記薬剤

ジヒドロピリジン系 : ニフェジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、バルニジピン等の各製剤

ベンゾチアゼピン系 : ジルチアゼム製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：血管平滑筋細胞

作用機序：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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 降圧作用

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⁸⁾、高血圧自然発症ラットに3ヵ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⁾。

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⁵⁾、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⁷⁾。

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⁴⁾。

2) 心機能及び血行動態に対する作用

①高血圧自然発症ラットに3ヵ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⁾。

WKY正常血圧ラット*(無処置)及び薬剤投与したSHRの左心室重量

*WKYラット：Wistar-Kyoto系ラット、正常血圧ラットとして用いる

幼若SHR

投与群	個数	体重(g)	左心室重量(mg)	左心室重量/体重(mg/100g体重)
溶媒	9	348±5	1068±16	306±3
ニルバジピン 1.0mg/kg	14	325±4**	904±11**	278±3**
ニルバジピン 3.2mg/kg	17	336±3	886±8**	264±2**
ニカルジピン 3.2mg/kg	10	322±3**	1004±25*	311±6
ヒドララジン 3.2mg/kg	10	320±6**	978±15**	306±8
17週齢WKYラット(無処置)	8	325±5**	746±27**	230±8**

平均±S.E. * : p<0.05, ** : p<0.01(vs 溶媒, Student t-test)

溶媒：エチルアルコール、ポリエチレングリコール400及び水の混合液

加齢SHR

投与群	個数	体重(g)	左心室重量(mg)	左心室重量/体重(mg/100g体重)
溶媒	10	385±5	1074±21	279±3
ニルバジピン 1.0mg/kg	10	383±4	1016±14*	266±5*
ニルバジピン 3.2mg/kg	10	383±5	955±14**	249±4**
ニカルジピン 3.2mg/kg	10	382±5	1037±16	272±4
ヒドララジン 3.2mg/kg	10	380±4	1032±11	272±2
31週齢WKYラット(無処置)	10	398±4*	898±23**	225±5**

平均±S.E. * : p<0.05, ** : p<0.01(vs 溶媒, Student t-test)

溶媒：エチルアルコール、ポリエチレングリコール400及び水の混合液

VI. 薬効薬理に関する項目

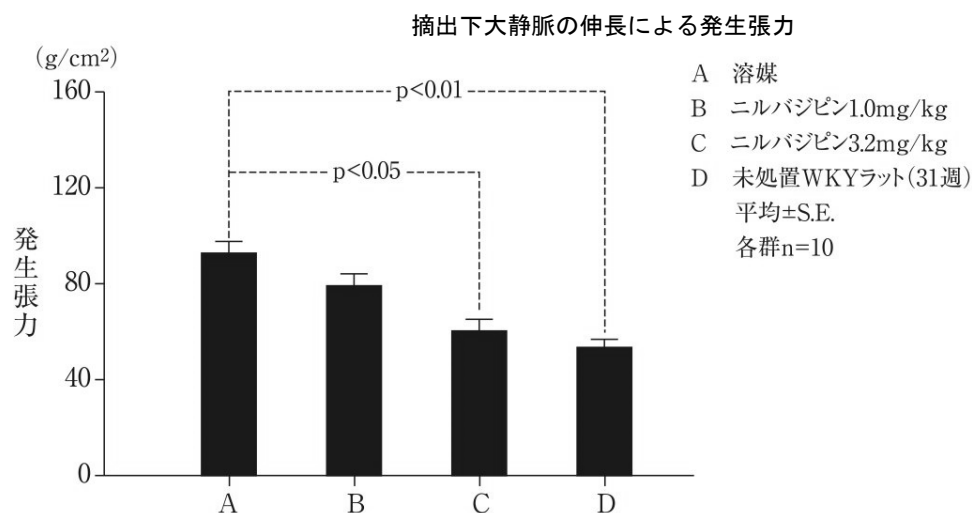
試験方法：5～17 週齢幼若ラットと 17～31 週齢加齢ラットを用い 3～3.5 ヶ月間ニルバジピン、ニカルジピン及びヒドララジンを 1 日 1 回皮下投与し、SHR の左心室重量に及ぼす影響について検討した。

結果：幼若ラットでは溶媒投与 SHR の左心室重量は、WKY ラットの左心室重量よりも有意に大きく ($p < 0.01$)、SHR の心肥大が示唆された。
ニルバジピン 1.0 及び 3.2mg/kg 投与 SHR では、左心室重量は溶媒投与 SHR よりも有意に小さかった ($p < 0.01$)。

②本態性高血圧症患者において、6 週間の連続経口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¹⁰⁾。しかし、単回経口投与時では血圧の下降、末梢血管抵抗の減少及び心拍数・心拍出量の増加が認められた¹¹⁾。

3) 静脈伸展性に対する作用

高血圧自然発症ラットに 3 ヶ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⁾。



試験方法：ニルバジピン 1 日 1 回皮下投与加齢 SHR 又は未処置 WKY ラットを用い、摘出下大静脈の伸長による発生張力を検討した。

結果：溶媒投与 SHR から摘出した静脈の伸張時における発生張力は、WKY ラットよりも有意に大きかった。
ニルバジピン 3.2mg/kg 投与 SHR の張力は溶媒投与 SHR よりも有意に小さかった ($p < 0.05$)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

