

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 2008 に準拠して作成

高血圧・狭心症治療剤

ハイパジール^{コーワ}錠3
ハイパジール^{コーワ}錠6

HYPADIL Kowa Tab.3・Tab.6
(ニプラジロール製剤)

剤形	ハイパジール ^{コーワ} 錠3：錠剤（フィルムコーティング錠） ハイパジール ^{コーワ} 錠6：錠剤（割線を有する素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ハイパジール ^{コーワ} 錠3：1錠中 ニプラジロール 3mg ハイパジール ^{コーワ} 錠6：1錠中 ニプラジロール 6mg
一般名	和名：ニプラジロール（JAN） 洋名：Nipradilol（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ハイパジール ^{コーワ} 錠3 製造販売承認年月日：2001年2月15日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2001年7月6日（販売名変更による） 発売年月日：1988年11月22日 ハイパジール ^{コーワ} 錠6 製造販売承認年月日：1990年2月20日 薬価基準収載年月日：1990年6月1日 発売年月日：1990年9月28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式会社 販売提携：興和創薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：
問い合わせ窓口	興和株式会社 くすり相談センター 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） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/

本IFは2019年4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 ー日本病院薬剤師会ー

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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	化合物群	23
1. 開発の経緯	1	2. 薬理作用	23
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	39
II. 名称に関する項目	3	1. 血中濃度の推移・測定法	39
1. 販売名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	42
2. 一般名	3	3. 吸収	43
3. 構造式又は示性式	3	4. 分布	43
4. 分子式及び分子量	3	5. 代謝	43
5. 化学名（命名法）	3	6. 排泄	45
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	7. 透析等による除去率	46
7. CAS登録番号	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	47
III. 有効成分に関する項目	4	1. 警告内容とその理由	47
1. 物理化学的性質	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	47
3. 有効成分の確認試験法	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	47
4. 有効成分の定量法	5	5. 慎重投与内容とその理由	48
IV. 製剤に関する項目	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	48
1. 剤形	6	7. 相互作用	49
2. 製剤の組成	6	8. 副作用	50
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	9. 高齢者への投与	56
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	56
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	11. 小児等への投与	56
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
7. 溶出性	8	13. 過量投与	56
8. 生物学的試験法	8	14. 適用上の注意	57
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	15. その他の注意	57
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	16. その他	57
11. 力価	8	IX. 非臨床試験に関する項目	58
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	1. 薬理試験	58
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	2. 毒性試験	60
14. その他	8	X. 管理的事項に関する項目	67
V. 治療に関する項目	9	1. 規制区分	67
1. 効能又は効果	9	2. 有効期間又は使用期限	67
2. 用法及び用量	9	3. 貯法・保存条件	67
3. 臨床成績	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	67
VI. 薬効薬理に関する項目	23		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は			

5. 承認条件等	67
6. 包装	67
7. 容器の材質	67
8. 同一成分・同効薬	67
9. 国際誕生年月日	67
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	68
11. 薬価基準収載年月日	68
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	68
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	68
14. 再審査期間	68
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	68
16. 各種コード	68
17. 保険給付上の注意	68
XI. 文献	69
1. 引用文献	69
2. その他の参考文献	70
XII. 参考資料	71
1. 主な外国での発売状況	71
2. 海外における臨床支援情報	71
XIII. 備考	72
その他の関連資料	72

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

β遮断作用に加えて血管拡張作用を併せ持つ化合物は、高血圧症及び狭心症に対して高い有用性を持つとの予測に基づき、多数の化合物の中から構造中にニトロキシ基を有するニプラジロールが非臨床試験の結果より選抜された。ニプラジロールはβ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することが確認された。さらに、本態性高血圧症及び狭心症に対する二重盲検試験等により臨床的有用性が示され、1988年にハイパジール_{ユー}錠^{*}が、1990年にハイパジール_{ユー}錠6がそれぞれ承認された。また、1998年に再審査結果が通知され、現在に至っている。

*2000年9月19日付医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」に基づき、2001年2月に販売名を「ハイパジール_{ユー}錠3」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ハイパジール_{ユー}錠（ニプラジロール）は、血管拡張作用を有するβ受容体遮断薬である。

β受容体遮断作用

・イソプレナリンによる右心房の拍動数増加及び左心房の心収縮力増加 (*in vitro*)、頻脈（イヌ）に対してβ受容体遮断作用を示し、また、レニン分泌を抑制した（イヌ）。

(23頁参照)

血管拡張作用

・冠動脈、腸間膜動脈、腸間膜静脈に対して用量依存的な弛緩作用を示し、ニトログリセリン同様、特に太い冠動脈を弛緩させた (*in vitro*)。また、冠血管拡張作用は、ニプラジロールのニトロキシ基の作用によることが示された (*in vitro*)。

(26頁参照)

(2) ハイパジール_{ユー}錠（ニプラジロール）は、降圧作用と抗狭心症作用〔効能・効果：本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症〕を有する。

降圧作用

・自然発症高血圧症ラットにおいて持続的な降圧作用、静脈伸展性の改善が認められた。

(27頁参照)

・本態性高血圧患者（軽症～中等症）における血圧下降は、単独投与群565例中326例（57.7%）に認められた。（承認時集計）

(9頁参照)

・本態性高血圧症患者（軽症～中等症）において、血圧の日内変動への影響を及ぼさず、また、末梢血管抵抗の上昇を伴わない血圧下降を示した。

(30頁参照)

抗狭心症作用

・狭心症モデル（イヌ）においてニトログリセリン類似の太い冠動脈に対する拡張作用が示された。

(35頁参照)

・狭心症患者244例における改善は175例中114例（65.1%）〔労作性狭心症141例中95例（67.4%）、労作兼安静狭心症32例中19例（59.4%）〕に認められた。（承認時集計）

(10頁参照)

・狭心症患者の狭心発作回数及び硝酸薬使用量の有意な低下、運動耐容能の改善が認められた。

(37頁参照)

- (3) 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、 γ GTP、LAP、AL-P 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)
重大な副作用として、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。 (50 頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハイパジール_{コーワ錠} 3ハイパジール_{コーワ錠} 6

(2) 洋名

HYPADIL_{Kowa} Tab.3HYPADIL_{Kowa} Tab.6

(3) 名称の由来

Hypertension (高血圧) dilatation (拡張)高血圧症に対して、血管拡張作用を併せもつβ遮断薬という意味で、上記の部分から HYPADIL と名称をつけた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ニブラジロール (JAN)

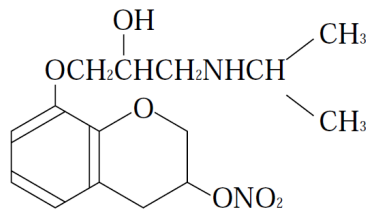
(2) 洋名 (命名法)

Nipradilol (JAN、INN)

(3) ステム

血管拡張薬: -dilol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₅H₂₂N₂O₆

分子量: 326.34

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: K-351

7. CAS 登録番号

81486-22-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。光によって着色する。

(2) 溶解性

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。

溶媒名	本品 1g を溶解する溶媒の量 (mL)	日本薬局方による表現
酢酸 (100)	2.2	溶けやすい
クロロホルム	16	やや溶けやすい
メタノール	40	やや溶けにくい
アセトン	59	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	110	溶けにくい
酢酸エチル	120	溶けにくい
水	1,700	極めて溶けにくい
ヘキサン	12,000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

ニプラジロールを 40℃、75%RH 及び 93%RH に保った容器中 6 ヶ月間保存したが、いずれも重量変化を示さず、吸湿性はなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 127℃

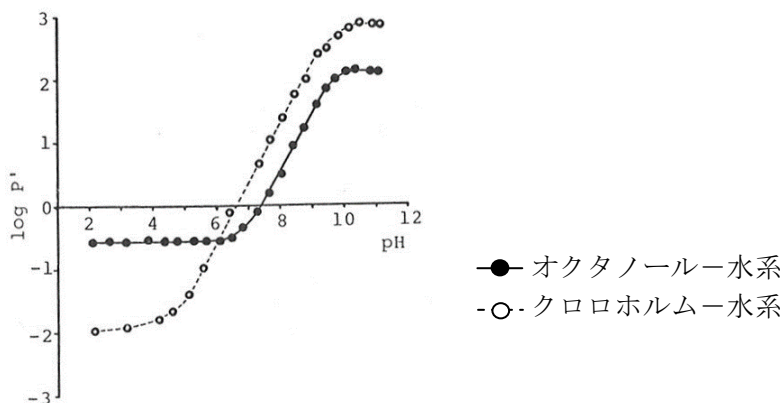
ニプラジロールの融け始めから融け終わりまでの温度幅が 110℃～128℃と広く、明瞭な融点を示さなかった。

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 9.58 (pH 滴定法)

(6) 分配係数¹⁾

オクタノールー水系及びクロロホルムー水系（水相：Britton-Robinson 緩衝液）におけるニプラジロールの分配係数を下図に示す。



(7) その他の主な示性値

旋光性：0.2mol/L 塩酸試液溶液（1→20）は旋光性を示さない。

吸光度： $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ ：59～60

2. 有効成分の各種条件下における安定性

項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	39 ヶ月	遮光 気密容器	変化なし（規格範囲内）
苛酷試験	50℃	6 ヶ月	遮光 気密容器	変化なし（規格範囲内）
	40℃ 75%RH	6 ヶ月	遮光 開放容器	変化なし（規格範囲内）
	40℃ 93%RH	6 ヶ月	遮光 開放容器	変化なし（規格範囲内）
	室内散光	12 ヶ月	気密容器	外観（色）の経時的変化
	直射日光	10 時間	開放容器	外観及び溶状（色）の経時的変化、吸光度の経時的増加、TLCのスポット増加、含量の経時的減少

測定項目：性状、UV、IR、吸光度、溶状、TLC、乾燥減量、異性体比、含量

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外吸収スペクトル
- (2) 赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）



4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形



(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	ハイパジール _{ユー} 錠 3	ハイパジール _{ユー} 錠 6
成分・含量	1錠中 ニプラジロール 3mg	1錠中 ニプラジロール 6mg
色調・剤形	白色 フィルムコーティング錠	白色 割線を有する素錠
外形	 直径約 6mm、厚さ約 2.4mm 重量約 0.078g	 直径 7mm、厚さ約 2.3mm 重量約 0.12g

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

ハイパジール_{ユー}錠 3 :  530ハイパジール_{ユー}錠 6 :  531

(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

ハイパジール_{ユー}錠 3 : 1錠中ニプラジロール 3mg を含有する。ハイパジール_{ユー}錠 6 : 1錠中ニプラジロール 6mg を含有する。

(2) 添加物

ハイパジール _{ユー} 錠 3	ハイパジール _{ユー} 錠 6
セルロース、ステアリン酸 Mg	
トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ	乳糖、カルメロース Ca、ポリビニルアルコール（部分けん化物）

(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

4. 製剤の各種条件下における安定性

ハイパジール_{ユー}錠 3

保存条件		保存期間	保存形態	試験結果
長期安定性	室温	3年	瓶	変化なし (規格範囲内)
長期保存試験	25°C 60%RH	3年	瓶	変化なし (規格範囲内)
加速試験	40°C 75%RH	6ヵ月	PTP包装 +アルミ袋	変化なし (規格範囲内)
苛酷試験	白色蛍光灯 1,000lx	75日 (180万 lx・hr)	ガラス製シャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆った)	変化なし (規格範囲内)
	室内散光	180万 lx・hr に 達するまで		変化なし (規格範囲内)
	近紫外線 蛍光灯	120時間		変化なし (規格範囲内)

試験項目：性状、確認試験^{*1*}2、含量均一性^{*1*}3、崩壊試験^{*2}、溶出試験、含量（参考として乾燥減量^{*1}）

*1 加速試験で実施 *2 苛酷試験で実施 *3 長期安定性・長期保存試験で実施

ハイパジール_{ユー}錠 6

保存条件		保存期間	保存形態	試験結果
長期安定性	室温	3年	瓶	変化なし (規格範囲内)
加速試験	40°C 75%RH	6ヵ月	PTP包装 +アルミ袋	変化なし (規格範囲内)
苛酷試験	25°C 60%RH 白色蛍光灯	120万 lx・hr	PTP包装	80万 lx・hr まで変化なし、 120万 lx・hr でわずかに黄変
	25°C 60%RH D65光源	120万 lx・hr		80万 lx・hr まで変化なし、 120万 lx・hr でわずかに黄変

試験項目：性状、確認試験、質量偏差試験、溶出試験、含量（参考として乾燥減量^{*1*}2）

*1 加速試験で実施 *2 苛酷試験で実施

本剤の貯法は室温保存（ハイパジール_{ユー}錠 3）、遮光室温保存（ハイパジール_{ユー}錠 6）、使用期限は3年である。（「X.管理的事項に関する項目」参照）

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、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたニプラジロール錠の溶出規格に適合する。

(方法) 日本薬局方一般試験法 溶出試験法 (パドル法)

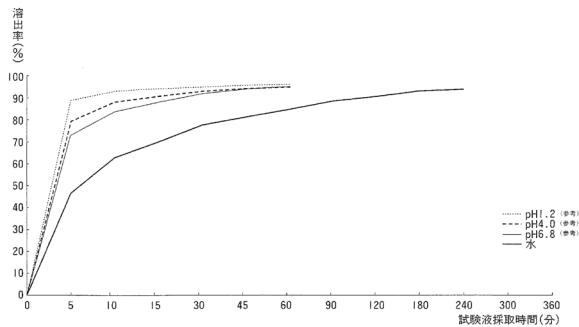
条件 回転数：50rpm

試験液：水

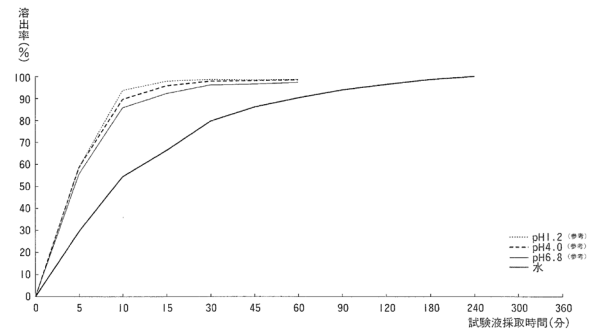
(結果)

表示量	規定時間	溶出率
3mg	90分	70%以上
6mg	60分	70%以上

ニプラジロール錠 3mg の溶出曲線



ニプラジロール錠 6mg の溶出曲線



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

- (1) ジフェニルアミン試液による呈色反応
- (2) 紫外吸収スペクトル

10. 製剤中の有効成分の定量法

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

有効成分ニプラジロールの類縁物質

HIPB : 8-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy-2H-1-benzopyran

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症

2. 用法及び用量

通常成人にはニプラジロールとして、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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

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^{2) 3) 4) 5) 6) 7) 8)}

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。

<参考>本態性高血圧症に関する臨床試験成績（承認時集計）^{2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11)}

[対象] 主に軽症～中等症の本態性高血圧症患者 1,117例

[方法] ハイパジール_{ユー}錠をニプラジロールとして3mg/日、朝・夕2回経口投与から開始し、降圧効果が不十分で患者の忍容性が良好な場合は27mg/日まで増量した。投与期間は最大3年3ヵ月とし、投与量別の降圧効果を検討した。サイアザイド系利尿剤併用投与群では、ハイパジール_{ユー}錠投与期間はサイアザイド系利尿剤の種類と用量を変えないこととした。

有効性（効果）は1日投与量18mg（承認用量）までの症例879例について「降圧薬の臨床評価に関するガイドライン」の評価方法に従い、投与前及び治療期の最終時点における2点の血圧の差の平均値より7段階（著明下降、下降、やや下降、不変、やや上昇、上昇、著明上昇）で判定し集計した。

評価方法

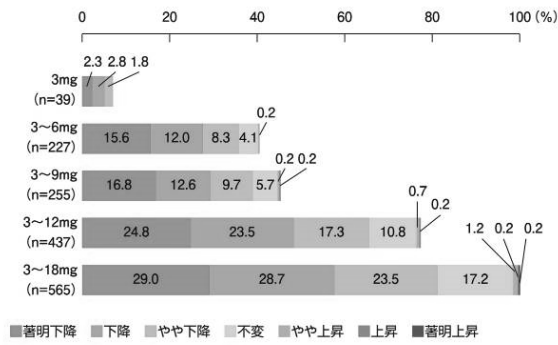
	著明下降	下降	やや下降	不変	やや上昇	上昇	著明上昇
平均血圧 (mmHg)	20以上下降あるいは 13～19下降 かつ149/89以下	13～19下降あるいは 7～12下降 かつ149/89以下	7～12 下降	±6	7～12 上昇	13～19 上昇	20以上 上昇

また、安全性（副作用）は全1,117例について検討した。

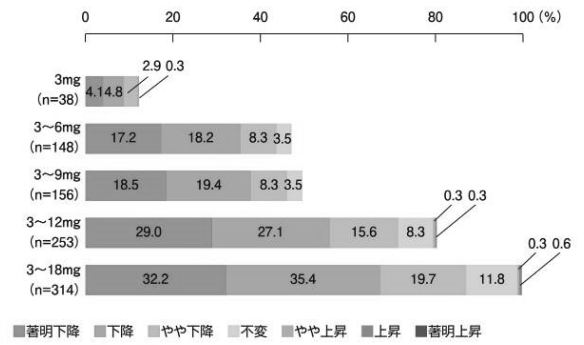
[結果] 効果判定時の投与量別の評価を順次加算（累積）した結果、累積18mg/日までの下降率（下降以上）はハイパジール_{ユー}錠単独投与群では57.7% (326/565例)、サイアザイド剤併用投与群では67.6% (212/314例)であり、単独及び併用投与ともに1日量18mgまでの投与量で効果が認められた。

副作用は、安全性解析症例1,117例中、145例（13.0%）229件に認められた。主な副作用は徐脈、脱力倦怠感、頭重、悪心・嘔吐等であった。

単独投与時の血圧下降効果（累積）



併用投与時の血圧下降効果（累積）



注) その他薬剤併用20例を含む

注) 本剤の用法・用量は「通常成人にはニプラジロールとして、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。」である。（「V.2.用法及び用量」の項参照）

- 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) 石井 當男他：Prog. Med., 6. 1611 (1986)
- 10) 柳沼 健之他：Ther. Res., 4. 1321 (1986)
- 11) 上田 英雄他：薬理と治療, 13. 5139 (1985)

2. 狭心症^{12) 13)}

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例/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、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。

<参考> 狭心症に関する臨床試験成績（承認時集計）^{12) 13) 14) 15) 16)}

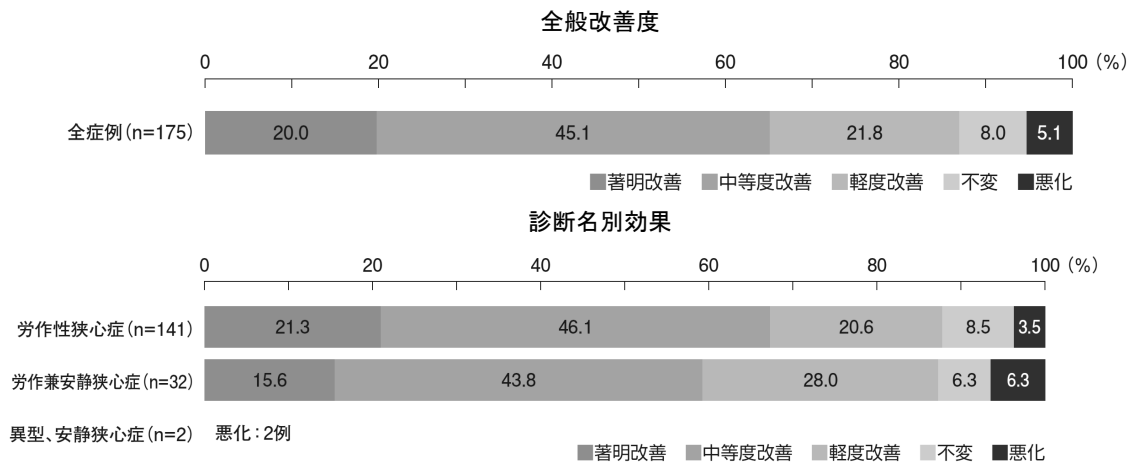
[対象] 狭心症患者 244 例

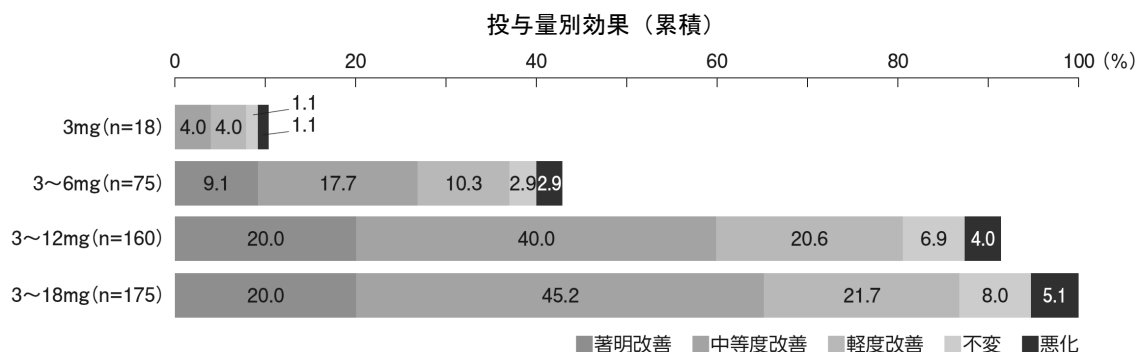
[方法] ハイパジール[®]錠をニプラジロールとして3~18mg/日、1日2回経口投与、投与期間は最大2年9ヵ月とした。

