

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

Ca拮抗剤

日本薬局方 ニルバジピン錠

ニルバジピン錠2mg「サワイ」 ニルバジピン錠4mg「サワイ」

NILVADIPINE

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錠中日局ニルバジピン2mg含有 錠4mg：1錠中日局ニルバジピン4mg含有
一般名	和名：ニルバジピン 洋名：Nilvadipine
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年6月18日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2013年12月13日(販売名変更) 発売年月日：2002年7月5日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2017年12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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	19
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	21
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	22
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	22
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	22
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	22
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	22
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	23
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	23
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	23
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	24
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	24
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	2. 有効期間又は使用期限	24
7. 溶出性	9	3. 貯法・保存条件	24
8. 生物学的試験法	11	4. 薬剤取扱い上の注意点	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	5. 承認条件等	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	6. 包装	24
11. 力価	11	7. 容器の材質	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	8. 同一成分・同効薬	25
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11	9. 国際誕生年月日	25
14. その他	12	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
V. 治療に関する項目	13	11. 薬価基準収載年月日	25
1. 効能又は効果	13	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	25
2. 用法及び用量	13	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
3. 臨床成績	13	14. 再審査期間	25
VI. 薬効薬理に関する項目	14	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	16. 各種コード	26
2. 薬理作用	14	17. 保険給付上の注意	26
VII. 薬物動態に関する項目	15	XI. 文献	27
1. 血中濃度の推移・測定法	15	1. 引用文献	27
2. 薬物速度論的パラメータ	17	2. その他の参考文献	27
3. 吸収	17	XII. 参考資料	28
4. 分布	17	1. 主な外国での発売状況	28
5. 代謝	18	2. 海外における臨床支援情報	28
6. 排泄	18	XIII. 備考	28
7. トランスポーターに関する情報	18	その他の関連資料	28
8. 透析等による除去率	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニルバジピン錠 2mg/錠 4mg「サワイ」は、日局ニルバジピンを含有するCa拮抗剤である。ニルバジピンは、ニトロフェニルジヒドロピリジンジカルボン酸誘導体で、シアノ基を有するCa拮抗薬である。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	ニルジラート錠 2/錠 4 (旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	平成11年 4月 8日 医薬発第481号
承認	2002年 3月
上市	2002年 7月

2012年 4月にメディサ新薬株式会社から沢井製薬株式会社に製造販売承認が承継された。

2013年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年 9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『ニルバジピン錠 2mg「サワイ」』及び『ニルバジピン錠 4mg「サワイ」』に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1)ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬で、膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。¹⁾
- 2)非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。¹⁾
- 3)重大な副作用として、肝機能障害が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ニルバジピン錠 2mg「サワイ」

ニルバジピン錠 4mg「サワイ」

2) 洋名

NILVADIPINE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ニルバジピン(JAN)

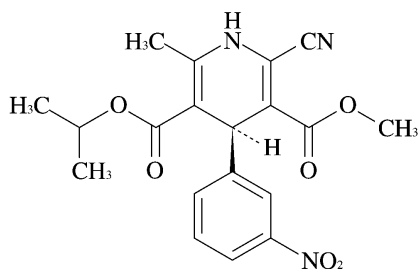
2) 洋名(命名法)

Nilvadipine(JAN、INN)

3) ステム

-dipine : nifedipine系のcalcium ion channel blocker末梢血管拡張剤

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

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

黄色の結晶性粉末である。

臭いはない。²⁾

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³⁾：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

乾燥減量：0.1%以下(1g、105℃、2時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：167～171℃

5) 酸塩基解離定数

解離基を持たない。³⁾

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

アセトニトリル溶液(1→20)は旋光性を示さない。

比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (241nm)：約720[本品のエタノール(99.5)溶液(1→100000)]¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光：約30,000lx・3週間保存したとき、ほとんど分解を認めなかった。³⁾