0.5~0.7ng/mL(平均血圧を7%下降させる血漿中濃度)¹²⁾

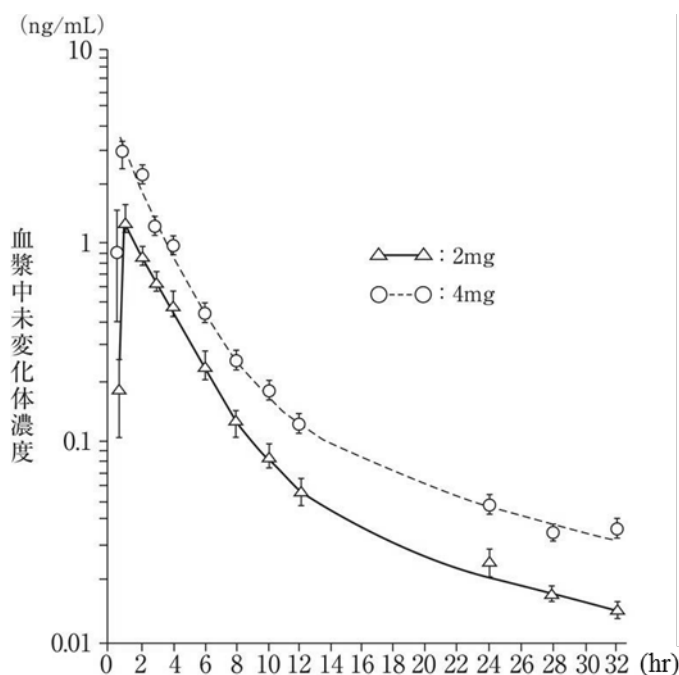
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹³⁾

健康成人男子にニバジール錠 2mg 及び 4mg を空腹時に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。



	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	β (hr ⁻¹)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	CL (mL/min/kg)	V/F (L/kg)
2mg	1.5 ± 0.84	1.48 ± 0.47	10.7 ± 2.3	0.0677 ± 0.0173	5.28 ± 0.60	107 ± 13	101 ± 30
4mg	1.08 ± 0.49	3.48 ± 0.53	10.9 ± 2.4	0.0666 ± 0.0150	11.6 ± 1.3	97.5 ± 11.1	91.8 ± 24.4

(n=6、平均±S.D.)

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

2) 反復投与¹⁴⁾

健康成人男子6例にニバジール錠4mgを朝食後に単回経口投与し、次いで3日間以上の休薬期間をおいて同用量を1日2回12時間間隔で計11回反復経口投与した。最高血漿中濃度及び最高血漿中濃度到達時間は単回経口投与及び反復経口投与間で有意な差はみられなかった。一方、各投与後12時間の血漿中濃度は投与回数が増すにつれて上昇したが、反復経口投与4日目には定常状態に達し、4日目以降の濃度は初回投与時の約2倍であった。

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 本態性高血圧症患者¹²⁾

本態性高血圧症患者にニバジール錠 4mg を朝食後に単回経口投与した場合、薬動学的パラメータは以下のとおりである。

T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
2.13±0.44	4.76±0.99	3.74±0.53	15.9±3.2

(n=8、平均±S.E.)

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

4) 高齢者¹⁵⁾

平均年齢 75.1 歳の高齢高血圧症患者(クレアチニンクリアランス(Ccr)30mL/min<Ccr<60mL/min であった患者を含む)にニバジール錠 4mg を朝食後に単回経口投与した場合、薬動学的パラメータは以下のとおりである。

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	CL (mL/min/kg)
腎機能正常 (n=7)	2.71±0.61	5.14±0.98	4.31±0.53	18.7±3.1	90.8±15.6
腎機能低下* (n=5)	2.20±0.37	4.01±0.62	4.35±0.26	21.4±4.8	96.2±27.1
全例(n=12)	2.50±0.38	4.67±0.63	4.32±0.32	19.8±2.6	93.1±13.8

*30mL/min<Ccr<60mL/min(平均±S.E.)

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

5) 腎機能障害患者¹⁶⁾

腎機能障害患者(血液透析患者を含む)にニバジール錠 4mg を朝食後に単回経口投与した場合、薬動学的パラメータは以下のとおりである。

障害の程度	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	CL (mL/min/kg)
軽度(n=3) (Ccr : 51~74mL/min)	2.00±0.58	5.01±0.99	3.15±0.43	19.9±1.5	64.3±7.0
中等度(n=5) (Ccr : 31~50mL/min)	3.20±1.28	3.08±0.89	4.06±0.43	13.9±4.2	121±31
重度(n=4) (Ccr : 30mL/min 以下)	2.50±1.19	4.50±1.35	4.13±0.31	18.9±6.5	120±40
血液透析患者、透析時 (n=5)	2.20±0.73	3.40±0.27	3.67±0.40	16.5±4.7	111±31
血液透析患者、非透析時 (n=5)	1.40±0.24	4.91±0.84	3.10±0.44	14.4±3.7	131±46

(平均±S.E.)