狭心症に対する改善効果について、自覚症状、他覚所見及び心電図等を勘案し、5段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）で評価した。また、診断名別、投与量別の改善効果についても検討した。

[結果] 改善率（中等度改善以上）は、65.1%（114/175例）であり、診断別に分けると労作性狭心症で67.4%（95/141例）、労作兼安静狭心症で59.4%（19/32例）であった。

副作用は244例中25例（10.2%）36件に認められた。主な副作用は徐脈6件、浮腫3件、めまい3件、脱力倦怠感2件等であった。





注) 本剤の用法・用量は「通常成人にはニプラジロールとして、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。」である。(「V.2.用法及び用量」の項参照)

- 12) 上田 英雄他：臨床と研究, 63. 4109 (1986) 15) 上田 英雄他：診断と治療, 74. 392 (1986)
 13) 上田 英雄他：Ther. Res., 4. 763 (1986) 16) 山田 和生他：Ther. Res., 5. 119 (1986)
 14) 加藤 和三他：Ther. Res., 5. 415 (1986)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

第I相臨床試験（単回投与）¹⁷⁾

試験の目的	健康成人男子に対する単回投与による安全性及び薬物動態の検討	
試験デザイン	オープン試験	
対象	健康成人男子6例	
主な登録基準	理学的検査、臨床検査において異常を認めなかった者	
試験方法	ハイパジール _{コーラ錠} 3をニプラジロールとして1mg（試作錠）、3mg、6mg、9mg、12mg、18mg、24mgを1週間以上の休薬期間において単回投与した。	
主要評価項目	安全性（自覚症状、心理検査、理学検査、臨床検査）及び薬物動態（血漿中及び尿中ニプラジロール）	
結果	安全性	投与後、収縮期血圧は下降したが、拡張期血圧は変化がなかった。脈拍は3mg以上で有意に減少したが用量依存性はなかった。心電図はR-R間隔を除いて変化はなかった。前試験を通じて自覚症状及び他覚所見から試験を中止せざるを得ないような症状はみられず、臨床検査項目に有意な変動はみられなかった。
	薬物動態	「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度：単回経口投与」の項参照 「VII.6. (2) 排泄率」、「VII.6. (3) 排泄速度」の項参照

注) 本剤の用法・用量は「通常成人にはニプラジロールとして、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。」である。(「V.2.用法及び用量」の項参照)

17) 筒井 末春：薬理と治療, 13. 6645 (1985)

第I相臨床試験（反復投与）¹⁸⁾

試験の目的	健康成人男子に対する単回投与による安全性及び薬物動態の検討
試験デザイン	オープン試験
対象	健康成人男子5例
試験方法	ハイパジール _{コーラ錠} 3をニプラジロールとして1回6mg、1日2回連続7日間（7日目は朝1回のみ）反復経口投与した。
主要評価項目	安全性（自覚症状、バイタルサイン、ECG、心機能、肺機能、心胸比、心理検査-CMI：Cornell Medical Index並びに血液・尿検査）及び薬物動態（血漿中ニプラジロール及び尿中ニプラジロール）

結果	安全性	いずれの臨床所見にも異常は認められず、安全性と忍容性の良好なことが示された。
	薬物動態	「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度：反復経口投与」の項参照 「VII.6. (3) 排泄速度」の項参照

18) 加藤 和三他：薬理と治療, 13. 6659 (1985)

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

本態性高血圧症に対するオープン試験①⁷⁾

試験の目的	本態性高血圧症に対する降圧効果、副作用、有用性及び至適用量の検討
試験デザイン	多施設オープン試験
対象	本態性高血圧症患者 390 例（単独療法 228 例、併用療法 162 例）
主な登録基準	年齢 30 歳以上 70 歳未満、WHO 分類 I 期、II 期及び重篤な臓器障害を伴わない III 期の軽症から中等症の本態性高血圧症患者 プラセボのみを服用（単独療法）又はサイアザイド系利尿薬のみを服用（併用療法）した 4 週間後の 2 時点の血圧が安定し、その平均が収縮期血圧 160mmHg 以上かつ拡張期血圧 95mmHg 以上
主な除外基準	悪性高血圧、うっ血性心不全、心伝導障害、徐脈、気管支喘息等
試験方法	ハイパジール _{ユー} 錠 3（又は試作錠 1.5）を朝夕 2 回ニプラジロールとして 3mg/日より 2 週間ごとに 3mg/日ずつ 24mg/日まで増量した。
主要評価項目	降圧効果（7 段階：著明下降、下降、やや下降、不変、やや上昇、上昇、著明上昇）、自覚症状改善度（5 段階）、概括安全度（4 段階）、それらを勘案した有用度（5 段階：極めて有用、有用、やや有用、無用、禁使用）
結果	降圧効果の有効率は単独療法及び併用療法いずれにおいても、3mg/日では 10%以下と不十分であった。6mg/日までの累積有効率は単独療法で 26.0%、併用療法で 33.1%、18mg/日までの累積有効率は単独療法で 52.0%、併用療法で 62.8%であり、降圧効果は用量に依存したが、24mg/日に増量した際の上昇はわずかであった。 降圧効果の有効（著明下降又は下降）率は、単独療法では主治医判定で 196 例中 107 例（54.6%）、中央委員会判定で 196 例中 105 例（53.6%）であり、併用療法では各々 145 例中 98 例（67.6%）、146 例中 97 例（66.4%）であった。 副作用は単独療法で 228 例中 35 例（15.4%）、併用療法で 162 例中 27 例（16.7%）に発現した。投与中止に至った副作用は、単独療法では 7 例に認められ、眩暈/悪心/食欲不振/喉がはれぼったい、悪心・嘔吐/脱力倦怠感、心窩部痛/下痢/発汗、頭重/耳鳴/心窩部痛/もやもや、胸部不快感、膨満感/腹鳴/腹痛/下痢、湿疹/頸部～顔面紅潮 各 1 例であった。併用療法では 6 例に認められ、悪心、フラフラ感/胸部絞やぐ感、食欲不振/全身倦怠感、呼吸困難/全身倦怠感、嘔気/食欲不振/全身倦怠感/徐脈、徐脈 各 1 例であった。いずれも投与中止又は他剤への変更により軽快した。なお、本試験において重篤な副作用は認められなかった。また、副作用発現率に用量依存性は認められなかった。 有用（極めて有用又は有用）率は、単独療法では主治医判定で 200 例中 118 例（59.0%）、中央委員会判定で 201 例中 102 例（50.7%）であり、併用療法では各々 146 例中 100 例（68.5%）、148 例中 91 例（61.5%）であった。 主治医が判定した最適用量は単独療法及び併用療法のいずれも 6mg/日が最も多く、次いで 12mg/日、18mg/日の順であり、臨床使用量としては 6～18mg/日が適当と考えられた。

注) 本剤の用法・用量は「通常成人にはニプラジロールとして、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。」である。（「V.2.用法及び用量」の項参照）

7) 上田 英雄他：Prog. Med., 6. 523 (1986)

本態性高血圧症に対するオープン試験②⁸⁾

試験の目的	本態性高血圧症に対する降圧効果、安全性、有用性及び至適用量の検討
試験デザイン	多施設オープン試験
対象	本態性高血圧症患者 157 例（単独療法 80 例、併用療法 77 例）
主な登録基準	年齢 30 歳以上 70 歳未満、WHO 分類 I 期、II 期及び重篤な臓器障害を伴わない III 期の軽症から中等症の本態性高血圧症患者 プラセボのみを服用（単独療法）又はサイアザイド系利尿薬のみを服用（併用療法）した 4 週間後の 2 時点の血圧が安定し、その平均が収縮期血圧 160mmHg 以上かつ拡張期血圧 95mmHg 以上
主な除外基準	悪性高血圧、うっ血性心不全、心伝導障害、徐脈、気管支喘息等
試験方法	ハイパジール _{ユーロ} 錠 3（又は試作錠 1.5）を朝夕 2 回ニプラジロールとして 3mg/日より 2 週間ごとに 3mg/日ずつ 24mg/日まで増量した。
主要評価項目	降圧効果（7 段階：著明下降、下降、やや下降、不変、やや上昇、上昇、著明上昇）、自覚症状改善度（4 段階）、概括安全度（4 段階）、それらを勘案した有用度（5 段階：極めて有用、有用、やや有用、無用、禁使用）
結果	降圧効果の有効率は、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、3mg/日では 15% 前後と不十分であった。6mg/日までの累積有効率は単独療法で 40.3%、併用療法で 41.2%、18mg/日までの累積有効率は単独療法で 52.2%、併用療法で 66.2%と十分な降圧効果が認められた。 最終 24mg/日までの降圧効果の有効（著明下降又は下降）率は、単独療法では主治医判定で 67 例中 41 例（61.2%）、中央委員会判定で 67 例中 45 例（67.2%）であり、併用療法では各々 68 例中 49 例（72.1%）、68 例中 46 例（67.7%）であった。 副作用は単独療法で 80 例中 12 例（15.0%）、併用療法で 77 例中 11 例（14.3%）に発現した。投与中止に至った副作用は、単独療法では 4 例に認められ、動悸/息切れ、発疹、徐脈/胸部不快感、喘息様症状 各 1 例であった。併用療法では 2 例に認められ、発疹、徐脈/手足のしびれ/倦怠感 各 1 例であった。なお、本試験において重篤な副作用は認められなかった。 有用（極めて有用又は有用）率は、単独療法では主治医判定で 69 例中 40 例（58.0%）、中央委員会判定で 69 例中 41 例（59.4%）であり、併用療法では各々 70 例中 46 例（65.7%）、69 例中 44 例（63.8%）であった。 臨床至適用量は 6～18mg/日（朝夕分 2）が適当と考えられた。

注) 本剤の用法・用量は「通常成人にはニプラジロールとして、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。」である。（「V.2.用法及び用量」の項参照）

8) 山田 和生他: Prog. Med., 6. 737 (1986)

狭心症に対するオープン試験①¹³⁾

試験の目的	狭心症に対する有用性、至適用量及び抗狭心症効果の特徴の検討
試験デザイン	多施設オープン試験
対象	狭心症患者 84 例 (労作性狭心症 61 例、労作兼安静狭心症 20 例、安静狭心症 3 例)
主な登録基準	年齢 35 歳以上 70 歳未満、狭心症発作が週 3 回以上 1 日 5 回未満で発作回数が安定しており、硝酸薬舌下投与有効であり、運動負荷時に心電図上虚血性 ST 変化を示す患者
主な除外基準	新鮮心筋梗塞、不安定狭心症、洞性徐脈、伝導障害、重篤な不整脈、気管支喘息等
試験方法	ハイパジール _{ユーロ} 錠 3（又は試作錠 1.5）をニプラジロールとして 3mg/日（朝・夕 2 回）経口投与より開始し 6～12mg/日まで増量する A 法と 6mg/日より開始し 12～18mg/日まで増量する B 法を実施した（発作が消失せず耐容性が良好な場合に 1～2 週毎に増量、投与期間 3～6 週間）。

主要評価項目	狭心症発作回数、即効性硝酸薬使用量、患者の印象（5段階）、主治医判定による狭心症症状改善度（5段階）、心電図改善度（4段階）、自覚症状、他覚所見を勘案した全般改善度（5段階：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）、概括安全度（4段階）、全般改善度と概括安全度を勘案した全般有用度（5段階：極めて有用、有用、やや有用、無用、禁使用）
結果	平均発作回数は投与前 8.0 ± 0.9 回/週から投与後 3.4 ± 0.7 回/週に、即効性硝酸薬使用量は 3.8 ± 0.5 錠/週から 1.2 ± 0.3 錠/週に有意に減少した（ $p < 0.01$, $n = 50$ ）。全般改善度は改善以上が 47 例中 23 例（68.1%）であった。副作用は 82 例中 9 例（11.0%）に認められ、胸やけ、徐脈等が 5 例、BUN 上昇、尿酸上昇、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇等の臨床検査値の異常が 4 例であった。投与中止に至った副作用は 3 例に認められ、徐脈 2 例及び胸やけ 1 例であった。 用量別全般改善度の検討結果に安全性を加味し、至適用量は 1 日 6～12mg と考えられた。有用性は有用以上が 50 例中 32 例（64.0%）であった。

注) 本剤の用法・用量は「通常成人にはニプラジロールとして、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。」である。（「V.2.用法及び用量」の項参照）

13) 上田 英雄他: Ther. Res., 4. 763 (1986)

(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

3) 安全性試験

本態性高血圧症に対するオープン試験③³⁾

試験の目的	本態性高血圧症に対する長期投与による降圧効果、安全性の検討							
試験デザイン	多施設オープン試験							
対象	本態性高血圧症患者 60 例 (降圧剤未使用症例：32 例、サイアザイド剤使用症例：28 例)							
主な登録基準	年齢 30 歳以上 70 歳未満、 WHO 分類 I 期、II 期及び重篤な臓器障害を伴わない III 期							
主な除外基準	悪性高血圧、うっ血性心不全、心伝導障害、徐脈、気管支喘息等							
試験方法	ハイパジール _{ユー} 錠 3（又は試作錠 1.5）をニプラジロールとして 3mg/日、朝・夕 2 回経口投与より開始し、降圧効果が不十分で患者の忍容性が良好な場合は 24mg/日まで増量、併用するサイアザイド剤の増量又は他の降圧薬を追加投与した。投与期間は最大 3 年間とした。							
主要評価項目	血圧及び脈拍数の推移、降圧効果（下表参照） 降圧効果の評価方法							
		著明下降	下降	やや下降	不変	やや上昇	上昇	著明上昇
平均血圧 (mmHg)		20 以上下降 あるいは 13～19 下降 かつ 149/89 以下	13～19 下降 あるいは 7～12 下降 かつ 149/89 以下	7～12 下降	±6	7～12 上昇	13～19 上昇	20 以上 上昇
副次的評価項目	ニプラジロール 1 日投与量の推移							

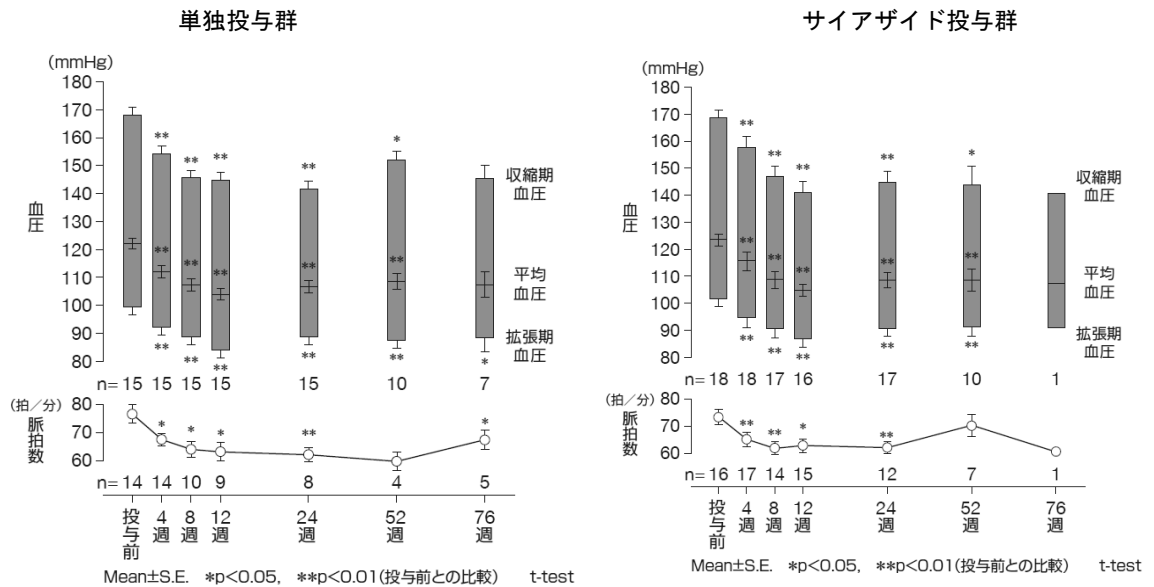
試験結果

[有効性]

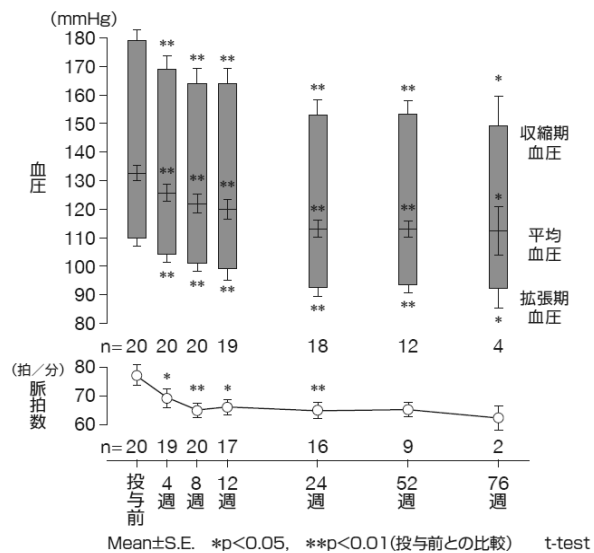
本剤の単独投与で試験を終了した症例は22例（単独投与群）、サイアザイド剤の用量が変更されず他の降圧薬も使用されなかった症例は18例（サイアザイド剤併用群）であった。投与期間が1年以上継続された症例は41例で、単独投与群14例、サイアザイド剤併用群13例、その他の併用群14例であった。

血圧及び脈拍数の推移を検討したところ、全ての群において投与前に比べて有意に低下し、長期にわたり効果が維持された。

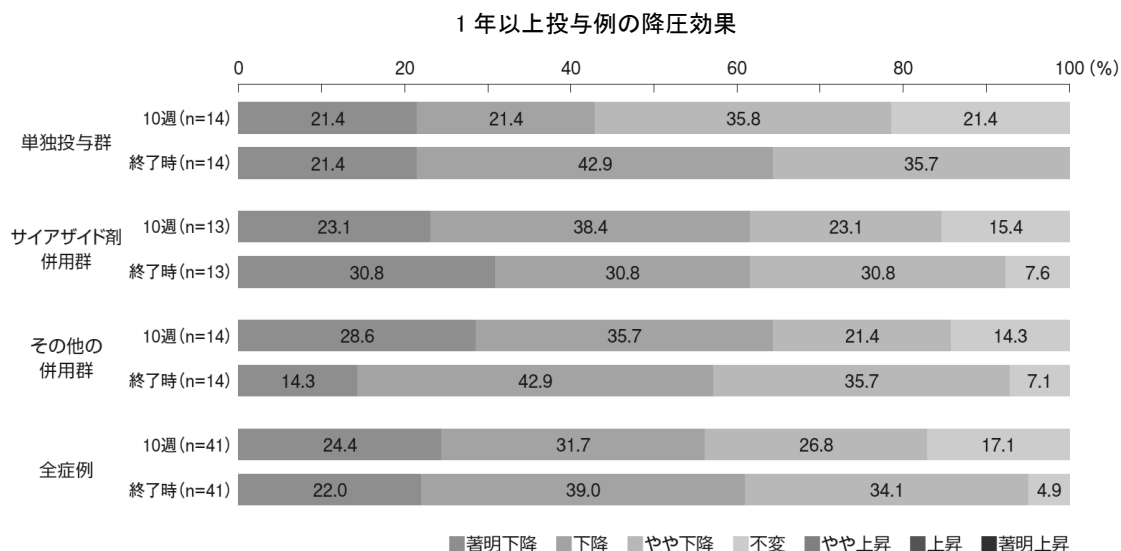
血圧及び脈拍数の推移



その他の併用群



1年以上投与例における降圧効果については、有効率（下降以上）は61.0%（25/41例）であり、長期投与により降圧効果はやや上昇した。



また、1年以上投与例におけるハイパジール[®]錠1日投与量の推移は、単独投与群及びその他の併用群ではほぼ一定であり、サイアザイド併用群では著しく減少した。

ニブラジロールの最終1日投与量 (mg) と各例数

最終1日投与量	単独投与群	サイアザイド剤併用群	その他の併用群	全症例
3mg	3	3	2	8
6mg	8	9	4	21
9mg	1	1	0	2
12mg	8	2	11	21
18mg	0	2	3	5
24mg	2	1	0	3
mean±S.E.	9.5±1.2 (mg)	8.7±1.4 (mg)	10.8±1.0 (mg)	9.7±0.7 (mg)

1年以上投与例のニブラジロール1日投与量 (mg) の推移

投与期間	単独投与群 (n=14)	サイアザイド剤併用群 (n=13)	その他の併用群 (n=14)	全症例 (n=41)
12週	7.5±1.0	12.7±2.3	12.6±1.7	10.9±1.1
24週	7.7±0.9	8.8±1.3	11.4±1.3	9.3±0.7
52週	7.5±0.9	7.8±1.4	11.4±1.3	8.9±0.7

mean±S.E.