室温36ヵ月間、40℃12ヵ月間、50℃2ヵ月間、30℃75%RH3ヵ月間、500lx3ヵ月間でほとんど変化は認められず、室温で長期間安定と考えられる。³⁾

3. 有効成分の確認試験法

日局「ニルバジピン」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法







4. 有効成分の定量法
日局「ニルバジピン」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
ニルバジピン錠 2mg「サワイ」	フィルムコーティング錠	 6.1	 約89	 3.2	帯褐黄色
ニルバジピン錠 4mg「サワイ」	フィルムコーティング錠	 8.1	 約177	 3.7	帯褐黄色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局ニルバジピン錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ニルバジピン錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(水、30分：85%以上)

3) 識別コード

- ニルバジピン錠 2mg「サワイ」：SW 537
- ニルバジピン錠 4mg「サワイ」：SW 535

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- ニルバジピン錠 2mg「サワイ」：1錠中に日局ニルバジピン 2mgを含有する。
- ニルバジピン錠 4mg「サワイ」：1錠中に日局ニルバジピン 4mgを含有する。

2) 添加物

●ニルバジピン錠 2mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、マクロゴール6000を含有する。

●ニルバジピン錠 4mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、マクロゴール6000を含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意
該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性.....

●ニルバジピン錠 2mg「サワイ」⁴⁾

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

ニルバジピン錠 2mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	帯褐黄色のフィルムコーティング錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.6	100.2

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

ニルバジピン錠 2mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン袋+アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	帯褐黄色のフィルムコーティング錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.6	99.6

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

ニルバジピン錠 2mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、いずれの保存条件下でも性状変化が観察された。また、湿度の条件下で溶出率低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度(40℃)			湿度(25℃75%RH)			光 (総照射量 60万lx・hr)
		1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	
性状	帯褐黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	黄色みが増す	黄色みが増す	黄色みが増す	黄色みが増す	黄色みが増す
硬度(kg)	7.0	6.6	7.0	8.0	3.9	4.8	5.7	5.2
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	溶出率低下	問題なし
定量試験※	100.0	101.6	99.8	101.9	104.0	103.4	101.9	102.0

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

●ニルバジピン錠 4mg「サワイ」⁵⁾

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

ニルバジピン錠 4mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	帯褐黄色のフィルムコーティング錠であった	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.9	100.4

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

ニルバジピン錠 4mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で性状変化及び溶出率低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度(40℃)			湿度(25℃75%RH)			光 (総照射量 60万lx·hr)
		1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	
性状	帯褐黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	黄色みが増す	黄色みが増す	黄色みが増す	変化なし
硬度(kg)	7.1	6.6	7.0	6.9	4.7	4.8	5.9	5.4
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	溶出率低下	問題なし
定量試験※	100.0	99.8	99.6	99.2	100.8	100.0	100.9	100.0

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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(物理化学的变化).....

該当資料なし

7. 溶出性

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

＜溶出挙動における同等性及び溶出性＞

●ニルバジピン錠2mg「サワイ」⁶⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、3.0、6.8、水)、100rpm(pH1.2)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

＜50rpm：pH1.2＞

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

＜50rpm：pH3.0＞

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

＜50rpm：pH6.8＞

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

＜50rpm：水＞

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

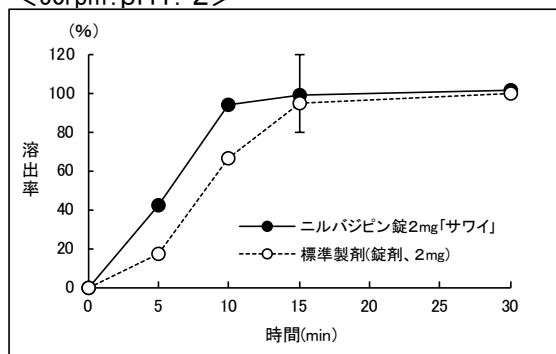
＜100rpm：pH1.2＞

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

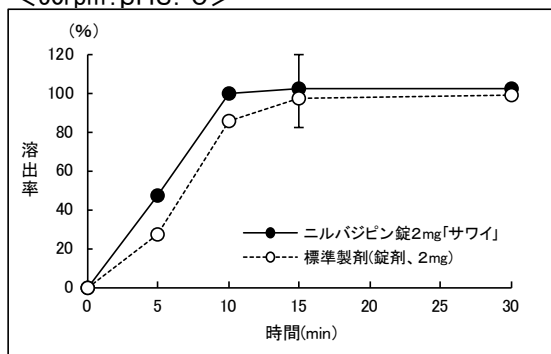
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