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁷⁾

健康成人男子にニバジール錠 6mg を軽食(464kcal ; 試験 1)又は普通食(748kcal ; 試験 2)30 分後に単回経口投与し、空腹時に単回経口投与した時と比較した。ニルバジピンは食事の摂取により吸収が遅れることがあるが、その程度は軽微であり、バイオアベイラビリティは変化しないと考えられた。

	試験 1		試験 2	
	空腹時	軽食(464kcal)	空腹時	普通食(748kcal)
C _{max} (ng/mL)	5.67±1.52	6.33±2.30	5.30±2.69	4.61±2.50
T _{max} (hr)	1.1±0.4	1.2±0.5	1.1±0.4	1.9±1.0*
AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	16.3±5.4	17.1±5.5	13.8±5.1	15.8±6.5

* : p<0.05 (各試験 n=8、平均±S.D.)

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

14%(AUCの実測値からの推定)¹³⁾

(4) 消失速度定数

「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) クリアランス

「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) 分布容積

「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(7) 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¹⁸⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

吸収部位：消化管

吸収率：ヒトの尿中に代謝物が投与量の 65.3%排泄される(「6. 排泄」の項参照)ことから、吸収率は少なくとも 65%以上と推定される。

腸肝循環：該当資料なし

＜参考＞ (ラット)

ラットに ^{14}C 標識ニルバジピンを静脈内投与した後(0~8 時間)の胆汁を別のラットの十二指腸内に注入すると、後者のラットの胆汁中には注入後 48 時間までに注入放射能の 17%が、尿中には 11%が、糞中には 53.3%が排泄された¹⁹⁾。静脈内投与の胆汁中排泄率(75%)を考慮すると、投与量の約 20%が再吸収されることが考えられた。しかし、胆汁中には未変化体は排泄されず、未変化体の腸肝循環は存在しないと推察された。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ (ラット)²⁰⁾

ラットに静脈内又は経口投与すると、速やかに脳内に移行し、大脳中濃度は血漿中濃度より高かった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞ (ラット)²¹⁾

妊娠 18 日の雌性ラットに ^{14}C 標識ニルバジピン 10mg/kg を経口投与した。未変化体ニルバジピンは胎盤を通過し胎仔に移行したが、胎仔全血中の未変化体ニルバジピン濃度は母体全血中の未変化体ニルバジピン濃度の 56%(投与 1 時間後)であった。投与 24 時間後、胎仔全身中の未変化体ニルバジピン濃度は最高値の 0.5%以下に減少した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞ (ラット)²¹⁾

哺育中の雌性ラットに ^{14}C 標識ニルバジピン 10mg/kg を経口投与した。乳汁中の未変化体ニルバジピン濃度は投与 1 時間後に最高値を示し、血漿中の未変化体ニルバジピン濃度の 19 倍であった。投与 24 時間後、乳汁中の未変化体ニルバジピン濃度は最高値の 1.1%に減少した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞ (ラット)²²⁾

ラットに ^{14}C 標識ニルバジピンを経口投与すると全身の放射能濃度は 30 分後に最高となり、肝臓>腎臓>副腎>血漿、脾臓、肺>心臓、全血>脾臓>脳の順であったが、24 時間後には全血と脾臓を除く組織中濃度は最大値の 9%以下に減少した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

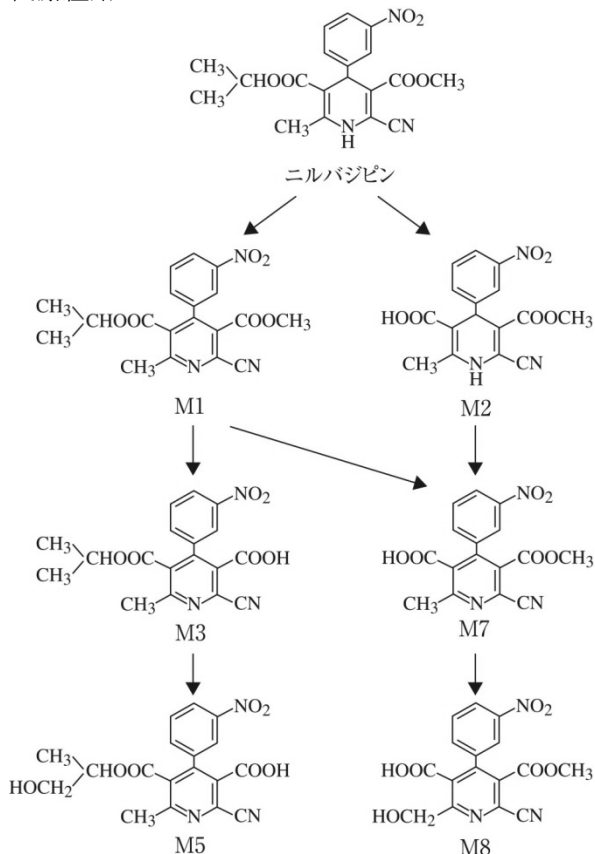
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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^{23,24)}。

代謝部位：肝臓

代謝経路²³⁾：



M1：ピリジン体

M2：5位カルボン酸体

M3：3位カルボキシピリジン体

M5：M3のイソプロピル側鎖の水酸化体

M7：5位カルボキシピリジン体

M8：M7の6位メチル基の水酸化体

(ヒトでは検出されず)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

肝薬物代謝酵素：CYP3A4²⁴⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

イヌ摘出冠動脈標本及び自然発症高血圧ラットを用いて、ニルバジピンの主代謝物(M2、M3、M7：「(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)の動脈弛緩作用及び降圧作用を検討したが、実質的には作用は認められなかった²⁵⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「(2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率