[安全性]

副作用は60例中6例（10.0%）認められ、その内訳は徐脈3例、指先が白くなりこわばる感じ、ふらふら感、湿疹各1例であり、いずれも軽度であった。投与中止に至った副作用は認められなかった。

以上の結果から、本剤の降圧効果は長期間安定して維持され、1日投与量（平均値）の増加はほとんど認められなかったことより耐性は生じ難いことが示唆された。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。（「V.2.用法及び用量」の項参照）

3) 金子 好宏他：Ther. Res., 5. 135 (1986)

狭心症に対するオープン試験②¹⁴⁾

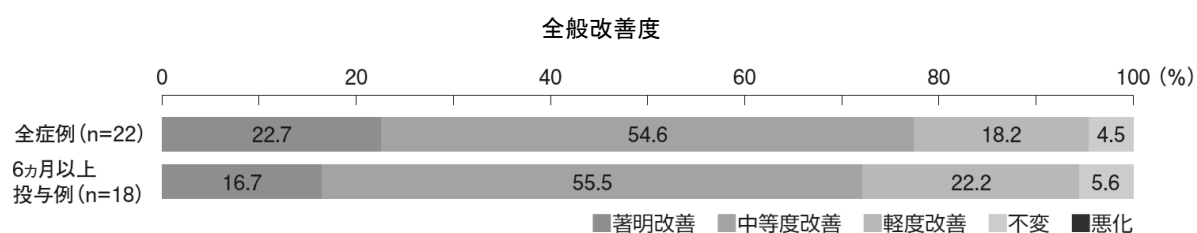
試験の目的	狭心症に対する長期投与による改善効果、安全性の検討
試験デザイン	多施設オープン試験
対象	狭心症患者 22 例（労作性狭心症 21 例、労作兼安静狭心症 1 例）
主な登録基準	原則として狭心症発作が週 2 回以上で安定し、発作時に即効性硝酸薬の舌下投与が有効で、発作時又は運動負荷時に心電図上虚血性 ST 変化が認められる症例
試験方法	ハイパジール _{ユー} 錠 3 を原則として朝夕 2 回の分服とし、用量は狭心症状の程度、耐受性を考慮しニプラジロールとして 1 日量 3~18mg で適宜調整し、6 ヶ月以上投与した。なお、22 例中 14 例に他の抗狭心症薬（冠拡張薬、Ca 拮抗薬、持続性硝酸薬等）との併用治療が行われた。
主要評価項目	狭心症状の程度、内容、回数、即効性硝酸薬の使用量及びそれらを総合的に勘案した狭心症改善度を 5 段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）で評価し、心電図所見も勘案し、全般改善度を 5 段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）で評価した。

試験結果

[有効性]

観察期に発作の認められなかった 1 例を除いた 21 例の平均発作回数は観察期 5.8±1 回/週から終了時 1.8±0.7 回/週へと有意に減少した (p<0.01)。即効性硝酸薬の使用量は観察期に 90 錠と非常に多い 1 例を除き、4.1±0.8 錠/週から 0.7±0.4 錠/週へと有意に減少した (p<0.01)。

狭心症改善度における著明改善及び中等度改善は全 22 例中 17 例 (77.3%)、6 ヶ月以上投与した 18 例中 13 例 (72.2%) であった。全般改善度における著明改善及び中等度改善は全 22 例中 17 例 (77.3%)、6 ヶ月以上投与した 18 例中 13 例 (72.2%) であった。



[安全性]

副作用は 22 例中 5 例 (22.7%) に認められた。その内訳は徐脈、喘息発作、めまい、足のむくみ、せき/息切れであり、いずれも軽度であり減量あるいは投与継続中に消失した。発現時期は、3 例が 6 ヶ月以内、2 例が 6 ヶ月以後であった。なお、本試験において重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

注) 本剤の用法・用量は「通常成人にはニプラジロールとして、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。」である。（「V.2.用法及び用量」の項参照）

14) 加藤 和三他：Ther. Res., 5. 415 (1986)

本態性高血圧症に対するオープン試験④²⁾

試験の目的	本態性高血圧症に対する長期投与による降圧効果と血清脂質に対する影響についての検討
試験デザイン	オープン試験
対象	本態性高血圧症患者 27 例
主な登録基準	収縮期血圧 150mmHg 以上又は拡張期血圧 90mmHg 以上
主な除外基準	悪性高血圧、心不全、心伝導障害、気管支喘息等
試験方法	ハイパジール _{ユー} 錠 3 をニプラジロールとして 1 回 3mg を朝・夕 1 日 2 回経口投与し、4 週後に十分な降圧効果が得られなかった症例には 1 回 6~9mg に増量した（最大投与量 18mg/日、平均投与量 12.1±4.3mg/日）。最大投与期間は 13 ヶ月とした。他の降圧剤、血清脂質に影響を及ぼす薬剤の併用は禁止した。
主要評価項目	血圧、脈拍数、血清脂質（検定：対応のある t 検定）

試験結果

[有効性]

平均血圧は $119.3 \pm 2.4 \text{mmHg}$ から 8 週後 $109.1 \pm 2.6 \text{mmHg}$ と有意な血圧低下を認め ($p < 0.05$ 、対応のある t 検定)、8 ヶ月以降も安定した低下を認めた。

[安全性]

総コレステロールは全例では有意な変化がみられなかったが、高値群 (220mg/dL 以上) では $238.1 \pm 4.9 \text{mg/dL}$ (投与前) から $194.7 \pm 12.7 \text{mg/dL}$ (8 ヶ月以上投与後) へと有意に減少した ($p < 0.01$ 、対応のある t 検定)。トリグリセリド、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、リン脂質、遊離脂肪酸は有意な変化は認められなかった (対応のある t 検定)。

副作用はみられなかった。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。(「V.2.用法及び用量」の項参照)

2) 梶山 梧朗他 : Ther. Res., 3. 847 (1985)

本態性高血圧症に対するオープン試験⑤⁹⁾

試験の目的	本態性高血圧症に対する長期投与による降圧効果と眼に及ぼす影響についての検討
試験デザイン	多施設オープン試験
対象	本態性高血圧症患者 26 例
主な登録基準	軽症又は中等症と判定された高血圧患者
試験方法	ハイパジール _{ユー} 錠 3 (又は試作錠 1.5) をニブラジロールとして 1日 2回、3mg/日又は 6mg/日より投与を開始し、降圧効果及び臨床所見を観察しながら 24mg まで増量した。投与期間の目標を 1年とした (8 ヶ月以上投与例を解析対象)。
主要評価項目	血圧、眼科所見

試験結果

[有効性]

ニブラジロール単独投与 18 例における投与前及び治療終了時の収縮期血圧は 167.2 ± 10.2 及び $146.4 \pm 11.8 \text{mmHg}$ 、拡張期血圧は 103.2 ± 7.9 及び $86.5 \pm 7.5 \text{mmHg}$ 、平均血圧は 124.5 ± 6.8 及び $106.5 \pm 7.7 \text{mmHg}$ といずれも有意に低下した ($p \leq 0.01$)。

[安全性]

眼の自覚症状の訴えはなく、本剤を 6 ヶ月以上投与した症例に実施された眼科的検査の結果、異常所見としてはアレルギー性結膜炎、表層角膜炎 (右眼) が各 1 例認められたが、17 例全例において流涙障害及び乾燥性角膜炎を疑わせる所見はなく、虹彩炎、視神経炎の所見もなかった。また、眼圧の上昇した例はなく、投与前及び投与後の眼圧はそれぞれ右眼で 16.1 ± 3.6 及び $15.0 \pm 3.8 \text{mmHg}$ 、左眼で 16.6 ± 3.6 及び $15.8 \pm 3.7 \text{mmHg}$ であり、投与前後で有意な変化は認められなかった。

副作用は 26 例中 1 例に認められ、AST (GOT)、ALT (GPT) の軽度上昇であった。なお、本試験において重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

注) 本剤の用法・用量は「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。」である。(「V.2.用法及び用量」の項参照)

9) 石井 當男他 : Prog. Med., 6. 1611 (1986)

二次性高血圧症及び膠原病を伴った高血圧症例に対するオープン試験¹⁹⁾

試験の目的	二次性高血圧症及び高血圧を伴った膠原病症例に対する長期投与による降圧効果と腎機能に及ぼす影響についての検討
試験デザイン	オープン試験
対象	腎血管性高血圧、片腎性高血圧、腎実質性高血圧、低カリウム性高血圧及び膠原病に合併した高血圧の患者 30 例
試験方法	ハイパジール _{ユー} 錠 3 は初回投与量を 1 日 2 錠 (ニプラジロールとして 6mg) 分 2、朝夕に内服とし、降圧効果が不十分でかつ忍容性が良好の場合には 1 日 12mg 分 2 に増量し、1 年間投与した。 (投与期間 6 ヶ月未満：5 例、6 ヶ月：1 例、12 ヶ月：24 例)
主要評価項目	血圧、腎機能 (検定：対応のある t 検定)

試験結果

[有効性]

ニプラジロール投与 1 ヶ月後から血圧が有意に低下し、投与終了時まで持続した ($p < 0.01$ 、対応のある t 検定)。投与前及び投与終了時 (12 ヶ月) の収縮期血圧は 172 ± 13 及び $149 \pm 15 \text{mmHg}$ 、拡張期血圧は 101 ± 6 及び $90 \pm 10 \text{mmHg}$ であった。

[安全性]

腎機能について、投与 6 ヶ月、12 ヶ月後の BUN、血清クレアチン値、クレアチニンクリアランス、12 ヶ月後の PSP (phenolsulfonphthalein 排泄試験) 15 分値は投与前に比べ有意な変動を示さなかった (対応のある t 検定)。

副作用は 30 例中 4 例に認められ、その内訳は徐脈 2 例、AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇 1 例、尿酸値の上昇 1 例であり、徐脈 1 例は投与中止に至った。なお、重篤な副作用は認められなかった。

注) 本剤の効能・効果は「本態性高血圧症 (軽症～中等症)、狭心症」であり、用法・用量は「通常成人にはニプラジロールとして、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。」である。(「V.1.効能又は効果」「V.2.用法及び用量」の項参照)

19) 土肥 和紘他：Ther. Res., 4. 793 (1986)

脳血管障害を有する高血圧症に対するオープン試験²⁰⁾

試験の目的	脳血管障害を有する高血圧症患者に対する降圧効果と脳循環に及ぼす影響についての検討
試験デザイン	オープン試験
対象	発症後 1 ヶ月以上を経過した高血圧を有する慢性期脳血管障害患者 12 例 (脳梗塞 7 例、脳出血 5 例)
主な登録基準	収縮期血圧 160mmHg 以上又は拡張期血圧 95mmHg 以上いずれかを満たす
主な除外基準	重篤な肝機能障害、腎機能障害、気管支喘息、慢性呼吸器疾患を有する者
試験方法	ハイパジール _{ユー} 錠 3 をニプラジロールとして初回投与量を 1 回 3mg 朝夕 2 回投与し、降圧が不十分な場合は 1 日量 12mg まで適宜増量し、8 週間投与した。 (最終投与量 6mg : 8 例、9mg : 1 例、12mg : 3 例)
主要評価項目	血圧、脳血流量 [F_1 値 (灰白質血流量、mL/100g/min) 及び ISI (Initial Slope index)]

試験結果

[有効性]

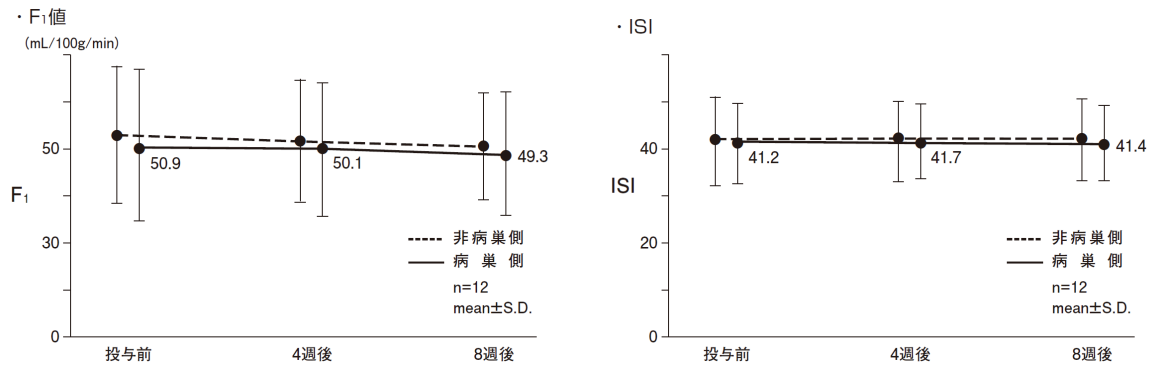
投与前、4 週後及び 8 週後の収縮期血圧 (mmHg) は 168 ± 14 、 151 ± 15 ($p < 0.01$) 及び 150 ± 14 ($p < 0.01$)、拡張期血圧 (mmHg) は 100 ± 5 、 86 ± 11 ($p < 0.001$)、 86 ± 6 ($p < 0.001$)、平均血圧 (mmHg) は 123 ± 7 、 107 ± 11 ($p < 0.001$)、 107 ± 6 ($p < 0.001$) であり有意に低下した。

[安全性]

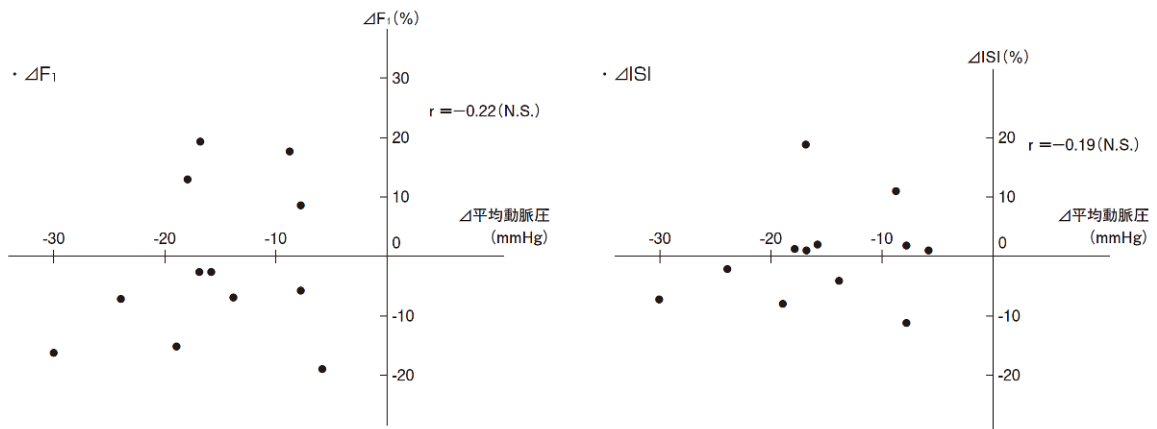
F_1 値、ISI は病巣側、非病巣側ともに有意な変動は認められず、投与前と 8 週後の平均血圧の変動と半球平均脳血流量の変動 (ΔF_1 、 ΔISI) の相関性は認められず、ニプラジロールは脳血流量

に影響を与えにくいことが示唆された。
副作用は認められなかった。

ニプラジロールの脳血流量に及ぼす影響



血圧の変動との相関性



注) 本剤の用法・用量は「通常成人にはニプラジロールとして、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。」である。(「V.2.用法及び用量」の項参照)

20) 田川 皓一他: Ther. Res., 12. 1487 (1991)

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）

使用成績調査

使用成績調査で収集した16,702例のうち安全性評価対象例は16,655例であり、有効性評価対象例は高血圧症が14,802例、狭心症が1,364例であった。

[安全性に関する事項]

副作用発現症例率は1.13% (188/16,655)であった。発現した副作用症状のうち主なものは承認時までの調査と同様に徐脈、めまい・ふらつき、脱力倦怠感等であった。再審査申請時に使用上の注意に記載のない副作用は14件発現した。その内訳は、咳、高脂血症 各2件、洞停止、糖尿病悪化、房室解離、PQ延長、鼻出血、血小板減少、もうろう状態、霧視、LAPの上昇、不整脈 各1件であり、洞停止については重篤と判断された。

また、患者背景別の解析結果では疾患名、合併症の有無、平均1日投与量、投与期間で有意差が出た ($p < 0.05$, χ^2 検定) もの、特段問題となる傾向はみられなかった。

65歳以上の副作用発現率は1.14% (74/6,463)であり、65歳未満の副作用発現率の1.12% (114/10,192) とほぼ同様で差は見られなかった。

肝疾患を合併した症例での副作用発現率は 1.55% (9/579) であり、腎疾患を合併した症例では 1.15% (4/347) であった。いずれも合併症の無い群との間で差はみられなかった。

[有効性に関する事項]

- ・ 高血圧症

判定基準

降圧効果：7段階（著明下降、下降、やや下降、不変、やや上昇、上昇、著明上昇）で判定

有用度：5段階（極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用性なし）で判定

結果

主治医の降圧効果判定症例 14,783 例において、下降以上の降圧率は 61.4% (9,081/14,783) であり、第 III 相試験の結果 59.2% (564/952) とほぼ同等であった。主治医の有用度判定で有用以上の有用率は 66.1% であった。

血圧、脈拍の推移を見ると収縮期血圧は投与前 171 ± 15 mmHg が投与 6 ヶ月後 145 ± 15 mmHg、拡張期血圧は投与前 97 ± 10 mmHg が投与 6 ヶ月後 84 ± 10 mmHg といずれも有意に長期安定した降圧効果を示した。脈拍は投与前 75.3 ± 10.4 拍/分が投与 6 ヶ月後 68.2 ± 8.2 拍/分と有意な低下を示した。

また、「降圧薬の臨床評価法に関するガイドライン（平成元年 3 月 31 日）」に基づく降圧度判定でも下降率は 64.5% であり、十分評価できたと考えた。

65 歳以上の下降以上の降下率は 62.5% (3,504/5,609) であり、65 歳未満の 60.8% (5,577/9,174) に比べ高かった ($p=0.044$ 、 χ^2 検定)。

肝疾患を合併した症例の下降以上の改善率は 66.6% (345/518) であり、肝疾患を合併しない症例の 61.2% (8,736/14,265) に比べ高かった ($p=0.016$)。

腎疾患を合併した症例の下降以上の改善率は 64.3% (207/322) であり、腎疾患を合併しない症例の 61.4% (8,874/14,461) とほぼ同様に差は見られなかった。

- ・ 狭心症

判定基準

全般改善度：5段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）で判定

結果

有効性評価対象 1,364 例において、主治医の全般改善度で中等度改善以上の改善率は 69.4% (947/1,364) と、第 III 相試験の結果 65.1% (114/175) とほぼ同等であった。また、有用度は有用以上で 74.0% であった。

65 歳未満の中等度改善以上の改善率は 72.6% (504/694) であり、65 歳以上の 66.1% (443/670) に比べ高かった ($p=0.0109$ 、 χ^2 検定)。

肝疾患を合併した症例の中等度改善以上の改善率は 72.4% (21/29) であり、肝疾患を合併しない症例の 69.4% (926/1,335) とほぼ同様に差はみられなかった。

腎疾患を合併した症例の中等度改善以上の改善率は 84.6% (11/13) であり、腎疾患を合併しない症例の 69.3% (936/1,351) に比べ高かったが有意ではなかった。

以上の結果、本剤は本態性高血圧症及び狭心症に対して現行の用法・用量で有用な薬剤であることが再確認された。

特別調査（腎障害を有する高血圧症患者）

ニブラジロールに関する特別調査として、腎障害を有する高血圧症患者に対する安全性及び有効性の検討を行った。登録症例 76 例のうち安全性評価対象例は 72 例であり、有効性解析対象例は 66 例で、そのうち降圧効果解析対象が 51 例、腎機能解析対象が 60 例であった。

[安全性に関する事項]

- ・ 副作用

副作用発現症例率は 4.17% (3/72) であり、発現した副作用症状は悪心・嘔吐、頭痛、徐脈、構音障害、末梢循環不全が各 1 件であった。

- ・ 腎機能

尿蛋白量は投与前 2.2 ± 0.4 (g/日) が投与後 1.5 ± 0.3 へと有意 ($p < 0.001$) に減少し、25% 以上の減少を示したものは 64.3% であった。