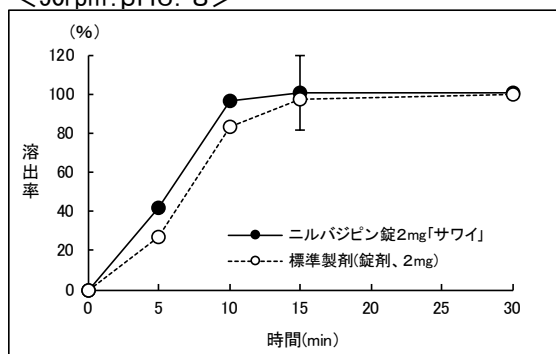
＜50rpm：pH1.2＞



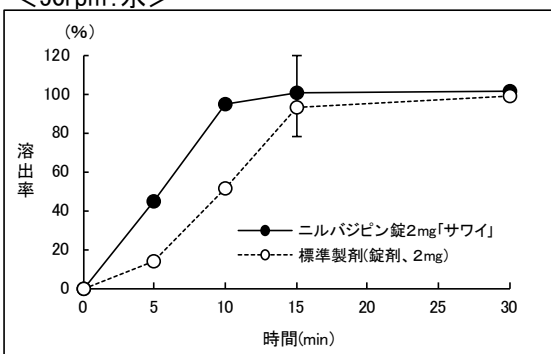
＜50rpm：pH3.0＞



＜50rpm：pH6.8＞

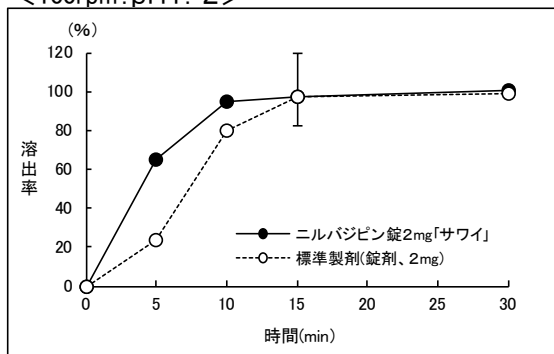


＜50rpm：水＞



IV. 製剤に関する項目

<100rpm: pH1. 2>



(I : 判定基準の適合範囲)

●ニルバジピン錠4mg「サワイ」⁷⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1. 2、3. 0、6. 8、水)、100rpm (pH1. 2)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

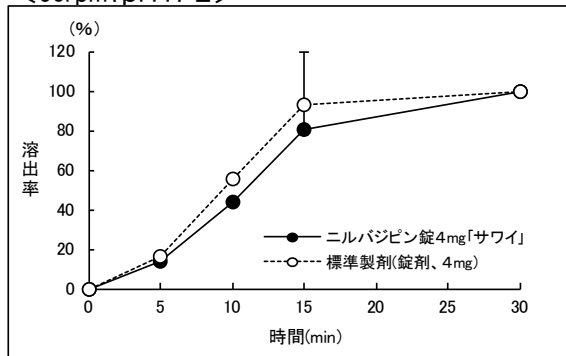
<100rpm : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

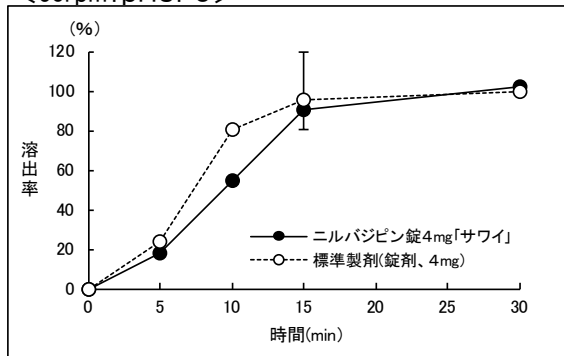
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