健康成人男子 6 例にニルバジピン錠 4mg を単回経口投与した。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(M3)が投与量の 58.0%で、未変化体は検出されなかった。また、M3 の 24 時間までの尿中排泄速度より求めた半減期は 1.99 ± 0.16 時間(平均 \pm S.E.)であった²³⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

血液透析患者 5 例にニバジール錠 4mg を朝食後に単回経口投与した時、透析時及び非透析時の血漿中濃度推移に差は認められなかった¹⁶⁾。(「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

注)本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

(解説)

- (1)脳梗塞の患者では、頭蓋内出血(脳出血・くも膜下出血)を合併している場合がある。頭蓋内出血は、慢性期では出血は止まり血腫も吸収されて脳梗塞後遺症と同様の病態になるが、急性期ないしは慢性期に至るまでには止血が完全にされていない可能性がある。これらの患者に脳循環を改善する薬を投与した場合、脳血流を増加させ出血を助長し、頭蓋内出血の症状を悪化させる危険性がある。
- (2)脳血管障害の急性期で重症の場合、組織の腫大、血腫の発生、脳浮腫の進行などによって、頭蓋内圧が亢進している病態にある。これらの患者に脳循環を改善する薬を投与した場合、脳血管の拡張によりさらに頭蓋内圧を高める結果となり、症状を悪化させる危険性がある。
- (3)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(「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「Ⅸ. 2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照)。
- (4)一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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)

(解説)

- (1)本剤は尿中に未変化体として排泄されず、肝臓で代謝されることから、肝機能障害のある患者では未変化体が血中に蓄積し、血中濃度が上昇するおそれがある。
- (2)高血圧を有する高齢者に対して降圧作用を有する薬を投与した場合、過度の血圧低下によって脳の虚血状態を惹起する可能性がある。特に夜間の血圧低下により、脳梗塞の発症又は再発を引き起こす危険性があり、高齢者には低用量から投与を開始することが望ましい(「9. 高齢者への投与」の項参照)。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

- (1)カルシウム拮抗剤を投与中止後に血圧が上昇した例が報告されている。末梢血管抵抗を減少させる薬剤では、長期投与後の投与中止により血管が過敏反応を起こし、血圧が上昇すると考えられている。
- (2)カルシウム拮抗剤全般でめまい・ふらつき等の副作用がみられることから、降圧薬で一般にいられている注意事項を追記した。

7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。

（解説）

(1)降圧剤

高血圧症の薬物療法としては一般的に降圧作用が緩和で、比較的副作用の少ない薬物から単独で投与を開始し、それで効果がなければ作用機序の異なる薬物との併用療法に移行していく。作用機序の異なる降圧剤との併用により各降圧剤の作用は用量依存性であり、投与量が増加すれば降圧作用は増強されることから併用に際しては十分な注意が必要である。

(2)シメチジン

シメチジンとの併用により本剤の最高血中濃度が単独投与時に比べ、約 2 倍に増加したとの報告²⁶⁾がある。

(3)リトナビル、サキナビル

AIDS あるいは HIV 感染症の治療薬(HIV プロテアーゼ阻害剤)であり、両剤とも本剤と同じ CYP3A4 にて代謝されるため、競合的阻害により本剤の血中濃度が高くなる可能性が考えられる。併用により血中濃度がどの程度上昇するかの具体的なデータはない。

(4)イトラコナゾール

イトラコナゾールはイミダゾール骨格を有しており、P450 のヘム鉄と複合体を形成し、酵素活性を阻害すると考えられる。どの P450 分子種もヘム鉄を有しているため、イトラコナゾールは多くの薬剤と相互作用があるが、特に CYP3A4 を強く阻害する。イトラコナゾールとの併用では、イトラコナゾールが本剤の代謝を阻害する可能性があるという報告(*in vitro*)²⁷⁾がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) グレープフルーツジュース

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤をグレープフルーツジュースと共に服用すると、血中濃度が(水と共に服用した場合よりも)増加することが報告されている²⁸⁻³³⁾。臨床的には降圧作用の増強、血管拡張作用に基づく副作用(顔面潮紅、ほてり、頭痛等)の増加につながる可能性がある。本剤をはじめとするジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤とグレープフルーツジュースは禁忌ではないが、同時に服用することは避けた方が無難と考えられる。

(6) タクロリムス、シクロスポリン

タクロリムス、シクロスポリンとも本剤と同じ CYP3A4 で代謝されるため、競合的な代謝阻害が起こる可能性がある。タクロリムスとの併用では、タクロリムスの代謝が阻害されるとする報告(*in vitro*)³⁴⁾があり、またタクロリムスあるいはシクロスポリンが本剤の代謝を阻害すると考えられる報告²⁷⁾がある。

(7) リファンピシン

リファンピシンは P450 を誘導することが知られている薬剤であるが、1996 年第 93 回日本内科学会講演会にて健康成人においてリファンピシンと本剤を併用後、本剤の血中濃度が減少したとの報告があったため追記した。これまで高血圧患者での症例報告はない。リファンピシンは P450 酵素の mRNA の増大、つまり DNA の転写亢進により、P450 酵素タンパク質のリボソームでの合成が促進し、タンパク質量が増大することに起因する。この誘導効果発現には数日又は数週間を要し、投与中止後も誘導効果はしばらく持続すると考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例数 4,283 例中 336 例(7.84%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は顔面潮紅 67 件(1.56%)、ほてり 55 件(1.28%)、動悸 48 件(1.12%)、頭痛 44 件(1.03%)であった。