クレアチニンクリアランスは投与前 74.9 ± 22.0 (mL/分) が投与後 74.4 ± 30.0 とほとんど変化がみられなかった。

尿中赤血球数は1段階以上増加が8.8%あったものの、残りは正常不変、不変あるいは減少であり、1段階以上の減少は35.0%であった。

[有効性に関する事項]

・ 降圧効果判定

下降率は下降が43.1% (22/51)、下降傾向以上が58.8% (30/51) であった。

・ 血圧、脈拍の推移

収縮期血圧は投与前 152 ± 14 mmHg が12週後 144 ± 17 mmHg ($p < 0.001$)、24週後 140 ± 19 mmHg ($p < 0.001$)、拡張期血圧は投与前 92 ± 9 mmHg が12週後 86 ± 10 mmHg ($p < 0.01$)、24週後 88 ± 9 mmHg ($p < 0.05$) といずれも有意に長期安定した降圧効果を示した。

脈拍は、投与前 76.4 ± 11.3 拍/分が12週後 67.5 ± 7.9 拍/分 ($p < 0.001$)、24週後 69.3 ± 8.9 拍/分 ($p < 0.01$) と有意に低下した。

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

β 遮断薬（プロプラノロール、ナドロール、チモロール、ピンドロール、ラベタロール）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

心臓、血管

2) 作用機序

・イソプレナリンに対する競合的拮抗作用 (*in vitro*)²¹⁾

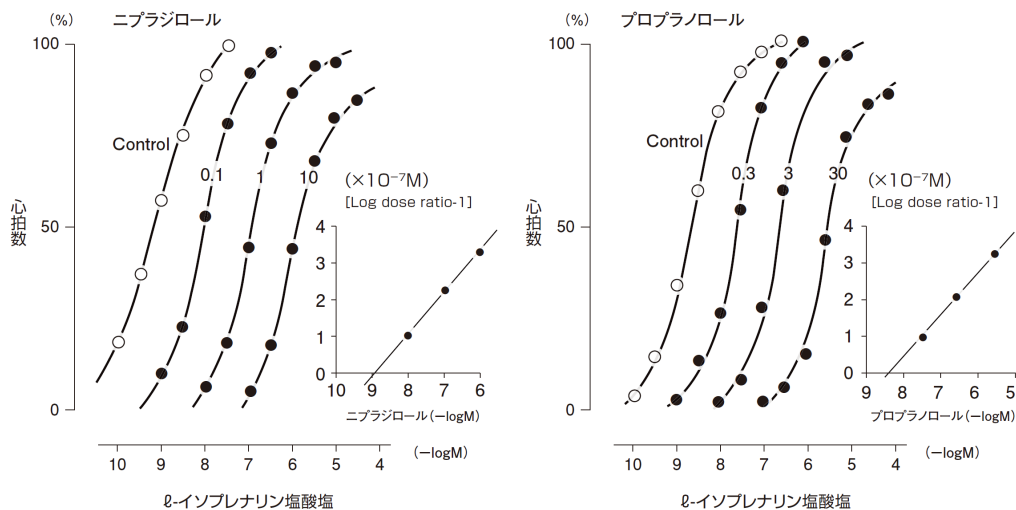
モルモットの摘出心房及び気管を用い、*l*-イソプレナリン塩酸塩による左心房の収縮率の増加、右心房の拍動数増加及び気管弛緩に対するニプラジロールの作用について検討した結果、モルモット摘出心房及び気管において非選択的なβ受容体遮断作用を示した。なお、レセルピン処置した心房において、ニプラジロール $10^{-8} \sim 10^{-6} \text{M}$ 濃度では、内因性交感神経刺激作用を有さなかった。

心房及び気管におけるβ受容体遮断作用

薬剤	右心房（心拍数：β ₁ ）			左心房（収縮力：β ₁ ）			気管（β ₂ ）		
	n	pA ₂ 効力比	回帰直線 の傾き	n	pA ₂ 効力比	回帰直線 の傾き	n	pA ₂ 効力比	回帰直線 の傾き
ニプラジロール	7	8.92±0.07 2.63	1.09±0.07	7	8.72±0.06 1.55	1.15±0.02	8	8.33±0.05 2.45	1.21±0.06
プロプラノロール	7	8.50±0.05 1	1.03±0.03	7	8.53±0.04 1	1.06±0.02	9	7.94±0.05 1	1.08±0.04
脱ニトロ ニプラジロール	5	7.89±0.04 0.25	0.88±0.10	5	7.43±0.10 0.08	1.00±0.03	8	7.29±0.07 0.22	1.04±0.03

mean±S.E

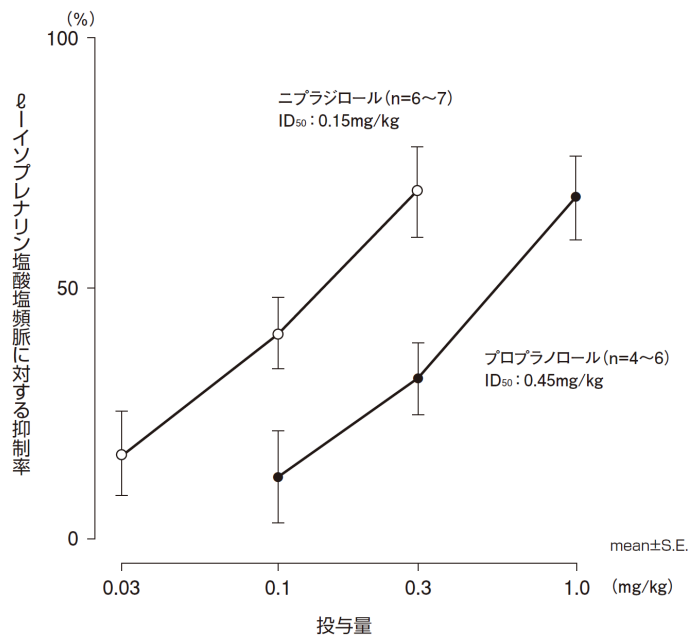
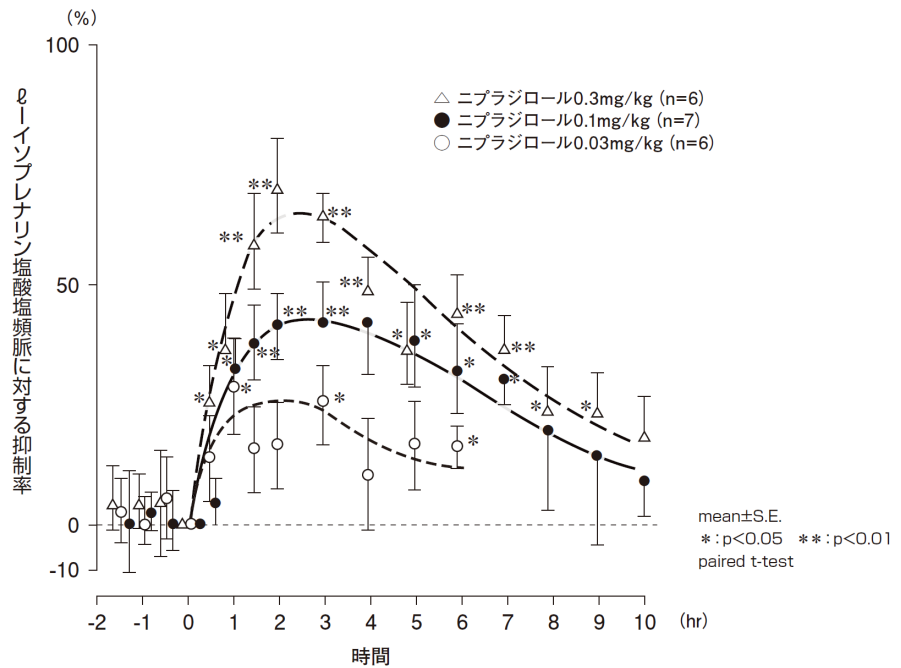
用量反応曲線(右心房)



・イソプレナリンに対する競合的拮抗作用 (イヌ)²²⁾

無麻酔イヌを用い *l*-イソプレナリン塩酸塩 0.2 μ g/kg 静脈内投与による心拍数増加を指標として、ニブラジロールの β 受容体遮断作用を検討した。ニブラジロール 0.03mg/kg 経口投与により有意な頻脈抑制がみられ、0.1 及び 0.3mg/kg 投与群では用量に依存してさらに強い抑制がみられた。抑制のピークは、各用量とも投与 2 時間前後であり、0.3mg/kg 投与 2 時間後では約 70%の抑制がみられ、投与 9 時間後まで有意な抑制が持続した。また、投与 2 時間後におけるニブラジロール及びプロプラノロールの ID₅₀ は、それぞれ 0.15mg/kg 及び 0.45mg/kg であり、その用量比は 1 : 3 であった。

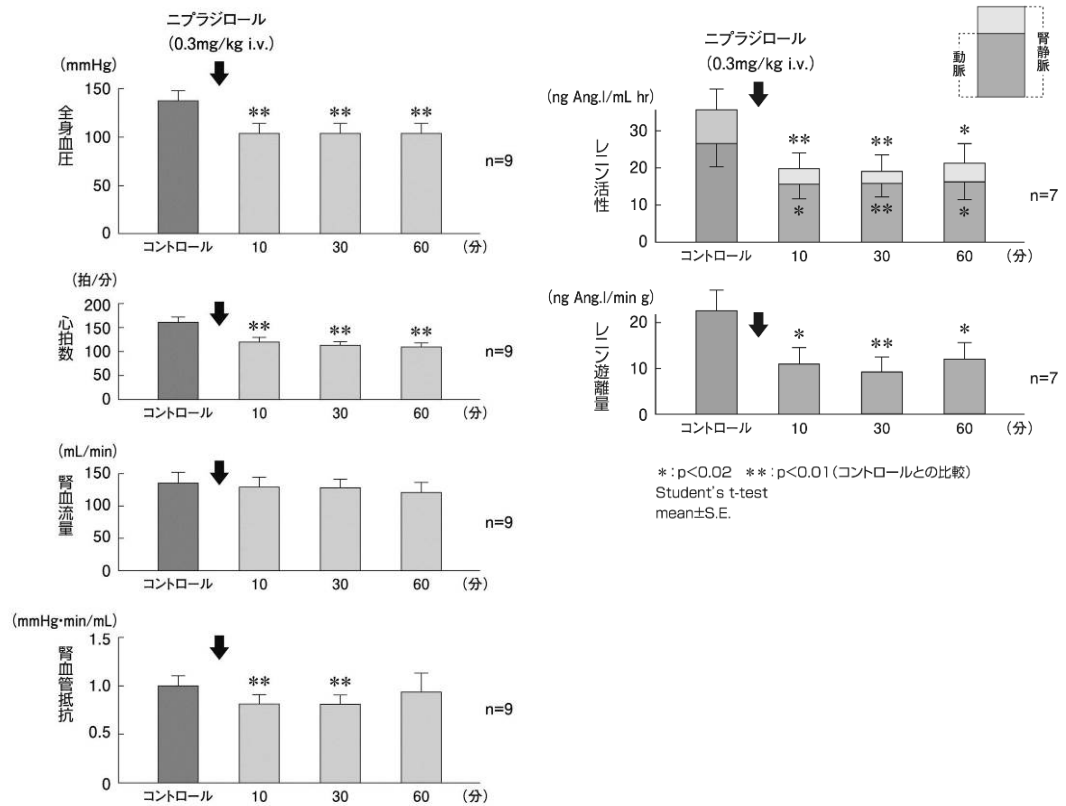
l-イソプレナリン塩酸塩頻脈に対する拮抗作用



・ レニン活性に及ぼす影響（イヌ）²³⁾

麻酔イヌにニブラジロール（0.3mg/kg）を静脈内投与し、血漿中レニン活性及びレニン遊離量に及ぼす影響を検討した。ニブラジロール投与により、動脈、腎静脈のレニン活性及びレニン遊離量はコントロールに比べて有意に減少した。

ニブラジロールの血行動態及びレニン遊離量への影響



なお、プロプラノロール投与により同様の結果が得られたことより、ニブラジロールのβ受容体遮断作用がレニン分泌抑制に関与することが示唆された。

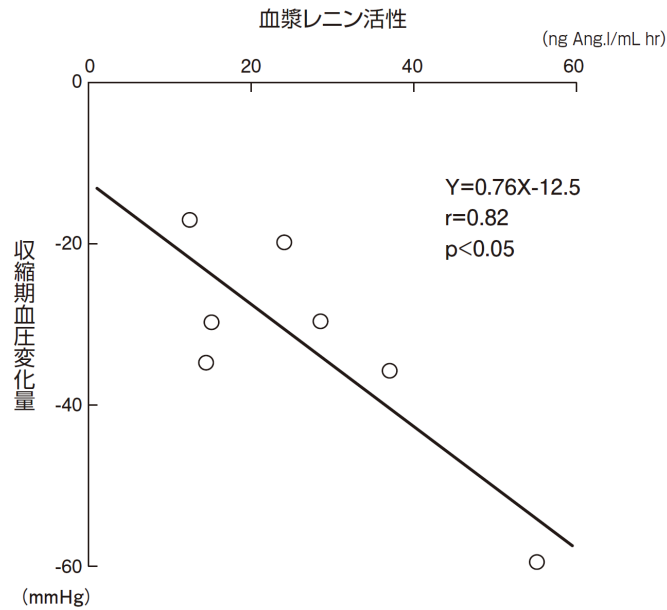
プロプラノロールの血行動態及びレニン遊離量への影響

	プロプラノロール 1.0mg/kg i.v.		
	コントロール	10分	30分
全身血圧 (mmHg)	130±5	127±6	121±2
心拍数 (拍/分)	164±12	120±9**	117±9**
腎血流量 (mL/min)	205±30	195±29	197±30
腎血管抵抗 (mmHg・min/mL)	0.7±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1
動脈血漿レニン活性 (ng Ang.I/mL hr)	11.4±2.8	10.1±3.9	7.5±2.1
腎静脈血漿レニン活性 (ng Ang.I/mL hr)	15.5±3.5	12.3±4.6	9.5±2.3
レニン遊離量 (ng Ang.I/min g)	8.5±3.5	4.6±2.4	4.3±1.0

Student's t-test ** : p<0.01 (コントロールとの比較) mean±S.E.

また、ニプラジロール投与後 10 分の降圧値とレニン活性は有意な相関が認められた。

ニプラジロール投与後 10 分の降圧値と投与直前の血漿レニン活性との相関



・各種血管における K^+ 拘縮に対する弛緩作用 (*in vitro*)²¹⁾

K^+ により拘縮させたイヌ摘出冠動脈、腸間膜動脈、腸間膜静脈を用い、ニプラジロールの血管拡張作用について検討した。ニプラジロール ($10^{-7} \sim 10^{-5}M$) は用量依存的に血管を弛緩させ、その作用は動脈のみならず静脈にも及んだ。また、ニトログリセリンと同様に、冠動脈の特に太い部分を弛緩させた。

イヌ摘出血管における K^+ 拘縮^{注1)}に対する弛緩作用

薬剤	太い冠動脈 ^{注2)}	細い冠動脈 ^{注3)}	腸間膜動脈	腸間膜静脈
ニプラジロール	6.27±0.08/ 0.72 (8)	5.22±0.12/ 0.05 (5)	6.35±0.08/ 1.28 (8)	6.23±0.11/ 0.57 (5)
ジルチアゼム	6.41±0.14/ 1 (4)	6.55±0.09/ 1 (4)	6.24±0.02/ 1 (4)	6.47±0.07/ 1 (8)
ニトログリセリン	7.00±0.24/ 3.89 (8)	5.34±0.28/ 0.006 (7)	6.57±0.11/ 2.13 (8)	7.65±0.21/ 15.14 (4)
プロプラノロール	4.19±0.03/ 0.006 (8)	4.21±0.15/ 0.005 (4)	3.71±0.02/ 0.003 (4)	4.22±0.05/ 0.006 (4)
脱ニトロ ニプラジロール	—	—	<4 (4)	—

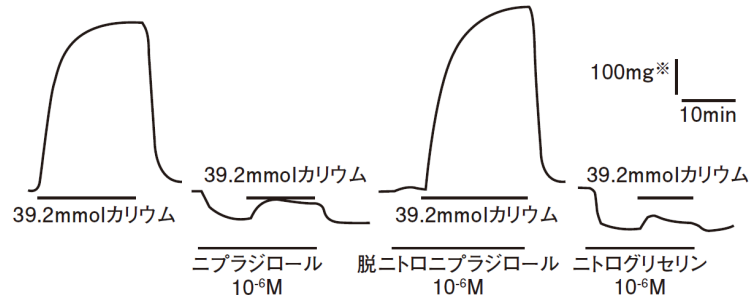
pD₂ (mean±S.E.) / 効力比 (n)

注 1) 動脈: 0.25mMKCl、静脈: 50mMKCl、注 2) 外径 2.0mm、注 3) 外径 0.5~1mm

・冠血管におけるK⁺拘縮に対する弛緩作用—脱ニトロニブラジロールとの比較 (*in vitro*)²⁴⁾

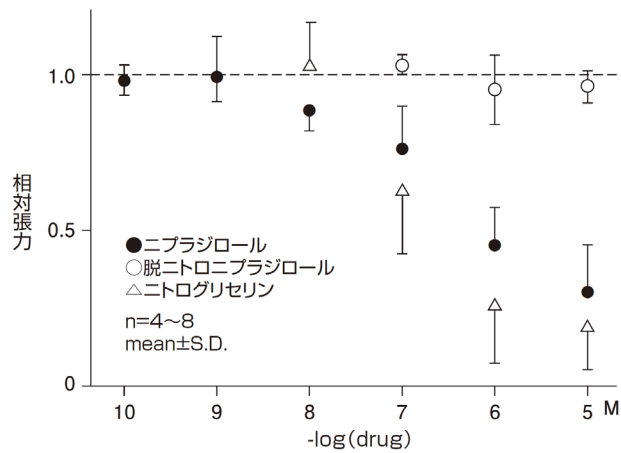
K⁺により拘縮させたイヌ摘出冠血管を用い、ニブラジロールと脱ニトロニブラジロールの血管拡張作用について比較検討した。ニブラジロールはニトログリセリン同様、濃度依存的血管拡張作用を示したが、本剤の脱ニトロ化合物は血管拡張作用を示さず、本剤の作用はニトロキシ基が関与していることが示唆された。

カリウムによる収縮に対する各薬剤の効果



※静止張力

棒線は 39.2mmol カリウム液又は化学物質を投与した時を示す



薬物投与前の 39.2mmol カリウム収縮を 1.0 (点線) であらわした

(2) 薬効を裏付ける試験成績

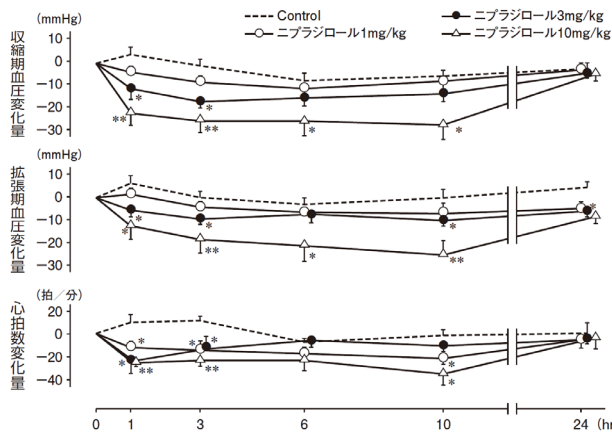
1) 降圧作用

・高血圧ラットにおける降圧作用及び循環動態に及ぼす影響²⁵⁾

無麻酔下 DOCA/Saline 高血圧ラット (DHR) にニブラジロール 1,3 及び 10mg/kg を単回経口投与し、ニブラジロールの降圧作用及び循環動態について検討した。血圧は 1mg/kg では有意な変化は認められなかったが、3 及び 10mg/kg では 10 時間降圧作用が持続した。心拍数は 1,3,10mg/kg 投与により投与後 1~3 時間後をピークとして減少したが、用量依存性はみられなかった。

また、麻酔下自然発症高血圧ラット (SHR) にニブラジロール 0.1~3mg/kg を静脈内に累積投与した結果、降圧作用を示し、心拍数及び心拍出量は減少した。総末梢血管抵抗は不変又はわずかな変化であったことより、血管拡張作用が拮抗的に作用し、血圧の持続的な下降を示すことが示唆された。