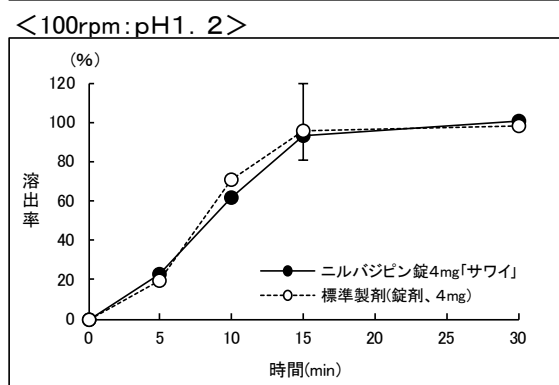
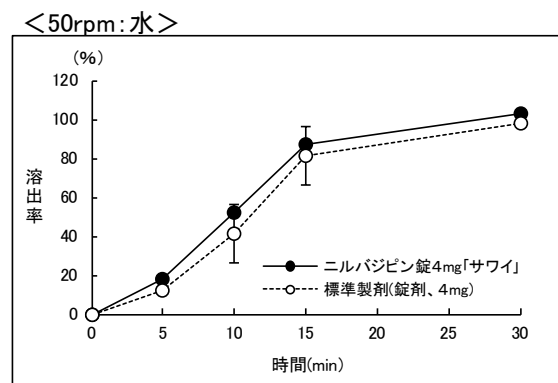
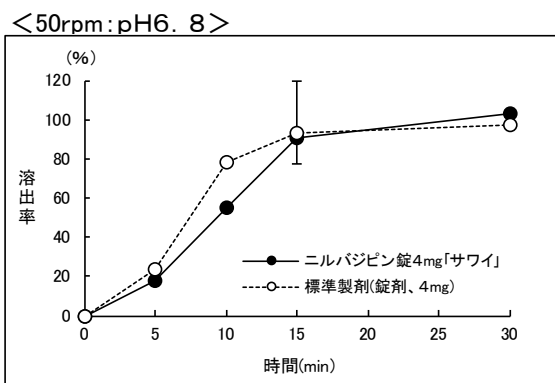
(溶出曲線)

<50rpm: pH1. 2>



<50rpm: pH3. 0>





(I : 判定基準の適合範囲)

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」の確認試験に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ニルバジピン錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

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

IV. 製剤に関する項目

14. その他.....
 該当資料なし

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
該当資料なし

 - 3) 臨床薬理試験
該当資料なし

 - 4) 探索的試験
該当資料なし

 - 5) 検証的試験
 - (1) 無作為化並行用量反応試験
該当資料なし

 - (2) 比較試験
該当資料なし

 - (3) 安全性試験
該当資料なし

 - (4) 患者・病態別試験
該当資料なし

 - 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)
該当資料なし

 - (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……………

ジヒドロピリジン誘導体：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩等

2. 薬理作用……………

ニルバジピンの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬で、膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。¹⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