(再審査結果通知：1998 年 3 月)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

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

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓 ^{注1)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-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
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、そう痒感	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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時	市販後	合計
解析対象例数	1,104	3,179	4,283
副作用発現症例数	140	196	336
副作用発現件数	220	297	517
副作用発現症例率(%)	12.68	6.17	7.84

副作用の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時	市販後	合計
一般的全身障害	65 (5.89)	93 (2.93)	158 (3.69)
顔面潮紅	23(2.08)	44(1.38)	67(1.56)
ほてり	18(1.63)	10(0.31)	28(0.65)
顔のほてり	9(0.82)	18(0.57)	27(0.63)
顔面熱感	9(0.82)	3(0.09)	12(0.28)
熱感	1(0.09)	6(0.19)	7(0.16)
のぼせ(感)	4(0.36)	5(0.16)	9(0.21)
倦怠(感)	3(0.27)	5(0.16)	8(0.19)
全身倦怠(感)	3(0.27)	1(0.03)	4(0.09)
胸痛	1(0.09)	2(0.06)	3(0.07)
胸部不快感	1(0.09)	0	1(0.02)
胸部圧迫感	1(0.09)	1(0.03)	2(0.05)
胸苦しさ	0	1(0.03)	1(0.02)
浮腫	2(0.18)	0	2(0.05)
四肢浮腫	0	1(0.03)	1(0.02)
末梢性浮腫	1(0.09)	0	1(0.02)
顔面浮腫	1(0.09)	0	1(0.02)
下腿浮腫	2(0.18)	1(0.03)	3(0.07)
下肢痛	0	2(0.06)	2(0.05)
下肢異常感	0	1(0.03)	1(0.02)
下肢脱力感	0	1(0.03)	1(0.02)
下肢が重い	1(0.09)	0	1(0.02)
背部痛	1(0.09)	0	1(0.02)
さむけ	1(0.09)	0	1(0.02)
中枢・末梢神経障害	53 (4.80)	46 (1.45)	99 (2.31)
頭痛	24(2.17)	20(0.63)	44(1.03)
頭重(感)	11(1.00)	3(0.09)	14(0.33)
めまい	10(0.91)	10(0.31)	20(0.47)
立ちくらみ	2(0.18)	6(0.19)	8(0.19)
ふらつき(感)	9(0.82)	5(0.16)	14(0.33)
ふらふら(感)	1(0.09)	3(0.09)	4(0.09)
肩こり	2(0.18)	0	2(0.05)
手足のふるえ	1(0.09)	0	1(0.02)
四肢の知覚異常	1(0.09)	0	1(0.02)
嘔声	1(0.09)	0	1(0.02)
筋痙攣	0	1(0.03)	1(0.02)