単回経口投与時の血圧・心拍数の推移

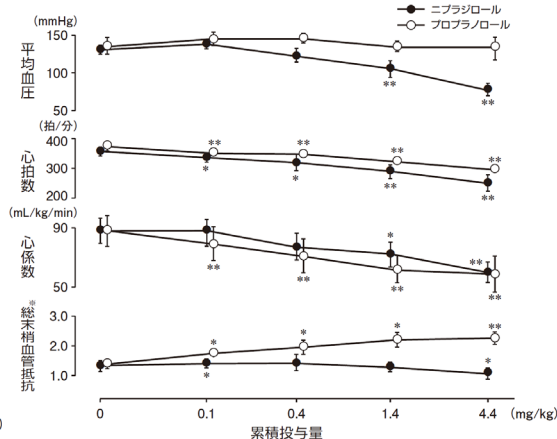


Mann-Whitney U test

* : p<0.05, ** : p<0.01 (コントロールとの比較)

mean±S.E. (n=8)

累積静脈内投与時の血圧・心拍数の推移



Mann-Whitney U test

* : p<0.05, ** : p<0.01 (投与前との比較)

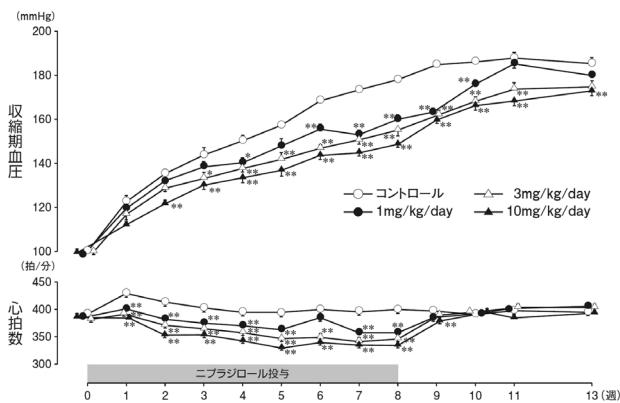
mean±S.E. (n=5)

※総末梢血管抵抗 : (mmHg) / (mL/kg/min)

・自然発症高血圧ラットにおける連続投与時の降圧作用²⁶⁾

無麻酔下自然発症高血圧ラット (SHR) にニプラジロール 1,3 及び 10mg/kg/日を 8 週間連続経口投与し、他のβ受容体遮断薬の 8 週後における降圧作用と比較した。ニプラジロールは投与開始 2~4 週以降より持続した降圧作用を示し、他のβ受容体遮断薬よりも強い降圧効果が示された。

ニプラジロール連続投与時の降圧作用

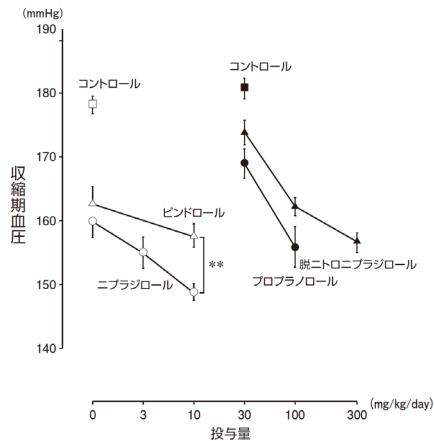


一元配置分散分析法及び Bonferroni の t 検定

* : p<0.05, ** : p<0.01 (コントロールとの比較)

mean±S.E. (n=12)

8 週間連続投与後の各薬剤の降圧作用



一元配置分散分析法及び Bonferroni の t 検定

** : p<0.01

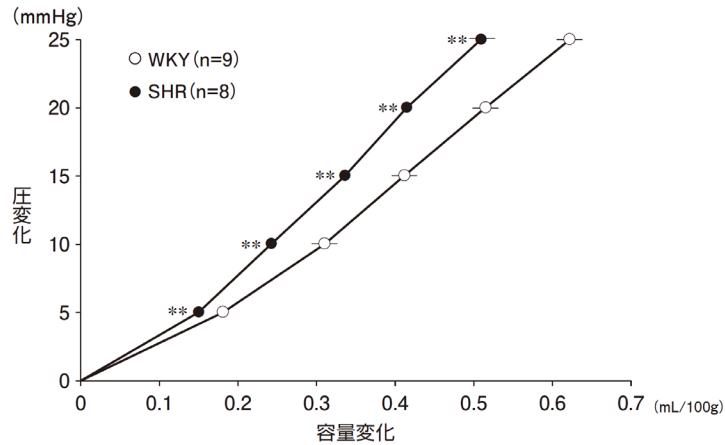
mean±S.E.

・自然発症高血圧ラットの静脈コンプライアンスへの影響²⁷⁾

正常血圧ラット (WKY) と自然発症高血圧ラット (SHR) の後肢静脈圧-容量曲線を比較検討した。静脈圧-容量曲線の傾きは、SHR ラットでは WKY ラットに比べて圧軸側に傾き、静脈伸展性は悪化していた。

また、チオブタバルビタール麻酔した SHR ラットにニプラジロール 10mg/kg を 8~9 週間経口投与し、静脈圧-容量曲線の変化より後肢静脈の伸展性について検討した。ニプラジロール投与により、静脈圧-容量曲線は対照 (溶媒) 群に比べて有意に容量側に移動し、静脈伸展性の改善が示された。

WKY と SHR の静脈圧-容量曲線の比較

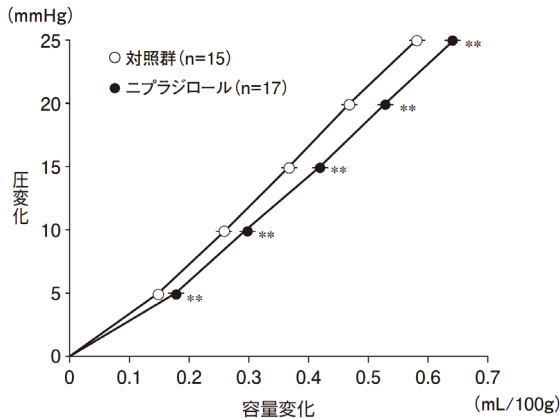


Student's t-test or Aspin-welch's t-test

** : p<0.01 (WKY との比較) mean±S.E.

薬剤投与時の静脈圧-容量曲線 (最終投与後 24 時間に測定)

・ニプラジロール

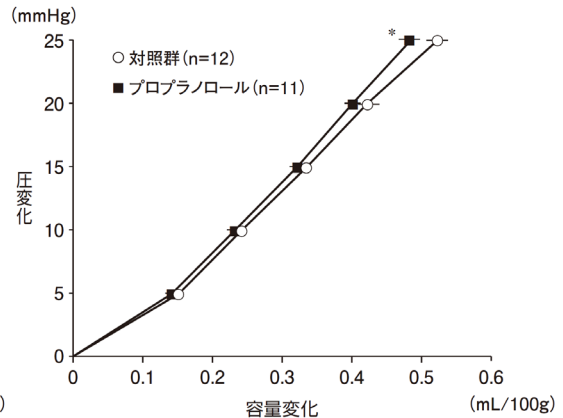


	静脈圧-容量曲線の傾き (mmHg · 100g/mL)
対照 (溶媒) 群	44.0±0.8
ニプラジロール	39.5±0.7**

Student's t-test or Aspin-welch's t-test

** : p<0.01 mean±S.E.

・プロプラノロール



	静脈圧-容量曲線の傾き (mmHg · 100g/mL)
対照 (溶媒) 群	49.6±0.5
プロプラノロール	53.4±2.2*

Student's t-test or Aspin-welch's t-test

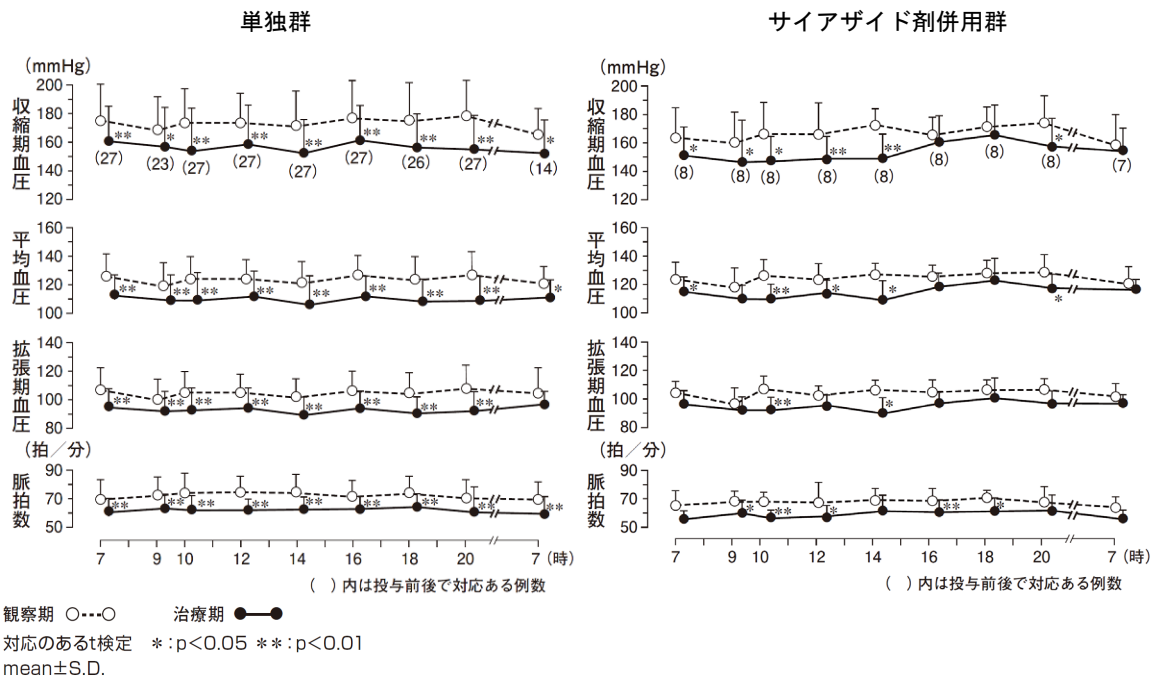
* : p<0.05 mean±S.E.

・本態性高血圧症の血圧日内変動に及ぼす影響（血圧の標準偏差、日内較差及び平均値）²⁸⁾

主に軽症～中等症の本態性高血圧症患者 40 例（単独群 31 例、サイアザイド剤併用群 9 例）にハイパジール_{ユーロ}錠をニプラジロールとして 6～12mg/日、1 日 2 回 5～7 日投与し、血圧に対する効果及び血圧の日内変動に及ぼす影響について検討した。

ハイパジール_{ユーロ}錠投与中の血圧の 1 日の経時的変化において単独群の収縮期血圧では 9 時点、拡張期血圧では 8 時点において有意な血圧下降を認めた。サイアザイド剤併用群の収縮期血圧では 6 時点、拡張期血圧では 2 時点において有意な血圧下降を認めた。また、日内変動試験実施日の血圧の平均値は投与後有意に低下したが、日内変動の指標である血圧の標準偏差、日内較差（最高値と最低値の差）には有意な差は認められず、日内変動に影響を与えないことが示唆された。

・血圧及び脈拍数の経時的変化



・血圧の標準偏差、日内較差及び平均値

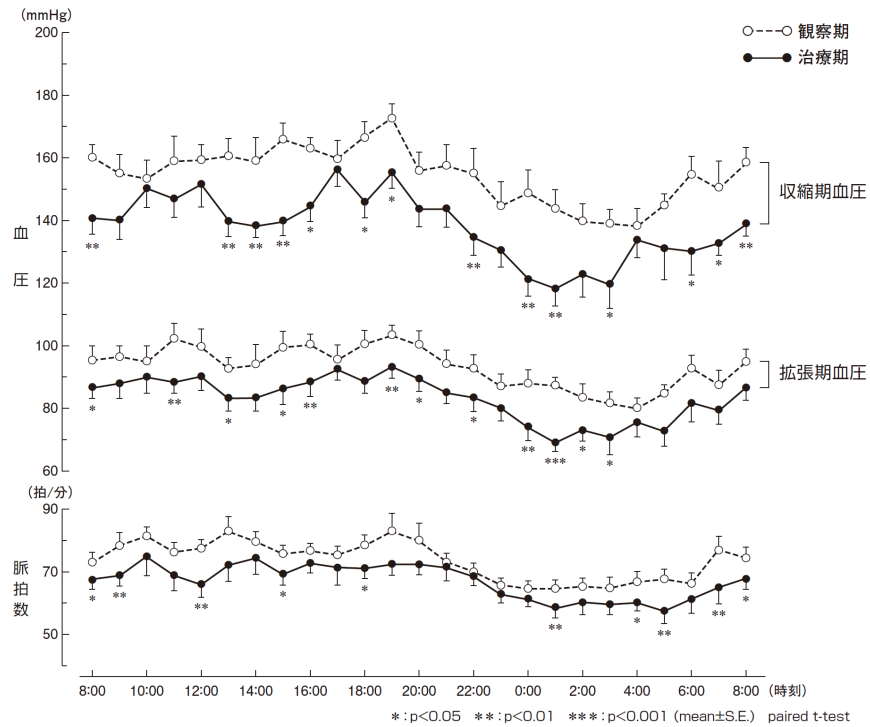
	群 (例数)	項目	観察期	治療期	検定 (対応のある t 検定)
血圧の 標準偏差	単独群 (31)	収縮期血圧	10.3±4.3	10.8±6.8	N.S.
		拡張期血圧	6.9±3.4	6.7±3.6	N.S.
		平均血圧	7.1±3.0	7.2±3.5	N.S.
	併用群 (9)	収縮期血圧	11.9±4.3	12.2±5.6	N.S.
		拡張期血圧	6.6±3.1	7.4±2.7	N.S.
		平均血圧	7.4±3.3	8.2±3.9	N.S.
血圧の 日内較差 ^{注)}	単独群 (31)	収縮期血圧	29.1±13.9	31.3±20.7	N.S.
		拡張期血圧	20.1±10.4	19.4±10.3	N.S.
		平均血圧	21.3±9.5	21.0±10.7	N.S.
	併用群 (9)	収縮期血圧	36.8±11.8	37.0±20.0	N.S.
		拡張期血圧	21.1±9.9	22.6±9.9	N.S.
		平均血圧	22.8±10.0	24.5±14.7	N.S.
血圧の 平均値	単独群 (31)	収縮期血圧	169.5±22.5	153.7±21.6	p<0.01
		拡張期血圧	101.8±13.4	89.7±11.9	p<0.01
		平均血圧	124.4±15.2	111.0±14.1	p<0.01
	併用群 (9)	収縮期血圧	167.0±16.0	152.1±11.4	p<0.01
		拡張期血圧	101.7±5.5	93.1±5.1	p<0.05
		平均血圧	123.4±8.2	112.9±6.0	p<0.01

mean±S.D. (mmHg)、N.S. : 有意差なし、注) 最高値と最低値の差

・本態性高血圧症の血圧日内変動に及ぼす影響（24時間血圧）²⁹⁾

本態性高血圧症患者（軽症～中等症）14例にハイパジール_α錠をニブラジロールとして6～12mg/日、1日2回、12週間投与し、実薬投与前プラセボ投与時（観察期）及び実薬投与開始後8～12週目（治療期）に携帯型24時間自動血圧測定装置を用いて血圧及び脈拍数を測定した。ハイパジール_α錠投与により、血圧の日内リズムは変動せず、日中、夜間ともほぼ同程度に有意な降圧が認められた。脈拍数も日中、夜間ともに減少したが、その程度は日中でやや大きかった。

血圧・脈拍数の日内変動



時間帯別血圧及び脈拍数の変化

項目	時期	起床中	就寝中	全日	外来時
収縮期血圧 (mmHg)	観察期	159±13	143±15	154±14	175±16
	治療期	143±8 ^{***}	125±21 [*]	139±11 ^{**}	146±13 ^{**}
拡張期血圧 (mmHg)	観察期	97±10	85±9	93±9	102±12
	治療期	87±6 ^{***}	73±10 ^{**}	83±7 ^{***}	90±8 ^{**}
脈拍数 (拍/分)	観察期	76±6	65±7	73±6	71±7
	治療期	69±5 ^{***}	60±5 [*]	66±5 ^{***}	61±6 ^{**}

paired t-test * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001 mean±S.E.

・本態性高血圧患者に対する連続投与時の循環動態に及ぼす影響³⁰⁾

本態性高血圧症患者（軽症～中等症）10例にニプラジロール6～18mg/日、1日2回を3ヵ月間経口投与し、ニプラジロールの血行動態に及ぼす影響について検討した。

3ヵ月後に平均血圧が13mmHg以上下降した8症例の血行動態について検討したところ、心拍数は有意に減少し、心拍出量はほぼ不変で1回拍出量は有意に増加した。全末梢抵抗は軽度の減少傾向を示し、脈管容積弾性率は有意に減少した。また、左室収縮期相分析値では、ETは延長し、PEPは軽度短縮し、ET/PEPは増加した。さらに8例を血行動態的パターンにより、相対的に心拍出量の多い高心拍出量型3例と全末梢抵抗の増大した全末梢抵抗増大型5例に分類したが、いずれも心拍出量はほぼ不変、全末梢抵抗は減少した。

ニプラジロール投与前後の血行動態

	投与前	投与3ヵ月後
平均血圧 (mmHg)	131.8±12.7	112.9±11.8*
心拍数 (拍/分)	68.0±14.1	56.4±7.0*
心拍出量 (L/分)	5.04±0.89	4.97±1.22
1回拍出量 (mL)	75.4±11.9	87.7±16.6*
全末梢抵抗 (dyn・sec/cm ⁵)	2,133.5±336.1	1,922.3±532.8
脈管容積弾性率 (dyn/cm ⁵)	2,111.1±394.4	1,645.8±334.2*
ET (msec)	294.0±26.7	317.5±30.7
PEP (msec)	96.6±17.9	89.5±10.4
ET/PEP	3.11±0.48	3.56±0.23

ET : Ejection Time (駆血期)、PEP : Pre-Ejection Period (前駆血期)

Student's t-test * : p<0.05 (投与前との比較) mean±S.E (n=8)

高心拍出量型及び全末梢抵抗増大型における血行動態

	高心拍出量型 (n=3)		全末梢抵抗増大型 (n=5)	
	投与前	投与3ヵ月後	投与前	投与3ヵ月後
心拍出量 (L/分)	6.32±0.54	6.12±0.13	4.61±0.50	4.79±1.10
全末梢抵抗 (dyn・sec/cm ⁵)	1,740.5±259.5	1,556.0±96.17	2,395.3±130.8	2,020.0±359.3

mean±S.E.