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

ニルバジピン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●ニルバジピン錠2mg「サワイ」⁸⁾

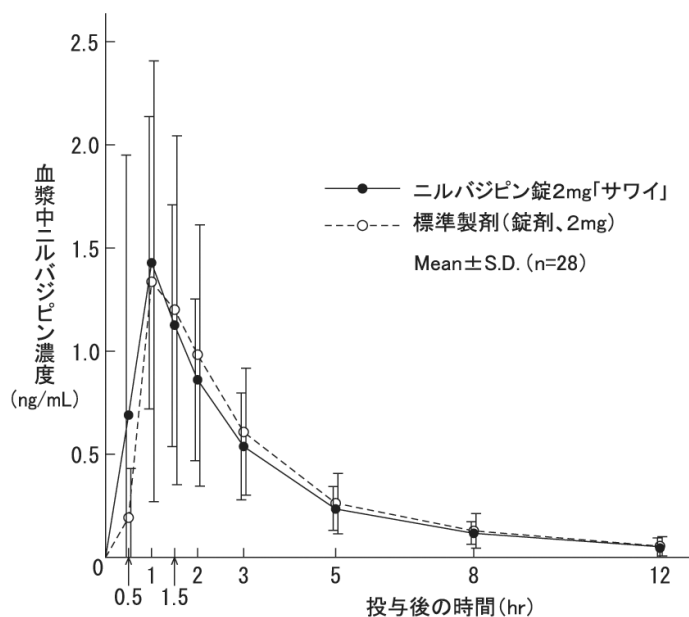
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号
採血時点	0、0.5、1、1.5、2、3、5、8、12hr
休薬期間	7日間
測定方法	ガスクロマトグラフ質量分析法

ニルバジピン錠2mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ニルバジピンとして2mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ニルバジピン濃度を測定した。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、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)
ニルバジピン錠2mg「サワイ」	1.61±1.15	1.1±0.3	4.18±2.11
標準製剤(錠剤、2mg)	1.51±0.98	1.4±0.5	4.23±2.47

(Mean±S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目

●ニルバジピン錠4mg「サワイ」⁹⁾

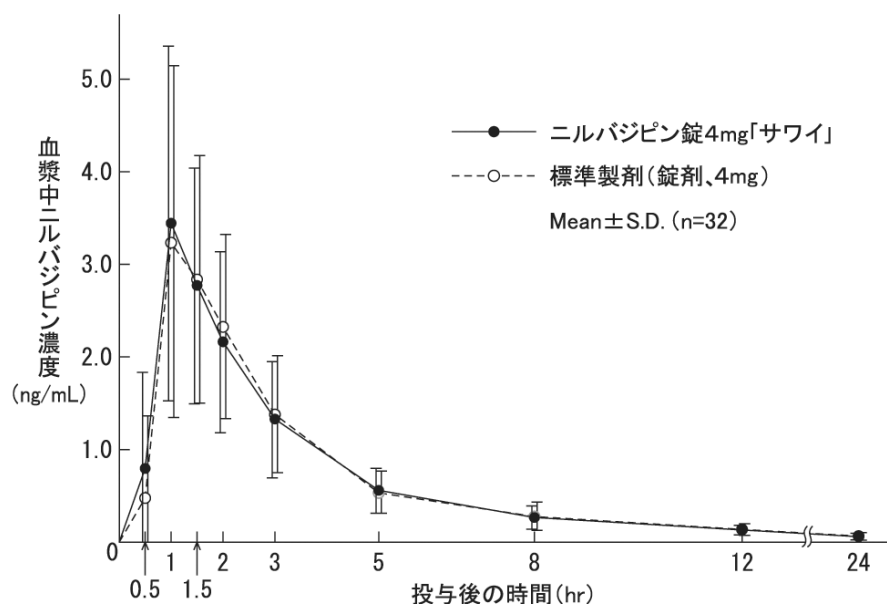
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号
採血時点	0、0.5、1、1.5、2、3、5、8、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	ガスクロマトグラフ質量分析法

ニルバジピン錠4mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ニルバジピンとして4mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ニルバジピン濃度を測定した。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、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
ニルバジピン錠4mg「サワイ」	3.67±1.77	1.1±0.3	10.86±4.51
標準製剤(錠剤、4mg)	3.64±1.86	1.2±0.4	10.86±4.52

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 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

該当資料なし

4) 消失速度定数

- ニルバジピン錠 2 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (ニルバジピンとして 2 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数⁸⁾

$0.224 \pm 0.077 \text{hr}^{-1}$

- ニルバジピン錠 4 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (ニルバジピンとして 4 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数⁹⁾