副作用の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時	市販後	合計
心拍数・心リズム障害	25 (2.26)	33 (1.04)	58 (1.35)
動悸	21(1.90)	27(0.85)	48(1.12)
心悸亢進	1(0.09)	2(0.06)	3(0.07)
頻脈	2(0.18)	3(0.09)	5(0.12)
徐脈	1(0.09)	0	1(0.02)
期外収縮	0	1(0.03)	1(0.02)
不整脈	0	1(0.03)	1(0.02)
泌尿器系障害	1 (0.09)	12 (0.38)	13 (0.30)
夜間頻尿	0	2(0.06)	2(0.05)
頻尿	0	2(0.06)	2(0.05)
血中クレアチニン上昇	0	5(0.16)	5(0.12)
BUN 上昇	0	3(0.09)	3(0.07)
多尿	0	1(0.03)	1(0.02)
夜間多尿	1(0.09)	0	1(0.02)
尿失禁	0	1(0.03)	1(0.02)
蛋白尿	0	1(0.03)	1(0.02)
肝臓・胆管系障害	0	27 (0.85)	27 (0.63)
血清 AST(GOT)上昇	0	19(0.60)	19(0.44)
血清 ALT(GPT)上昇	0	23(0.72)	23(0.54)
γ-GTP 上昇	0	1(0.03)	1(0.02)
肝機能障害	0	2(0.06)	2(0.05)
消化管障害	28 (2.54)	16 (0.50)	44 (1.03)
食欲不振	7(0.63)	4(0.13)	11(0.26)
腹部不快感	5(0.45)	0	5(0.12)
胃不快感	0	3(0.09)	3(0.07)
腹部膨満感	0	1(0.03)	1(0.02)
腹痛	6(0.54)	2(0.06)	8(0.19)
胃部刺激感	0	1(0.03)	1(0.02)
嘔気	5(0.45)	1(0.03)	6(0.14)
便秘	2(0.18)	1(0.03)	3(0.07)
口内炎	2(0.18)	0	2(0.05)
嘔吐	1(0.09)	1(0.03)	2(0.05)
口渇	0	2(0.06)	2(0.05)
下痢	1(0.09)	2(0.06)	3(0.07)
胸やけ	1(0.09)	0	1(0.02)
胃重感	1(0.09)	0	1(0.02)
舌のあれ	1(0.09)	0	1(0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現症例数及び件数(%)			副作用の種類	発現症例数及び件数(%)		
	承認時	市販後	合計		承認時	市販後	合計
げっぶ	1(0.09)	2(0.06)	3(0.07)	呼吸器系障害	1(0.09)	2(0.06)	3(0.07)
口唇乾燥	0	1(0.03)	1(0.02)	咽頭不快感	0	1(0.03)	1(0.02)
口腔粘膜溢血斑	0	1(0.03)	1(0.02)	呼吸困難	0	1(0.03)	1(0.02)
皮膚・皮膚付属器障害	5(0.45)	6(0.19)	11(0.26)	息切れ	1(0.09)	0	1(0.02)
そう痒感	3(0.27)	2(0.06)	5(0.12)	血管(心臓外)障害	1(0.09)	3(0.09)	4(0.09)
発疹	2(0.18)	3(0.09)	5(0.12)	顔面発赤	0	1(0.03)	1(0.02)
湿疹	0	1(0.03)	1(0.02)	潮紅	0	1(0.03)	1(0.02)
代謝・栄養障害	0	6(0.19)	6(0.14)	全身の発赤	1(0.09)	0	1(0.02)
アルカリフォスファターゼ上昇	0	5(0.16)	5(0.12)	下腿発赤	0	1(0.03)	1(0.02)
LDH 上昇	0	1(0.03)	1(0.02)	精神障害	6(0.54)	1(0.03)	7(0.16)
コリンエステラーゼ低下	0	1(0.03)	1(0.02)	眠気	2(0.18)	1(0.03)	3(0.07)
赤血球障害	0	3(0.09)	3(0.07)	不眠	2(0.18)	0	2(0.05)
赤血球減少	0	1(0.03)	1(0.02)	焦燥感	1(0.09)	0	1(0.02)
ヘモグロビン減少	0	1(0.03)	1(0.02)	あくび	1(0.09)	0	1(0.02)
貧血	0	2(0.06)	2(0.05)	血小板・出血凝血障害	0	1(0.03)	1(0.02)
白血球・網内系障害	0	3(0.09)	3(0.07)	血小板減少	0	1(0.03)	1(0.02)
白血球増多	0	1(0.03)	1(0.02)	心・血管障害(一般)	1(0.09)	1(0.03)	2(0.05)
白血球減少	0	1(0.03)	1(0.02)	血圧低下	1(0.09)	1(0.03)	2(0.05)
好酸球増多	0	1(0.03)	1(0.02)	視覚障害	0	1(0.03)	1(0.02)
聴覚前庭障害	2(0.18)	2(0.06)	4(0.09)	眼球充血	0	1(0.03)	1(0.02)
耳鳴	2(0.18)	1(0.03)	3(0.07)	自律神経系障害	1(0.09)	0	1(0.02)
耳閉感	0	1(0.03)	1(0.02)	冷汗	1(0.09)	0	1(0.02)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

本態性高血圧症の使用成績調査(1989年1月17日～1995年1月16日)

背景別副作用発現頻度

背景		発現頻度(%)		背景		発現頻度(%)		
性	男	56/1,476	(3.79)	合併症	なし	86/1,090	(7.89)	
	女	140/1,703	(8.22)		あり	110/2,089	(5.27)	
年齢 (歳)	～54	66/737	(8.96)		脳血管障害	19/448	(4.24)	
	55～64	59/925	(6.38)		心血管障害	34/593	(5.73)	
	65～74	49/938	(5.22)		肝疾患	14/257	(5.45)	
	75～	22/579	(3.80)		腎疾患	7/108	(6.48)	
1日投与量 (mg)	～4	55/868	(6.34)		糖尿病	13/372	(3.49)	
	～6	3/56	(5.36)		高脂血症	14/306	(4.58)	
	～8	138/2,216	(6.23)		併用薬	なし	58/705	(8.23)
	9～	0/39	(0.00)			あり	138/2,474	(5.58)
投与日数 (累積)	～30	137/3,179	(4.31)	ACE 阻害剤		36/557	(6.46)	
	～90	30/2,922	(1.03)	β 遮断剤	27/435	(6.21)		
	～180	23/2,366	(0.97)	利尿剤	22/300	(7.33)		
	181～	6/743	(0.81)					

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」及び「(3) その他の副作用」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 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。

10. 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。（「薬物動態」の項参照）〕

11. 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。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。〕

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

コレステロール食負荷による動脈硬化症モデルウサギにおいて、大動脈壁中のコレステロール含量を低下させ大動脈粥状硬化病変面積を有意に減少した³⁵⁾。

(3) 安全性薬理試験

生体位試験での作用はいずれもニルバジピンのカルシウム拮抗作用によるもので、各種動物での血圧下降並びに心拍数増加又は減少、イヌの呼吸速迫、ラットのアドレナリン血圧反応抑制、イヌの空腸自動運動抑制、ラットの小腸炭末輸送及び胃液分泌抑制並びにウサギの子宮自動運動抑制であった。摘出臓器の試験でも、各種作動薬による平滑筋収縮、並びに消化管及び子宮平滑筋の自動運動において、生体位での作用にほぼ対応する抑制作用がみられた³⁶⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁷⁾

動物種 性		単回投与毒性 LD ₅₀ (mg/kg)			
		マウス		ラット	
投与経路		雄	雌	雄	雌
静脈内		9.15	9.15	11.2	9.65
経口		1,310	約 1,300 ^{c)}	> 1,800 ^{b)}	1,560
皮下		> 320 ^{a)}	> 320 ^{a)}	> 1,000 ^{a)}	> 1,000 ^{a)}