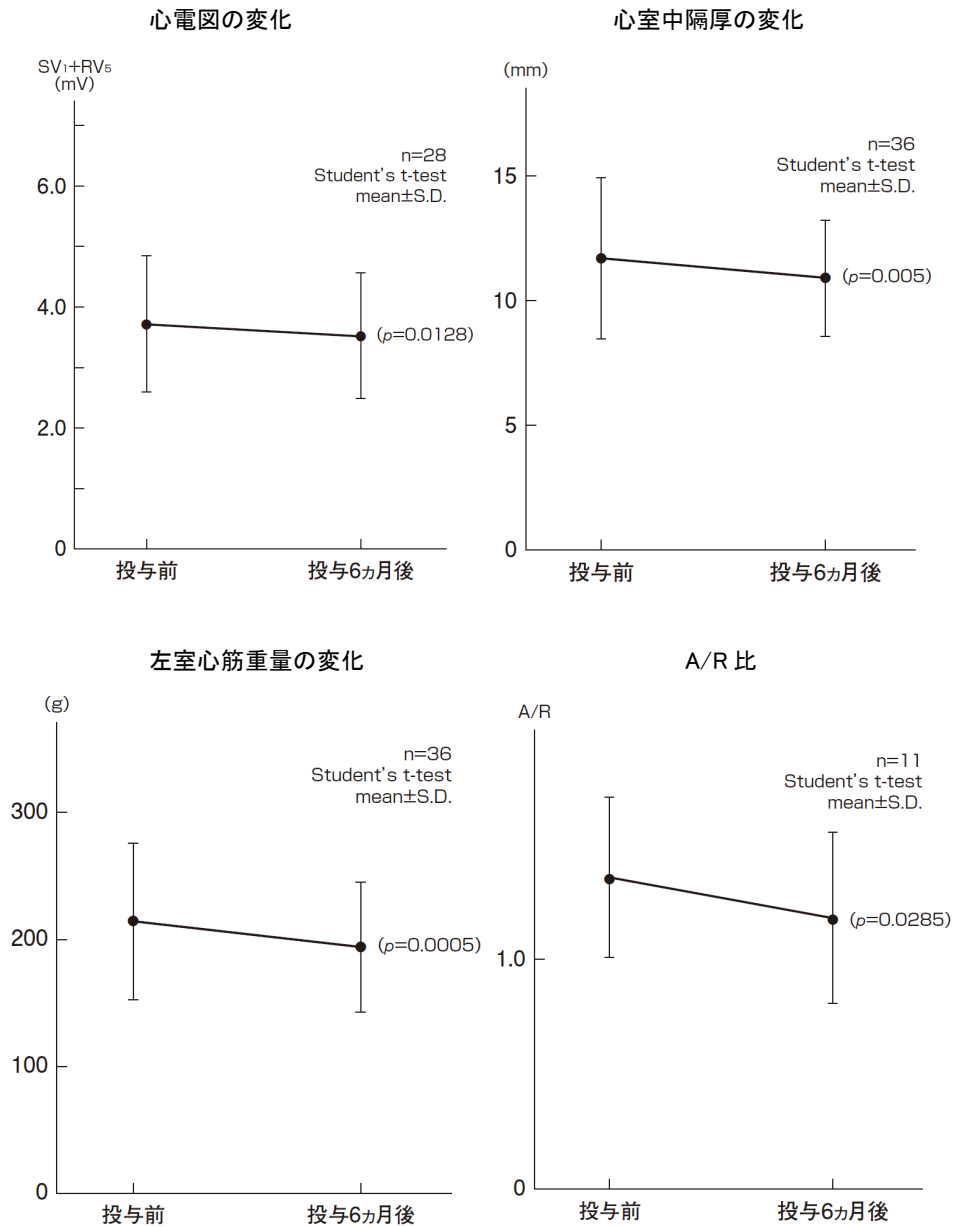
<参考>本態性高血圧症患者の降圧効果及び左室心筋重量と左室機能に及ぼす影響³¹⁾

本態性高血圧症患者46例にハイパジール_{ユー}錠をニプラジロールとして6～12mg/日、1日2回経口投与し、心電図、Mモード及びドップラー心エコーを用いたSV₁+RV₅、左室心筋重量、A/R比[※]などの計測より左室の心筋重量及び拡張機能に対する影響を検討した。

※A/R比 (心房収縮による左室流入のピーク速度と拡張早期急速流入のピーク速度の比) : 左室拡張機能の指標であり、値が低いほど拡張性が高い。

投与前及び投与1ヵ月後の収縮期血圧は174±17及び152±24、拡張期血圧は104±12及び91±11、平均血圧は128±12及び111±14であり、ハイパジール_{ユー}錠投与により有意に低下し(p<0.001、Student's t-test)、以後12ヵ月まで持続した(単位: mmHg、mean±S.D.)。

SV₁+RV₅、左室心筋重量、心室中隔厚、A/R比は投与6ヵ月後にはいずれも有意に減少した。左室心筋重量を215gで2群に分けて検討すると、左室心筋重量≥215gの症例では左室心筋重量は投与前267±49gから投与6ヵ月後226±52gと有意(p=0.0003)に減少し、A/R比も1.28±0.22から1.07±0.23と有意(p=0.0012)に減少した(mean±S.D.、Student's t-test)。なお、左室心筋重量<215gの症例では有意差はみられなかった。



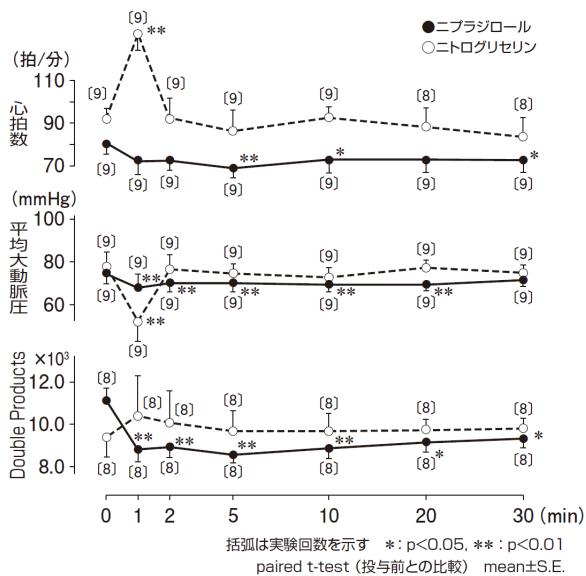
2) 抗狭心症作用

・冠血管に対する作用 (イヌ)³²⁾

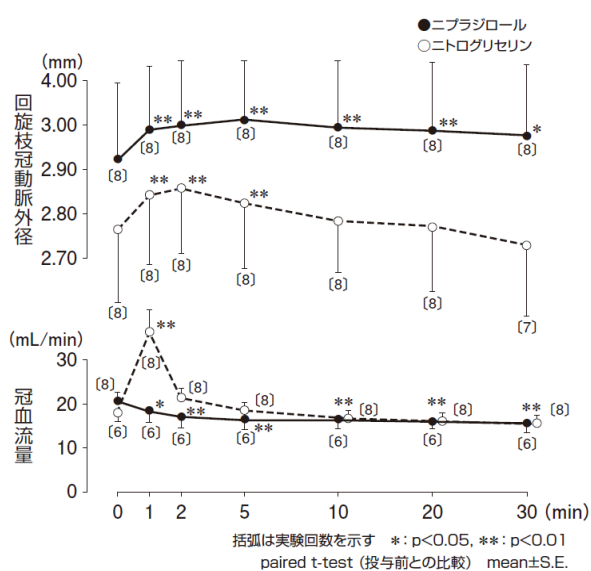
無麻酔イヌにニプラジロール (0.1mg/kg) 及びニトログリセリン (15 μ g/kg) を静脈内投与し、回旋枝冠動脈外径、冠血流量、心拍数、平均大動脈圧、double products (心拍数 \times 大動脈収縮期圧)、冠血管抵抗 (平均動脈圧/平均冠血流量) を測定、算出し、冠動脈に及ぼす影響について比較検討した。

その結果、ニプラジロール投与により心拍数、平均大動脈圧、double products は低下した。冠血管抵抗はやや増加したが回旋枝冠動脈外径は拡張し、その作用は持続したことより、ニプラジロールによる冠動脈の拡張作用が示された。また、冠血流量は減少したが、double products の低下によると考えられた。また、ニプラジロール静脈内投与後にニプラジロール及び脱ニトロニプラジロールの血中濃度を測定した。血中ニプラジロール濃度は投与5分後に最大となり以後漸次低下するが、60分後でも5ng/mL以上を維持していた。従って、ニプラジロールによる冠動脈拡張作用が持続すると考えられた。

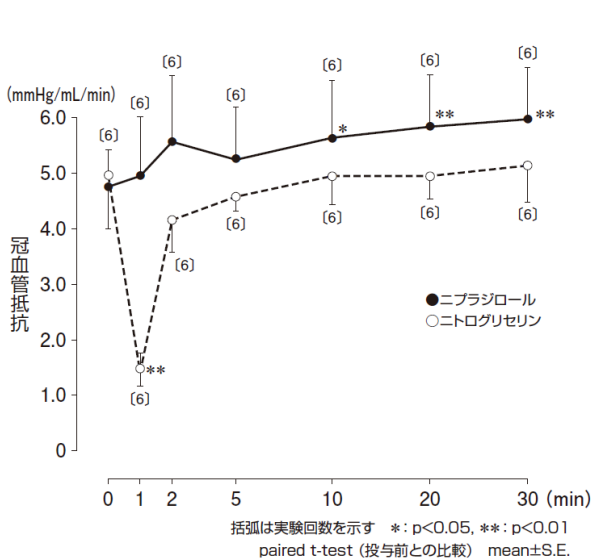
薬剤投与後の心拍数、平均大動脈圧、double products の推移



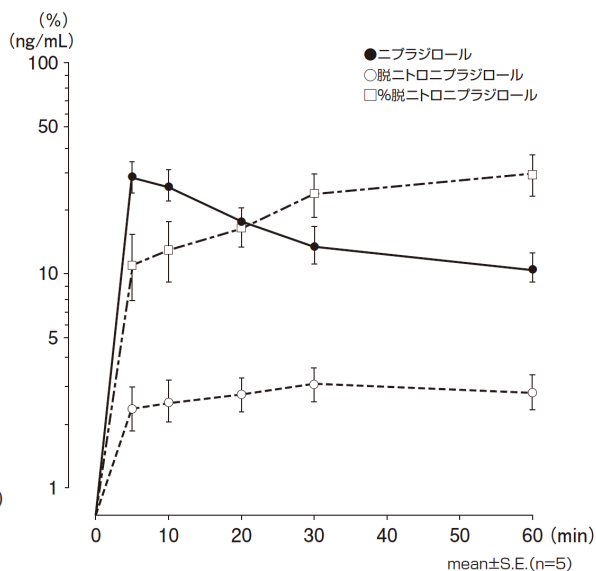
薬剤投与後の冠動脈径、冠血流量の推移



薬剤投与後の冠血管抵抗の推移



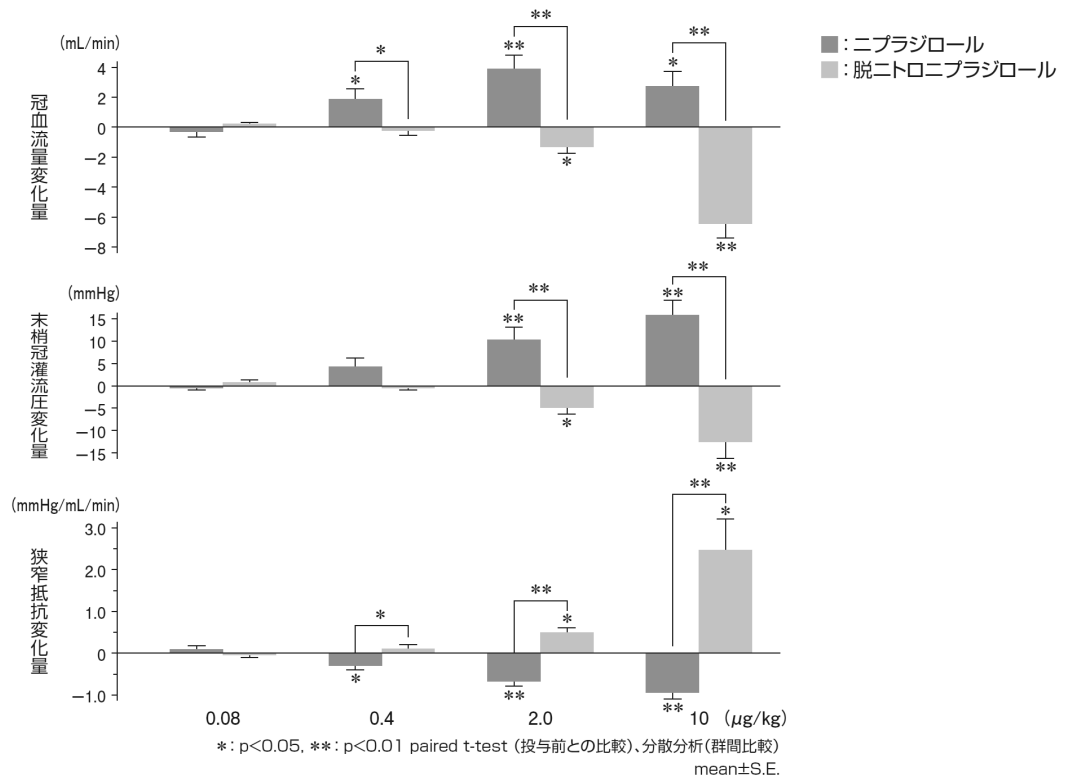
ニブラジロール静注後の血中濃度の推移



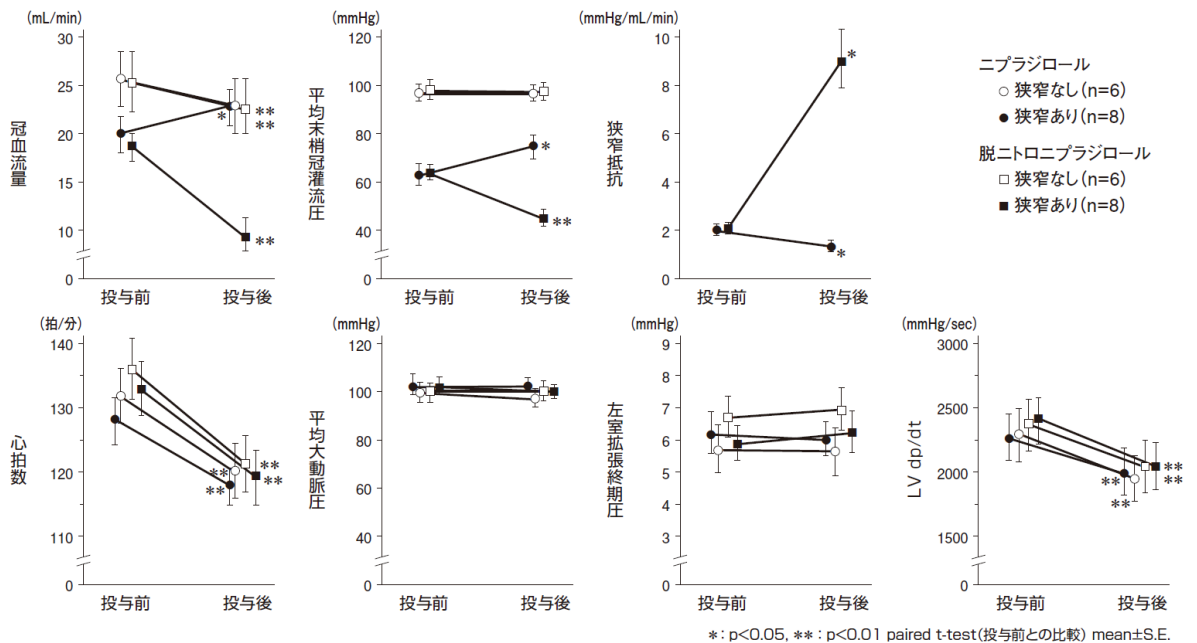
・狭心症モデルにおける冠血流量増加作用（イヌ）³³⁾

イヌの冠血管の内腔をバルーンにて部分狭窄した狭心症モデルにおいて、ニプラジロールの冠血流量に対する作用を検討した。その結果、ニプラジロールは0.4~10 μ g/kgの冠動脈内投与あるいは30 μ g/kgの静脈内投与で冠狭窄下の冠血流量を増加、末梢冠灌流圧を上昇、狭窄抵抗を低下させた。脱ニトロニプラジロールでは同様の作用を示さず、ニプラジロールはニトログリセリン類似の太い冠動脈の拡張作用を有することが示された。

冠狭窄下でのニプラジロールと脱ニトロニプラジロールの投与量-冠循環反応の関係



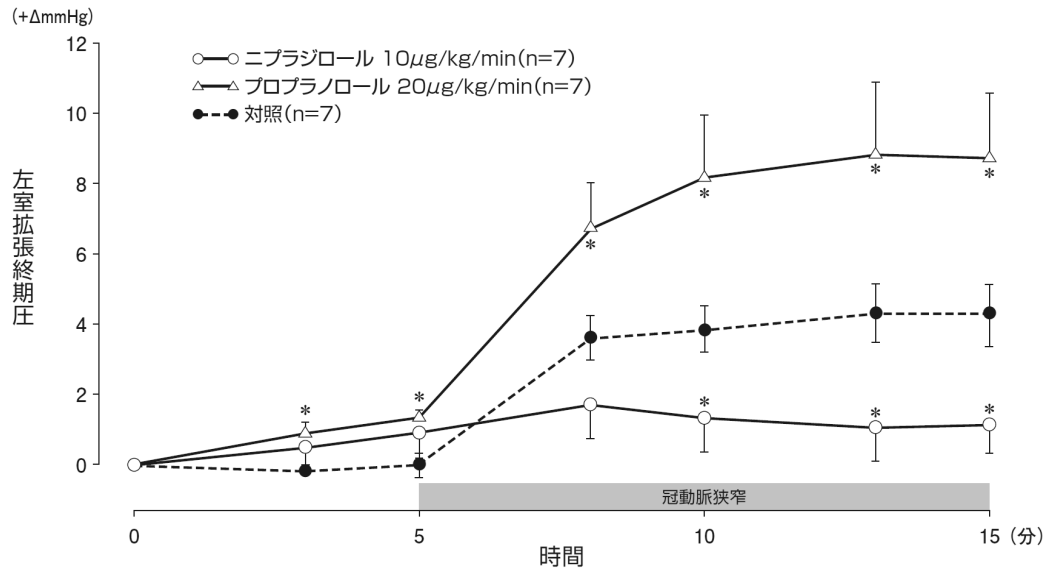
ニプラジロールと脱ニトロニプラジロールの静脈内投与の効果



・虚血心筋モデルにおける左室前負荷軽減作用及びエネルギー代謝障害に対する作用 (イヌ)³⁴⁾

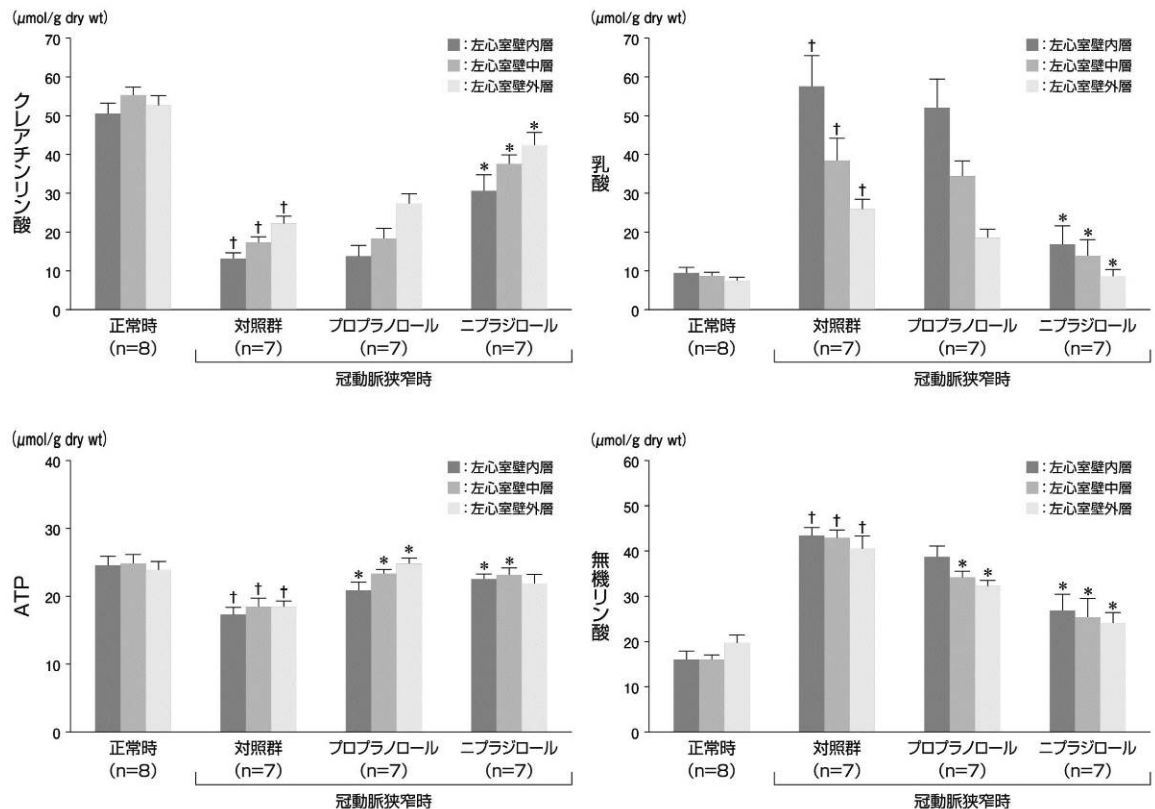
冠動脈狭窄により冠灌流圧を 30mmHg に低下させた麻酔イヌを用い、ニブラジロール 10 μ g/kg/min 静脈内投与による血行動態及び心筋エネルギー代謝に対する作用について検討した。ニブラジロールは虚血による左室拡張終期圧の上昇を軽減させた。また、虚血による ATP 及びクレアチンリン酸の減少、無機リン酸及び乳酸の増加を有意に抑制し、虚血心筋におけるエネルギー代謝を改善することが示唆された。

左室前負荷軽減作用



*: p<0.05(対照との比較)、Student's t-test mean \pm S.E.

虚血心筋におけるエネルギー代謝障害改善作用

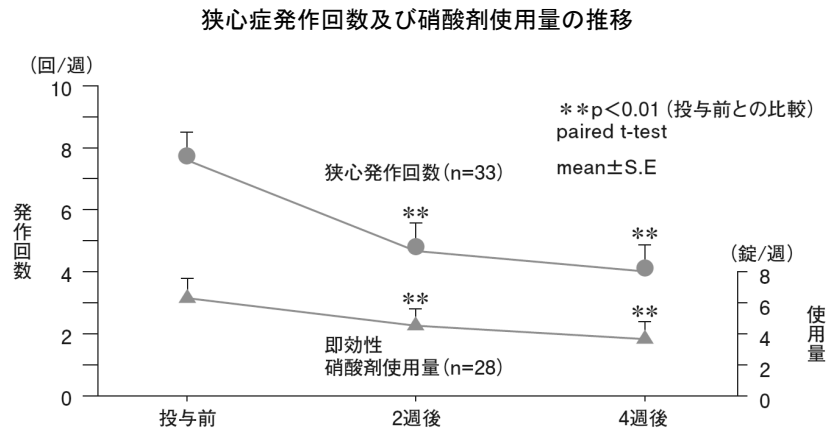


†: p<0.05(正常時と対照群との比較)、*: p<0.05(対照群と薬剤投与時との比較) Student's t-test mean \pm S.E.