$0.108 \pm 0.059 \text{hr}^{-1}$

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

98%¹⁾

3. 吸収

吸収部位：消化管

4. 分布

1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

3) 乳汁への移行性

<参考>動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。

VII. 薬物動態に関する項目

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

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝される。

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

主として肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

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

該当資料なし

5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

1) 排泄部位及び経路

投与後32時間までの尿中に代謝物が投与量の65.3%排泄され、そのうち3位カルボキシピリジン体は投与量の58%で未変化体としては検出されない。¹⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

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

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

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ことがある。〕
- 2) 高齢者(「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。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

8. 副作用

1) 副作用の概要

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。

2) 重大な副作用と初期症状

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。

3) その他の副作用

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
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

	頻度不明
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。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ニルバジピン製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は2.91%(110/3,780)であり、主な副作用は血清ALT(GPT)上昇0.40%、血清AST(GOT)上昇0.37%、血圧低下0.24%、のぼせ(感)0.21%、ほてり0.21%等であった。¹⁰⁾

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

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用	
2) その他の副作用	
	頻度不明
過 敏 症 ^{注2)}	発疹、そう痒感、光線過敏症

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。

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。〕

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

ニルバジピンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

該当資料なし

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

LD₅₀ (mg/kg)²⁾

動物種	性	経口	皮下	静脈内
マウス	♂	1,300	320以上	7.5
ラット	♀	1,000	560	5.6

2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

イヌへの最大無影響量(経口)18mg/whole body/日(13週)：特記すべき異常所見なし。²⁾

2) 慢性毒性試験

イヌへの最大無影響量(経口)5mg/whole body/日(53週)：特記すべき異常所見なし。²⁾

3) 生殖発生毒性試験

VIII. -10. 参照

4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	毒薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

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)

くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

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

●ニルバジピン錠 2mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：500錠

●ニルバジピン錠 4mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

7. 容器の材質……………
- PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔
 [ピロー]アルミラミネートフィルム
 バラ：ポリエチレン袋、アルミ袋
8. 同一成分・同効薬……………
- 同一成分：ニバジール錠 2 mg/錠 4 mg
 同効薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩等
9. 国際誕生年月日……………
- 該当しない
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………
- ニルバジピン錠 2 mg「サワイ」
 製造販売承認年月日：2013年 6 月 18 日 (販売名変更)、承認番号：22500AMX00947000
 ニルジラート錠 2 (旧販売名)
 製造販売承認年月日：2002年 3 月 14 日、承認番号：21400AMZ00349000
- ニルバジピン錠 4 mg「サワイ」
 製造販売承認年月日：2002年 6 月 18 日 (販売名変更)、承認番号：22500AMX00948000
 ニルジラート錠 4 (旧販売名)
 製造販売承認年月日：2002年 3 月 14 日、承認番号：21400AMZ00350000
11. 薬価基準収載年月日……………
- ニルバジピン錠 2 mg「サワイ」：2013年12月13日 (販売名変更)
 ニルジラート錠 2 (旧販売名)：2002年 7 月 5 日 経過措置期限終了：2014年 9 月 30 日
- ニルバジピン錠 4 mg「サワイ」：2013年12月13日 (販売名変更)
 ニルジラート錠 4 (旧販売名)：2002年 7 月 5 日 経過措置期限終了：2014年 9 月 30 日
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……………
- 該当しない
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………
- 該当しない
14. 再審査期間……………
- 該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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。

16. 各種コード

品名	HOT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
ニルバジピン錠 2mg 「サワイ」	114692901	2149022F1087	621469201
ニルバジピン錠 4mg 「サワイ」	114694301	2149022F2105	621469401

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編，第十七改正 日本薬局方解説書，廣川書店，2016，C-3793 -C-3797.
 - 2) 薬事研究会編，規制医薬品事典，第5版，じほう，1992，p. 358-359.
 - 3) 日本公定書協会編，医療用医薬品 品質情報集，No. 5，薬事日報社，2000，p. 94.
 - 4)～5) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 6)～7) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 8)～9) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 10) 厚生省医薬安全局，平成9年度 新医薬品等の副作用のまとめ，1999，p. 33-34.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