1 群雄雌各 5 匹使用、a) 死亡なし b) 1 匹死亡 c) 3 匹死亡

マウス及びラットの死亡例では間代性痙攣、自発運動の抑制及び伏臥位などが共通してみられ、いずれも急激かつ高度の血圧低下による死亡と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験³⁷⁾

ラットにニルバジピン 9.6~96mg/kg を 13 週間経口投与した試験、及び 0.01~0.1% (5~61mg/kg) を飼料に添加して 53 週間経口投与した試験で、薬物投与による死亡例はなく、重篤な中毒所見は認められなかった。イヌに 2~160mg/dog を 13 週間及び 20~80mg/dog を 53 週間経口投与した試験で、血管拡張に伴う血圧低下及び心拍数が軽度増加し、高用量で歯肉の肥大がみられた。

亜急性毒性試験の最大無作用量はラットで 0.96mg/kg、イヌで 18mg/dog と考えられた。

慢性毒性試験の最大無作用量はラットで 5mg/kg、イヌで 5mg/dog と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験³⁸⁾

ラットでの妊娠前及び妊娠初期並びに器官形成期にニルバジピン 9.6~96mg/kg を 1 日 1 回連日経口投与した試験で、母体の体重増加が抑制される最高用量において、死胎仔率の増加及び出生率の低下傾向がみられたが、親の生殖能、妊娠、分娩並びに仔の成長、発達及び次世代動物への影響はなく、催奇形性は認められなかった。また、周産期及び授乳期に 0.96~9.6mg/kg を 1 日 1 回連日経口投与した試験では、最高用量で妊娠期間及び分娩時間がやや延長したが、仔の成長、発達及び次世代動物への影響は全く認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

抗原性³⁹⁾: マウス、モルモットにおける液性抗体産生、モルモットにおける全身性アナフィラキシー、感作肺からのアナフィラキシー性ヒスタミン遊離及び皮膚反応のいずれも陰性であり、即時型及び遅延型のいずれのアレルギーに対する抗原性ももたなかった。

遺伝毒性³⁹⁾: 細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰変異試験並びに哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験のいずれにおいても、遺伝毒性を示さなかった。

がん原性⁴⁰⁾: マウス及びラットにニルバジピン 0.01~0.1%を飼料添加して 22~23 及び 24 ヶ月経口投与したところ、腫瘍性変化の発生頻度が増加することなく、特異な腫瘍の発生もなく、マウス及びラットに対しがん原性を有さないと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ニバジール錠 2mg、ニバジール錠 4mg
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)
有効成分：ニルバジピン
毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ケース等に表示(製造後 4 年)
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

3. 貯法・保存条件

室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

【取扱い上の注意】

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。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

錠 2mg：100 錠(10 錠×10)
錠 4mg：100 錠(10 錠×10)

7. 容器の材質

PTP シート：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミ
ピローフィルム：アルミ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン塩酸塩、
ベニジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、エホニジピン塩酸塩、
フェロジピン、シルニジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、ベラパミル塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1989 年 1 月 17 日(国内開発)

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

「11. 薬価基準収載年月日」の項参照

11. 薬価基準収載年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日
ニバジール錠 2mg	1989年1月17日	20100AMZ00015	1989年4月14日
ニバジール錠 4mg		20100AMZ00016	

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<1992年7月3日>(錠 2mg・4mg)

「脳梗塞後遺症に伴う脳血流障害に基づく精神症候(睡眠障害、自発性低下、情緒障害)の改善」を「効能・効果」に追加

<1999年11月12日>

錠 2mg

- ・「脳梗塞後遺症に伴う脳血流障害に基づく精神症候(睡眠障害、自発性低下、情緒障害)の改善」を「脳梗塞後遺症に伴う脳血流障害に基づく自発性低下の改善」へ「効能・効果」の一部変更
- ・上記の脳梗塞後遺症において、「なお、症状に応じて1回4mgまで増量することができる」を「用法・用量」から削除

錠 4mg

- ・「脳梗塞後遺症に伴う脳血流障害に基づく精神症候(睡眠障害、自発性低下、情緒障害)の改善」を「効能・効果」から削除する一部変更
- ・上記、脳梗塞後遺症の「用法・用量」を削除

<2001年7月25日>(錠 2mg)

- ・「脳梗塞後遺症に伴う脳血流障害に基づく自発性低下の改善」を「効能・効果」から削除
- ・上記、脳梗塞後遺症の「用法・用量」を削除

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：2000年7月25日(平成12年度(その2))

内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：2001年12月20日(平成13年度(その5))

内容：製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

本態性高血圧症：1989年1月17日～1995年1月16日(6年、終了)

脳梗塞後遺症：1992年7月3日～1996年7月2日(4年、終了)^{注)}

注)2001年7月に脳梗塞後遺症についての「効能・効果」「用法・用量」を削除する一部変更承認申請を行い、同月に承認された。

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ニバジール錠 2mg	102968003	2149022F1028	612140495
ニバジール錠 4mg	102969703	2149022F2024	612140496