・狭心症の発作回数、硝酸薬使用量に対する効果¹²⁾

狭心症患者 60 例にハイバジール[®]錠をニプラジロールとして 12mg/日、朝・夕 2 回 4 週間経口投与し、狭心症発作回数及び即効性硝酸薬使用量の推移より狭心症発作に対する効果を検討した。

発作回数が 2 分の 1 以下に減少した症例は、投与後 1~2 週間では 51.6% (16/31 例)、投与後 3~4 週間では 62.5% (20/32 例) であった。発作回数の平均値は投与前と比べ有意に減少した。また、試験期間中に即効性硝酸薬を使用した症例について、平均使用量の推移を検討したところ投与前に比べ有意に減少した。

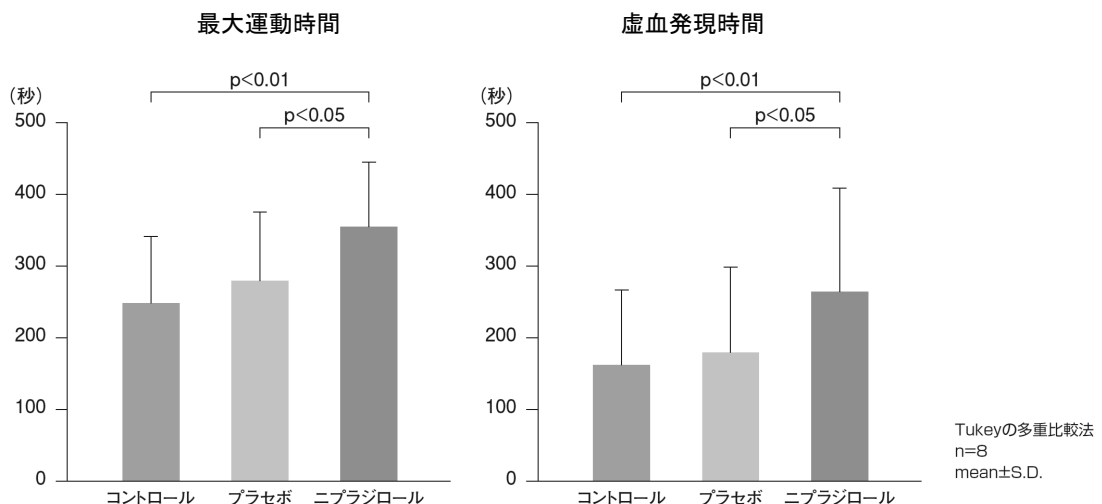


・狭心症患者の運動耐容能に及ぼす影響（最大運動時間、虚血発現時間）³⁵⁾

労作性狭心症及び労作兼安静狭心症患者 10 例にニプラジロール 6mg 又はプラセボを無作為に割り付けクロスオーバー法にて朝食後 1 回投与し、トレッドミルによる運動負荷試験を実施し、本剤投与前をコントロールとして運動耐容能等を測定した。

最大運動時間はコントロールとプラセボの間には有意差は認められなかったが、ニプラジロールはプラセボに比べて 27%、コントロールに比べて 41% 有意な延長を認めた。虚血発現時間（心電図上 ST-T 変化）についてもプラセボに比べて 46%、コントロールに比べて 63% の有意な延長を認めた。

また、心血管パラメータについて、安静時心拍数はニプラジロールで有意に低下し、最大運動時並びに同一運動負荷時の心拍数はニプラジロールがプラセボ及びコントロールに比べ有意に少なく、運動による心拍数増加が抑制された。最大運動時の RPP (Rate pressure product ; 心拍数×収縮期血圧) ではニプラジロールはプラセボに比べ 20%、コントロールに比べ 18% 有意に減少し、同一運動負荷時 RPP でもニプラジロールはプラセボに比べ 26%、コントロールに比べ 34% 有意に減少し、ニプラジロールによる心筋酸素消費量の抑制が示された。



心血管パラメータ

		心拍数 (/分)	収縮期血圧 (mmHg)	RPP (×100)	△ST 下降度 (mm)
安静時	コントロール	82.6±9.5	134.0±16.7	—	—
	プラセボ	81.9±6.5	131.1±14.9	—	—
	ニブラジロール	62.8±5.4	119.7±11.3	—	—
	Tukey の多重比較	①**②**③N.S.	①N.S.②N.S.③N.S.	—	—
同一運動 負荷時	コントロール	126.0±19.8	161.1±11.0	203.7±38.7	1.8±0.5
	プラセボ	119.3±19.4	158.1±11.1	189.1±35.9	1.4±0.7
	ニブラジロール	95.9±20.8	134.9±10.8	135.1±20.5	0.7±0.7
	Tukey の多重比較	①**②**③N.S.	①**②**③N.S.	①**②**③N.S.	①**②**③N.S.
最大 運動時	コントロール	127.3±18.7	160.6±11.2	197.0±30.7	1.7±0.5
	プラセボ	127.0±12.0	160.6±18.9	201.3±24.0	1.6±0.6
	ニブラジロール	107.3±13.3	150.3±18.9	161.1±28.3	1.6±0.6
	Tukey の多重比較	①**②**③N.S.	①N.S.②N.S.③N.S.	①*②**③N.S.	①N.S.②N.S.③N.S.

①ニブラジロールとコントロールとの比較

②ニブラジロールとプラセボとの比較

③コントロールとプラセボとの比較

△ST：安静時の心電図との差、RPP：Rate pressure product（心拍数×収縮期血圧）

**：p<0.01、*：p<0.05、N.S.：有意差なし

n=7（安静時、最大運動時の心拍数及び最大運動時の△ST 下降度は n=8）

・狭心症患者の運動耐容能に及ぼす影響（プロプラノロールとの比較）³⁶⁾

慢性安定型労作性狭心症患者 20 例を対象に狭心症薬休薬時に多段階増量法による運動負荷試験^{注1)} 実施後、10 例にニブラジロール 6mg 経口投与、10 例にプロプラノロール 10mg 静脈内投与し、運動負荷試験を再度実施した。無投薬下、投薬下の安静時、同一運動負荷時^{注2)} 及び最大運動時における循環動態を測定した。

注1) 運動終点は症候限界性とし、中等度以上の胸痛、強い疲労感又は呼吸困難にて終了した。

注2) 無投薬下と投薬下試験のいずれにおいても終了しているステージのうち最も負荷量の高いステージ。

なお、同一運動負荷時の負荷量はニブラジロール 38±13watt、プロプラノロール 42±21watt であり両群に有意差は認められなかった (Student's t-test)。

- ・安静時：いずれの群も心拍数を有意に減少させた（ニブラジロール：p<0.001 プロプラノロール：p<0.05、paired t-test（以下同様））。また、ニブラジロールは RPP（Rate pressure product；心拍数×収縮期血圧）を、プロプラノロールは心拍出係数を有意に減少させた（ニブラジロール：p<0.05 プロプラノロール：p<0.05）。
- ・同一運動負荷時：いずれの群も心拍数（ニブラジロール：p<0.01 プロプラノロール：p<0.001）、RPP（ニブラジロール：p<0.05 プロプラノロール：p<0.01）を有意に減少させ、虚血性 ST 低下を有意に改善させた（ニブラジロール：p<0.001 プロプラノロール：p<0.01）。また、ニブラジロールは平均肺毛細管圧を有意に減少させた（p<0.05）。プロプラノロールは心拍出係数を有意に減少させた（p<0.05）。
- ・最大運動時：いずれの群も運動時間を有意に改善させた（ニブラジロール：p<0.001 プロプラノロール：p<0.01）。また、プロプラノロールは、心拍数、RPP、心拍出係数を有意に低下させ（p<0.05）、虚血性 ST 低下を軽減させた。なお、運動負荷終了時の症状は無投薬下ではいずれの群も全例狭心痛であり、ニブラジロール投薬下では 8 例、プロプラノロール投薬下では 7 例が狭心痛であった。

以上より、ニブラジロールは労作性狭心症患者の左室前負荷を軽減させることを示した。

(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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII.1. (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

単回経口投与

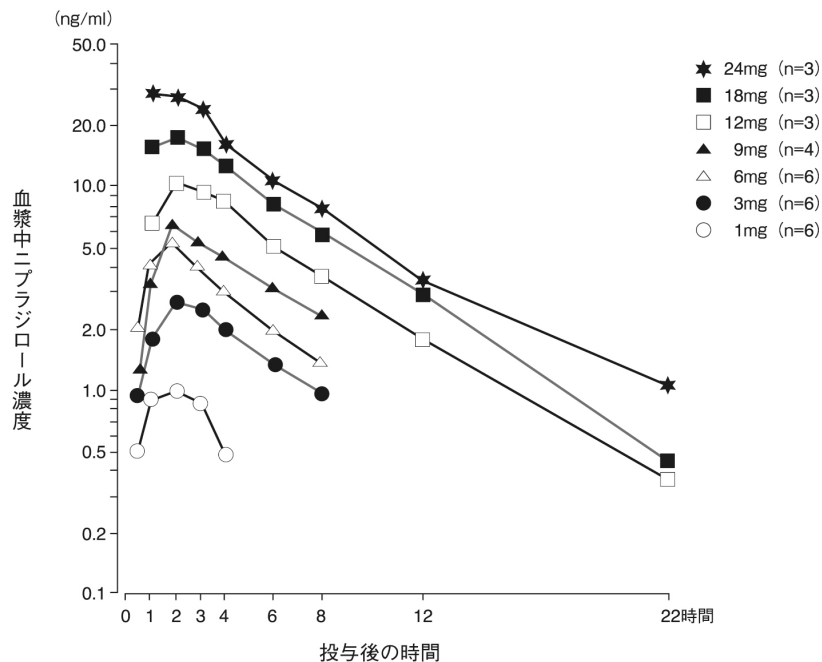
健康成人男子³⁷⁾

健康成人男子 6 例にハイパジール_{コーラ錠} 3 をニプラジロールとして 1mg^{注)}~24mg を 1 週間以上の間隔をあけて、軽食摂取 1.5 時間後に水 150mL とともに経口投与し、投与後 22 時間まで採血、24 時間まで採尿し、ニプラジロール及び脱ニトロニプラジロール等を測定した。

ニプラジロールは約 2 時間で最高血漿中濃度に達し、生物学的半減期は約 3.7 時間であった。投与量と AUC_{0-∞}は相関しており、投与量と 24 時間累積尿中排泄量から算出した生物学的利用率 F は用量に依存することなく、投与量の 35.1% (31.5~41.6%) であり、初回通過代謝は 64.9%と推察された。

注) 1mg については試作錠を使用した。

ニプラジロール単回投与時における血漿中濃度推移



ニプラジロール単回投与時の血中濃度パラメータ

投与量 (例数)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	F	Xu (mg)	Clr (L/min)	Clp (L/min)	Vd (L/kg)
1mg (6)	1.83 ±0.31	1.19 ±0.17	5.60 ±0.48	—	0.339 ±0.021	0.050 ±0.006	0.15 ±0.01	1.02 ±0.03	—
3mg (6)	2.33 ±0.33	2.96 ±0.47	18.26 ±2.10	3.61 ±0.25	0.363 ±0.029	0.189 ±0.034	0.17 ±0.03	1.02 ±0.05	5.43 ±0.64
6mg (6)	1.67 ±0.21	5.72 ±0.65	31.12 ±4.71	3.34 ±0.28	0.315 ±0.030	0.254 ±0.037	0.15 ±0.02	1.06 ±0.06	4.69 ±0.39
9mg (4)	2.00 ±0.00	6.20 ±0.72	41.59 ±7.37	4.09 ±0.18	0.315 ±0.038	0.642 ±0.109	0.26 ±0.02	1.17 ±0.06	7.01 ±0.40
12mg (3)	3.00 ±0.58	11.30 ±2.81	70.15 ±9.06	4.13 ±0.24	0.362 ±0.028	0.841 ±0.028	0.21 ±0.02	1.05 ±0.06	6.35 ±0.67
18mg (3)	1.67 ±0.33	19.05 ±2.26	123.27 ±8.77	3.84 ±0.06	0.393 ±0.015	1.168 ±0.072	0.16 ±0.02	0.96 ±0.03	5.42 ±0.49
24mg (3)	1.33 ±0.33	34.57 ±3.50	179.24 ±25.18	3.99 ±0.26	0.416 ±0.031	1.814 ±0.122	0.17 ±0.02	0.94 ±0.06	5.50 ±0.49
1-24mg (31)	1.97 ±0.14	—	—	3.69 ±0.11	0.351 ±0.012	—	0.18 ±0.01	1.04 ±0.02	5.62 ±0.26

mean±S.E.

F：投与量と24時間累積尿中排泄量から算出した生物学的利用率 Xu：24時間累積尿中排泄量

Clr：腎クリアランス Clp：血漿クリアランス

腎不全患者³⁸⁾

維持血液透析中の患者（非透析時投与7例、透析時投与10例）を対象に非透析時にハイパジール_{コラー錠}3を2錠（ニプラジロールとして6mg）単回経口投与し、血漿中ニプラジロール及び脱ニトロニプラジロール濃度を測定した。また、透析開始時にハイパジール_{コラー錠}3を同様に投与し、1、2、3及び4時間後の透析器の動脈側及び静脈側の血漿中ニプラジロール及び脱ニトロニプラジロール濃度を測定した。

・非透析時投与

血漿中ニプラジロール濃度は服用後3.43±0.37時間で最高血中濃度8.2±0.8ng/mLに達し、T_{1/2}は5.629±0.337時間であり、48時間後では血漿中に検出されなかった。血漿中脱ニトロニプラジロール濃度は5.43±1.13時間で最高血中濃度19.9±1.9ng/mLに達し、T_{1/2}は25.581±2.924時間であり、48時間後でも6.2±1.1ng/mL検出された（mean±S.E.）。腎不全患者では、ニプラジロール、脱ニトロニプラジロールともにC_{max}の増大、AUC_{0-∞}の増大、T_{1/2}の延長が認められた。

薬物動態パラメータ（非透析時投与）

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
ニプラジロール	3.43±0.37	8.2±0.8	76.34±8.87	5.629±0.337
脱ニトロニプラジロール	5.43±1.13	19.9±1.9	813.91±121.15	25.581±2.924

mean±S.E.

・透析時投与

ニプラジロール投与後4時間での透析器の動脈血漿中濃度はニプラジロールが6.83±0.96ng/mL、脱ニトロニプラジロールが13.49±0.91ng/mLであった。静脈/動脈の血漿中濃度比はニプラジロールで0.70~0.77、脱ニトロニプラジロールで0.64~0.82であり、ニプラジロール及び脱ニトロニプラジロールは透析膜を通過することが示された。また、ニプラジロール及び脱ニトロニプラジロールのクリアランス*は56.7±3.9mL/min及び62.3±4.3mL/minとなった。

※クリアランス式	$\frac{\text{動脈血漿中濃度} - \text{静脈血漿中濃度}}{\text{動脈血漿中濃度}} \times \text{血液流量}$	透析中の血液流量:平均200mL/min
----------	---	----------------------

薬物動態パラメータ（透析時投与）

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
ニプラジロール	1.67±0.21	5.72±0.65	31.1±4.7	3.34±0.28
脱ニトロニプラジロール	2.00±0.45	16.63±1.22	195.9±17.2	7.52±0.69

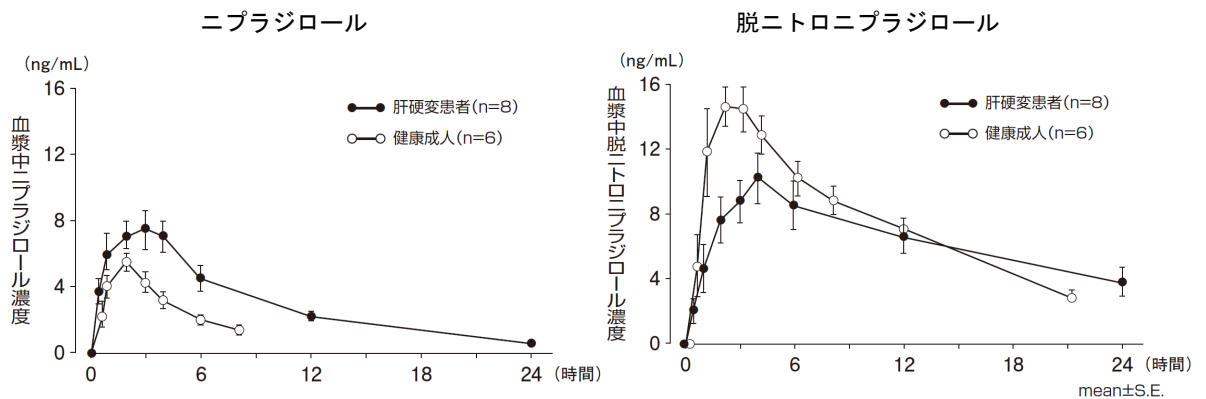
mean±S.E.

「VIII.5.慎重投与内容とその理由（4）」の項参照

肝硬変患者³⁹⁾

代償性肝硬変患者 8 例にハイパジール_{ユー}錠 3 をニプラジロールとして 6mg 単回経口投与し、24 時間までの血漿中及び尿中ニプラジロール及び脱ニトロニプラジロールを測定した。肝硬変患者の血漿中ニプラジロールは高濃度で推移し、T_{max} が 2.8±0.4 時間、C_{max} が 8.43±0.98ng/mL、T_{1/2} が 4.43±0.23 時間であり、脱ニトロニプラジロールは、T_{max} が 4.4±1.1 時間、C_{max} が 11.19±1.27ng/mL、T_{1/2} が 11.49±1.38 時間であった (mean±S.E.)。健康成人男子を対象とした単回投与時の薬物動態（文献値）と比較すると、肝機能低下時にはニプラジロールの代謝クリアランスは低下し、T_{1/2} が延長し、C_{max}、AUC_{0-∞}、Xu が増大していることが示された。

ニプラジロール 6mg 投与時の血漿中濃度



(文献値：Yoshimura, M. et al. : 臨床薬理 16.679 (1985))

薬物動態学的パラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	F	Xu (mg)	Cl _r (L/min)	Cl _p (L/min)	V _d (L)
肝硬変患者 (n=8)	2.8 ±0.4*	8.43 ±0.98	73.89 ±8.98**	4.43 ±0.23**	0.521 ±0.028**	0.459 ±0.062*	0.11 ±0.01	0.74 ±0.04**	281.5 ±18.0
健康成人 (n=6)	1.7 ±0.2	5.72 ±0.65	31.12 ±4.71	3.34 ±0.28	0.315 ±0.030	0.254 ±0.037	0.15 ±0.02	1.06 ±0.06	277.5 ±17.0

mean±S.E.