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内報告書(CLR 880009)
- 2) 中島 光好 他：臨床薬理 15(2) : 329, 1984 [NID-00009]
- 3) 中島 光好：臨床薬理 15(3) : 391, 1984 [NID-00010]
- 4) 梶原 長雄 他：臨床と研究 62(12) : 3971, 1985 [NID-00024]
- 5) 池田 正男 他：臨床と研究 63(6) : 2017, 1986 [NID-00026]
- 6) 池田 正男 他：医学のあゆみ 140(7) : 539, 1987 [NID-00051]
- 7) 金子 好宏 他：Therapeutic Research 5(6) : 1157, 1986 [NID-00049]
- 8) Ohtsuka, M. et al. : Arzneimittel-Forschung. 38(11) : 1605, 1988 [NID-00095]
- 9) Ohtsuka, M. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. 301(1,2) : 228, 1989 [NID-00144]
- 10) 阿久津 光之 他：薬理と治療 14(11) : 6961, 1986 [NID-00034]
- 11) 高島 利一 他：臨床と研究 63(12) : 4125, 1986 [NID-00045]
- 12) 梅田 照久 他：臨床薬理 17(4) : 735, 1986 [NID-00047]
- 13) Terakawa, M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 27(2) : 111, 1987 [NID-00057]
- 14) Terakawa, M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 28(4) : 350, 1988 [NID-00092]
- 15) 荻原 俊男 他：Geriatric Medicine 24(11) : 1439, 1986 [NID-00033]
- 16) 大倉 誉暢 他：臨床医薬 2(11) : 1497, 1986 [NID-00040]
- 17) Terakawa, M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 27(4) : 293, 1987 [NID-00058]
- 18) Niwa, T. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 55(1) : 75, 1987 [NID-00054]
- 19) 社内報告書(CRR 860656)
- 20) 社内報告書(DIR 920009)
- 21) 社内報告書(DIR 980002)
- 22) Tokuma, Y. et al. : Xenobiotica 17(11) : 1341, 1987 [NID-00078]
- 23) 徳間 洋二 他：薬物動態 2(6) : 649, 1987 [NID-00081]
- 24) 金子 勇人 他：薬物動態 12(Suppl.) : S210, 1997 [NID-00483]
- 25) 社内報告書(DIR 080011)
- 26) 楠本 正明：TDM研究 11(2) : 101, 1994 [NID-00321]
- 27) 社内報告書(DIR 980003)
- 28) Bailey, D. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 53(6) : 637, 1993 [R 01517]
- 29) Bailey, D. G. et al. : Lancet 337(8736) : 268, 1991 [R 01518]
- 30) Miniscalco, A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 261(3) : 1195, 1992 [R 01519]
- 31) Edgar, B. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 42(3) : 313, 1992 [R 01520]
- 32) Bailey, D. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 51(2) : 156, 1992 [R 01678]
- 33) Bailey, D. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 54(6) : 589, 1993 [R 01677]
- 34) Iwasaki, K. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 82(2) : 209, 1993 [PRG 01964]
- 35) Koibuchi, Y. et al. : Atherosclerosis 79(2-3) : 147, 1989 [NID-00129]
- 36) 社内報告書(CLR 880008)
- 37) 伊藤 位一 他：基礎と臨床 21(4) : 1723, 1987 [NID-00067]
- 38) 藤井 登志之 他：基礎と臨床 21(4) : 1765, 1987 [NID-00068]
- 39) 小原 要 他：基礎と臨床 21(4) : 1779, 1987 [NID-00069]
- 40) 藤井 登志之 他：基礎と臨床 21(9) : 3968, 1987 [NID-00070]

2. その他の参考文献

該当しない

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【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2～4mgを1日2回経口投与する。

外国における発売等の状況

(2016年6月現在)

国名	販売名	会社名	発売年月	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
オーストリア	Tensan	Arcana Arzneimittel GmbH	1995年1月	徐放 カプセル	8mg 16mg	本態性 高血圧症	<u>1回 8mg～16mg</u> <u>1日 1回</u>
フィンランド	Escor	Orion-yhtymä Oy	1996年1月	徐放 カプセル	8mg	本態性 高血圧症	<u>1回 8mg～16mg</u> <u>1日 1回</u>
ドイツ	Nivadil	Astellas Deutschland GmbH	1992年10月	徐放 カプセル	8mg	本態性 高血圧症	<u>1回 8mg～16mg</u> <u>1日 1回</u>
アイルランド	Nivadil	Astellas Ireland, Co.,Ltd.	1996年9月	徐放 カプセル	8mg 16mg	本態性 高血圧症	<u>1回 8mg～16mg</u> <u>1日 1回</u>
ポルトガル	Nivadil	Menarini	1999年10月	徐放 カプセル	8mg 16mg	本態性 高血圧症	<u>1回 8mg～16mg</u> <u>1日 1回</u>

___部の用法・用量については本邦の承認事項と異なる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、アイルランド SPC とは異なる。

【使用上の注意】「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。)

出典	記載内容
アイルランド SPC (2015年5月)	4.2 Posology and method of administration <u>Children</u> Not recommended. 4.3 Contraindications Safety and efficacy of Nivadil have not been established in children

Nivadil 8mg Capsules

<http://www.medicines.ie/medicine/3202/SPC/Nivadil+8mg+Capsules/>

2017年1月5日アクセス

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

** 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

** 業務提携

株式会社 オーフアンパシフィック
東京都港区芝浦1丁目1番1号