*: p<0.05、**: p<0.01 (健康成人男子との比較)

F: 投与量と 24 時間累積尿中排泄量から算出した生物学的利用率 Xu: 24 時間累積尿中排泄量

Cl_r: 腎クリアランス Cl_p: 血漿クリアランス

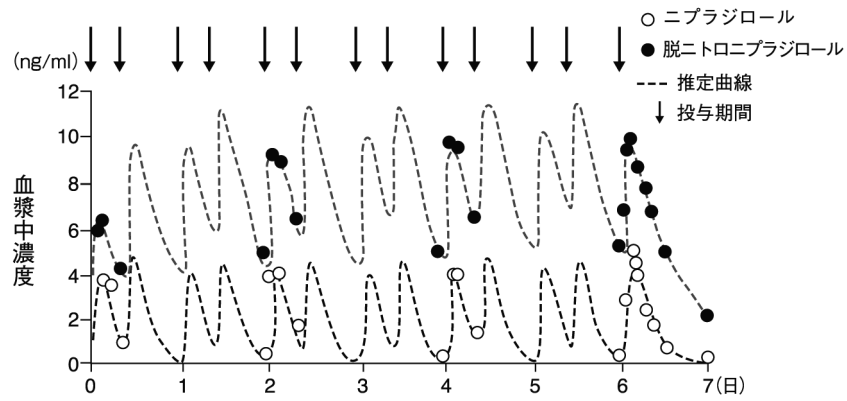
「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 単回投与 健康成人男子」の項参照

反復経口投与³⁷⁾

健康成人男子 5 例にハイパジール_{ユー}錠 3 をニプラジロールとして 12mg/日、1 日 2 回食後（9 時及び 18 時）、7 日間（7 日目は 9 時のみ）経口投与し、投与開始 1、3、5 及び 7 日目に採血、1～7 日目まで採尿し、各々、ニプラジロール及び脱ニトロニプラジロールを測定した。

各投与日におけるニプラジロールの T_{max}、C_{max}、C_{min} 及び T_{1/2} の平均値は、各々、2.4 時間、4.7ng/mL、0.6ng/mL 及び 3.2 時間であり、反復投与期間中は変動しなかった。また、反復期間中のニプラジロール濃度は、初回投与後得られた成績に基づく理論曲線と良く一致した。脱ニトロニプラジロールについては、各投与日における第 1 回投与後の血漿中濃度から得られた C_{max}、C_{min} 値は、最初の 3 日間増大し、その後、平衡状態（C_{max}: 約 10ng/mL）に達し、初回投与から推定した値と一致した。

ニプラジロール反復投与時の血漿中濃度



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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) コンパートメントモデル

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

「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

「VII.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

「VII.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

ヒト血清アルブミン結合率：11%

ヒト α_1 -酸性糖蛋白結合率：26%

ヒト血漿蛋白結合率：34%

(平衡透析法による)

3. 吸収

<参考：ラット>

ニプラジロールの吸収部位を幽門結紮ラットへの胃内及び十二指腸内投与により、あるいは *in situ* ループ法により検討した結果、胃を除く小腸の全域から速やかに吸収されることが観察された。なお、十二指腸ループからの消失率は最も高く、1時間で約90%であった。⁴⁰⁾

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

<参考：ラット>

妊娠中期及び後期のラットに [¹⁴C] ニプラジロールを投与すると、投与後30分より胎盤、卵巣、子宮の各組織は母体全血中濃度よりやや高い傾向を示した。一方、胎仔全身及び羊水は低かった。胎仔の各組織内濃度は肺が最も高く、ついで肝臓、腎臓、心臓、全血、脳の順に分布した。⁴¹⁾

(3) 乳汁への移行性

<参考：ラット>

授乳ラットに [¹⁴C] ニプラジロールを経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後1時間で最高値を示したが、全血中濃度の低下に伴い減少し、投与後24時間には最高値の約3%まで減少した。⁴¹⁾

(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

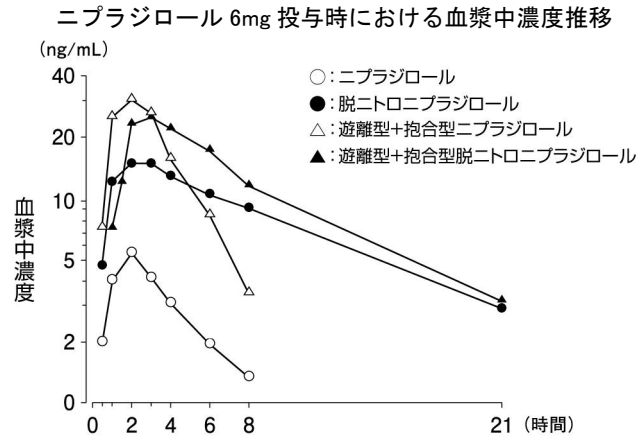
<参考：ラット>

雄性ラットに [¹⁴C] ニプラジロールを投与した後、大部分の組織は1～2時間後に最高濃度を示し、胃、小腸、肝臓、腎臓、肺に高い放射能濃度が認められたが、大部分の組織内濃度は投与後24時間までに著しく減少し、72時間後にはほとんど消失した。⁴²⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

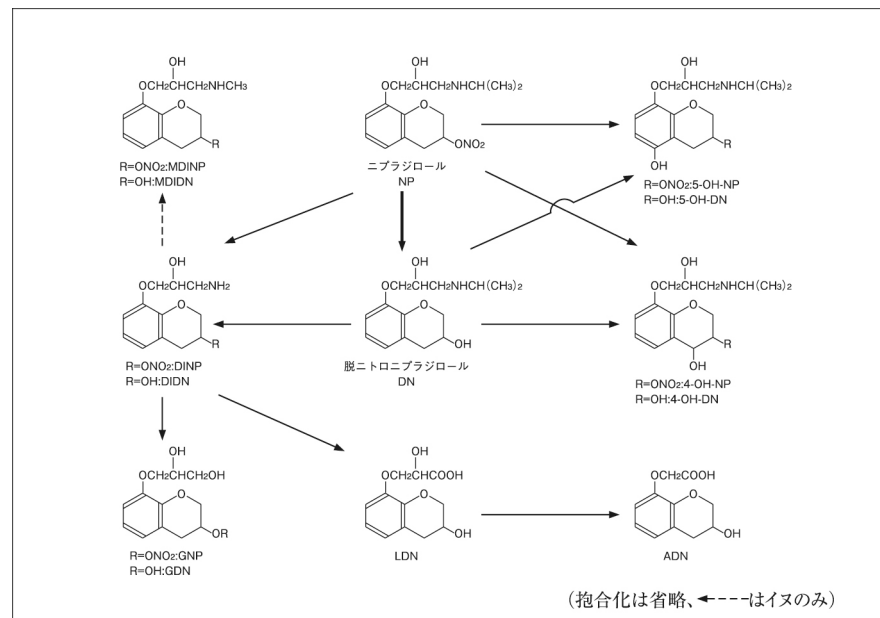
健康成人男子6例にハイパジール_α錠3をニプラジロールとして6mgを軽食摂取1.5時間後に水150mLとともに経口投与した結果、主代謝物として脱ニトロニプラジロール、ニプラジロールのグルクロン酸抱合体及び脱ニトロニプラジロールのグルクロン酸抱合体が血漿中に検出され、各々2.2、2.4及び3.2時間で最高血漿中濃度に達し、半減期は約7.9、2.7及び4.8時間であった。³⁷⁾



イヌ及びヒトにおける検討により、ニプラジロールは主に肝臓で代謝され、その主な代謝物は脱ニトロ体であった。⁴³⁾

<参考>

ヒト及び各種動物（イヌ・サル・ウサギ・ラット・マウス）におけるニプラジロール代謝経路



略語

NP : ニプラジロール	DN : 脱ニトロニプラジロール
DINP : N-脱イソプロピルニプラジロール	DIDN : N-脱イソプロピル脱ニトロニプラジロール
MDINP : N-メチル脱イソプロピルニプラジロール	MDIDN : N-メチル脱イソプロピル脱ニトロニプラジロール
GNP : グリコール型ニプラジロール	GDN : グリコール型脱ニトロニプラジロール
LDN : 乳酸型脱ニトロニプラジロール	ADN : 酢酸型脱ニトロニプラジロール

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

<参考: ラット>

雄性ラットにニプラジロールを反復経口投与した結果、投与初期に肝薬物代謝酵素活性のわずかな低下が一過性に観察されたが、さらに投与を繰り返すことにより対照群との差がほとんどみられなくなり、反復投与による影響は少ないことが認められた。⁴⁴⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過代謝 64.9%³⁷⁾

「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 単回投与 健康成人男子」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

<参考：モルモット、イヌ、ラット>

脱ニトロニプラジロールは、ニプラジロールの 1/11～1/19 強度の非選択性 β 受容体遮断作用を有するが、血管弛緩作用及び α 受容体遮断作用を有しない。²¹⁾

(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

主に腎

(2) 排泄率

健康成人男子 3 名にニプラジロール 12～24mg 単回投与したときの尿中代謝物の内訳は下表のとおりであり、投与後 24 時間の総尿中排泄率は 59.2%であった。³⁷⁾

ニプラジロール単回経口投与時の尿中代謝物

代謝物*	排泄量（投与量に対する％）		
	遊離型代謝物	グルクロン酸抱合体	計
NIP（ニプラジロール）	7	10.5	17.5
DNIP（脱ニトロニプラジロール）	17.4	5.7	23.1
4-hydroxy NIP	5.6	2.2	7.8
4-hydroxy DNIP	3.6	n.d.	3.6
5-hydroxy NIP	n.d.	n.d.	n.d.
5-hydroxy DNIP	n.d.	n.d.	n.d.
N-deisopropyl NIP	2.6	1.2	3.8
N-deisopropyl DNIP	0.9	0.8	1.7
N-methyldeisopropyl NIP	n.d.	n.d.	n.d.
N-methyldeisopropyl DNIP	n.d.	n.d.	n.d.
NIP glycol	n.d.	n.d.	n.d.
DNIP glycol	n.d.	n.d.	n.d.
DNIP lactic acid	1.2	n.d.	1.2
DNIP acetic acid	0.5	n.d.	0.5
Total	38.8	20.4	59.2

※構造式は「VII.5.代謝（1）<参考>」の項参照

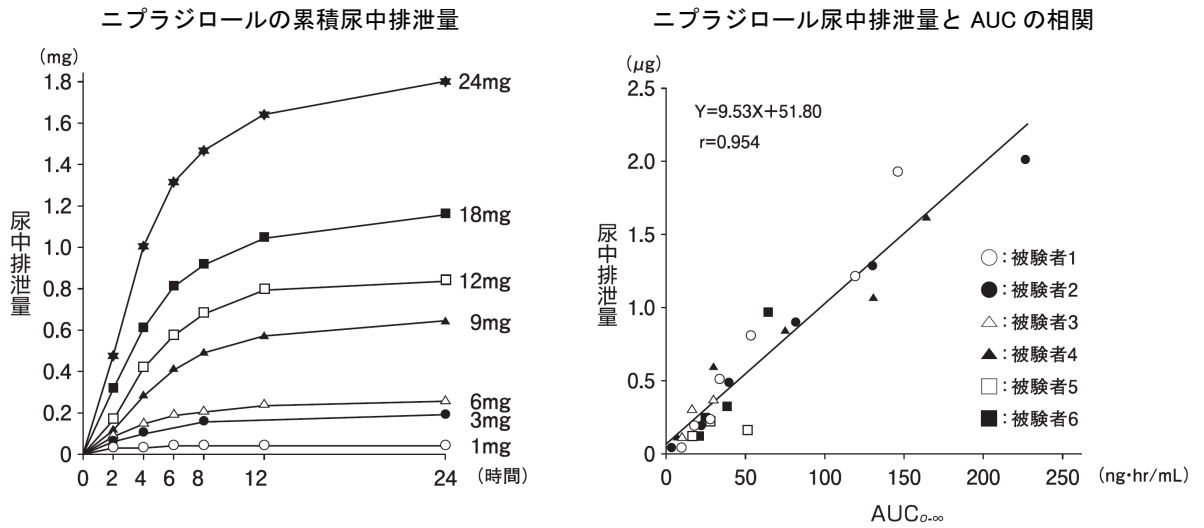
ニプラジロール投与量 12～24mg の代謝物の平均値

n.d.：検出限界以下

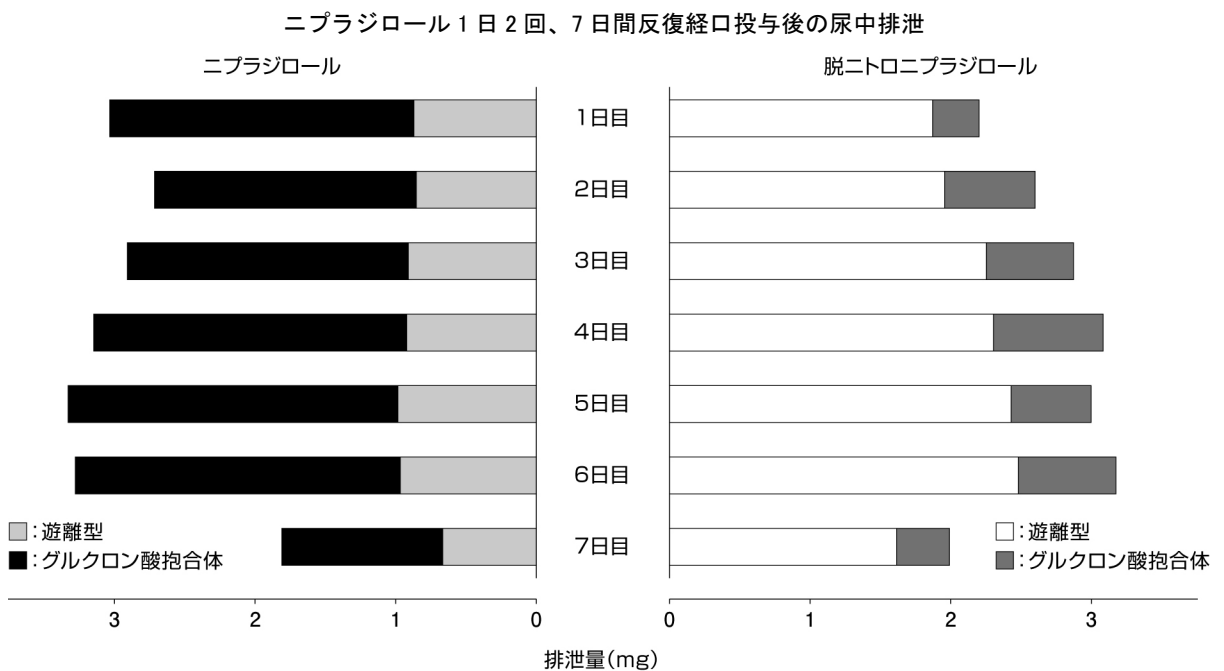
(3) 排泄速度

健康成人男子 3～6 例にニプラジロールとして 1～24mg を単回経口投与したとき、ニプラジロール未変化体は投与後 12 時間までに尿中に排泄され、24 時間以内にほとんど終了した。また、AUC に対して Xu は相関しており、Clr は 0.18L/min、腎以外のクリアランス (Clp-Clr) は 0.86L/min と推察され、代謝クリアランスが高いと考えられた。(Xu：24 時間累積尿中排泄量、Clr：腎クリアランス、Clp：血漿クリアランス)

尿中に排泄されたニプラジロール未変化体量は、用量に依存することなく、6.3%であった。尿中排泄量の経時変化は血漿中濃度の経時変化と近似していた。



また、健康成人男子 5 例にニプラジロール 6mg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与したとき、1 日毎に測定したニプラジロール尿中排泄量はほとんど等しく、総尿中排泄量 (mean±S.E.) は 6.35±0.71mg であり、投与量の 8.14±0.91%であった。脱ニトロニプラジロールの尿中排泄量は 1 日目から 3 日目あるいは 4 日目 (2.30mg) まで徐々に増大した。総尿中排泄量は 14.86±1.07mg であり、総投与量の 22.1±1.6%であった。³⁷⁾



<参考：ラット>

雄性ラットに [¹⁴C] ニプラジロールを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した結果、反復投与期間中の尿・糞中への放射能の排泄率はほぼ一定であり、総投与量に対する累積排泄率は尿中が 38.7%、糞中が 59.9%であった。⁴⁴⁾

7. 透析等による除去率

血液透析患者 10 例において、透析開始時にニプラジロール 6mg を経口投与した結果、ニプラジロール及び脱ニトロニプラジロールの透析膜通過性が示された。³⁸⁾

「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 単回経口投与 腎不全患者」の項参照

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) 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、バルデナフィルクエン酸塩水和物、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）

（解説）

- (1)～(6)、(8) 臨床試験における副作用の成績及び同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。
- (7) 自主改訂（1999年2月）に基づく。
- (9) シルデナフィルクエン酸塩：1999年1月25日付厚生省医薬安全局安全対策課長通知 医薬安第5号に基づく。

バルデナフィルクエン酸塩水和物：2004年7月自主改訂に基づく。

タダラフィル：2007年11月自主改訂に基づく。

ニプラジロールを含む硝酸薬及びNO供与剤は平滑筋細胞内でNOを放出する。放出されたNOは、グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリックGMP（cGMP）の生成を促進して細胞内のCa²⁺濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィルクエン酸塩水和物及びタダラフィルは、cGMPを分解するホスホジエステラーゼ5を阻害することにより、cGMPの分解を抑制する。このため、両剤を併用すると本剤の降圧作用が増強され、過度に血圧が低下するおそれがある。

リオシグアト：2014年8月自主改訂に基づく。

本剤とリオシグアトはともにcGMPの産生を促進するため、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され、過度に血圧が低下するおそれがある。

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

〔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。

(解説)

1999年2月自主改訂に基づく。

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) 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）

(解説)

- (1) (2) (4) (7) 臨床試験における副作用の成績及び同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。
- (3) (5) (6) 1999年2月自主改訂に基づく。

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) 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。

(解説)

- (1) (2) (4) 臨床試験における副作用の成績及び同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。
- (3) (5) 1999年2月自主改訂に基づく。
- (6) 「VIII.2.禁忌の項 (9) の内容とその理由」（解説）参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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） バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ） タダラフィル（シアリス） （アドシルカ） （ザルティア）	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 リオシグアト（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。

（解説）：

「VIII.2.禁忌の項（9）の内容とその理由」（解説）参照

バイアグラ：1999年1月25日付厚生省医薬安全局安全対策課長通知 医薬安第5号に基づく。

レビトラ：2004年7月自主改訂に基づく。

シアリス：2007年11月自主改訂に基づく。

レバチオ、アドシルカ、ザルティア、アデムパス：2014年8月自主改訂に基づく。

(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
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 トルブタミド 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。
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、 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 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 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。

(解説)

レセルピン、血糖降下剤、カルシウム拮抗剤、クロニジン、クラス I 抗不整脈剤：臨床試験における副作用の成績及び同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

ジギタリス製剤、非ステロイド性抗炎症剤、降圧作用を有する他の薬剤：1999 年 2 月自主改訂に基づく。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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、 γ GTP、LAP、AL-P 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)

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

1996 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課長事務連絡に基づく (企業報告)。

(3) その他の副作用

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
過 敏 症 ^{注1)}		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 ^{注1)}	涙液分泌減少 等 ^{注1)、注2)}
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 (GOT)、ALT (GPT)、 γ GTP、LAP、LDH の上昇	
代 謝 系		尿酸値の上昇、CK (CPK)、AL-P 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	

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) β 遮断薬の投与によりあらわれたとの報告がある。

(解説)

霧視：1995年12月15日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

しびれ感、もうろう状態、味覚障害、AL-Pの上昇、糖尿病悪化、高脂血症、不整脈、房室解離、PQ延長、咳、鼻出血、白血球増多、白血球減少、好酸球増多、血小板減少、クレアチニン上昇、疼痛〔四肢〕、頸部硬直、嘔声：自主改訂（1999年2月）に基づく。

その他：臨床試験における副作用の成績及び同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度

	承認時までの調査	使用成績調査	計
調査症例数	1625	16655	18280
副作用発現症例数	195	188	383
副作用発現件数	298	227	525
副作用発現症例率	12.00%	1.13%	2.10%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績調査	計
皮膚・皮膚付属器障害	9 (0.55)	7 (0.04)	16 (0.09)
発疹	7 (0.43)	5 (0.03)	12 (0.07)
掻痒感	2 (0.12)	3 (0.02)	5 (0.03)
中枢・末梢神経系障害	48 (2.95)	37 (0.22)	85 (0.46)
めまい・ふらつき	23 (1.42)	22 (0.13)	45 (0.25)
頭痛・頭重	21 (1.29)	14 (0.08)	35 (0.19)
肩こり	2 (0.12)		2 (0.01)
頸部硬直		1 (0.01)	1 (0.01)
しびれ感	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
嗄声	1 (0.06)		1 (0.01)
もうろう状態		1 (0.01)	1 (0.01)
自律神経系障害	2 (0.12)		2 (0.01)
発汗	2 (0.12)		2 (0.01)
視覚障害		1 (0.01)	1 (0.01)
霧視		1 (0.01)	1 (0.01)
聴覚・前庭障害	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
耳鳴	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
その他の特殊感覚障害	1 (0.06)	3 (0.02)	4 (0.02)
味覚異常	1 (0.06)	3 (0.02)	4 (0.02)
精神障害	16 (0.98)	1 (0.01)	17 (0.09)
眠気	11 (0.68)	1 (0.01)	12 (0.07)
不眠	4 (0.25)		4 (0.02)
性欲亢進	1 (0.06)		1 (0.01)
消化管障害	42 (2.58)	23 (0.14)	65 (0.36)
悪心・嘔吐	11 (0.68)	5 (0.03)	16 (0.09)
食欲不振	9 (0.55)	3 (0.02)	12 (0.07)
腹痛	7 (0.43)	3 (0.02)	10 (0.05)
腹部不快感	5 (0.31)	6 (0.04)	11 (0.06)
胸やけ	3 (0.18)	2 (0.01)	5 (0.03)
下痢	3 (0.18)	3 (0.02)	6 (0.03)
便秘	2 (0.12)		2 (0.01)
口渇	2 (0.12)	3 (0.02)	5 (0.03)
肝臓・胆管系障害	10 (0.62)	6 (0.04)	16 (0.09)
AST (GOT) 上昇	5 (0.31)	6 (0.04)	11 (0.06)
ALT (GPT) 上昇	5 (0.31)	4 (0.02)	9 (0.05)
γ-GTP 上昇		2 (0.01)	2 (0.01)
LAP 上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
代謝・栄養障害	6 (0.37)	4 (0.02)	10 (0.05)
LDH 上昇	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
尿酸上昇	2 (0.12)		2 (0.01)
CPK 上昇	1 (0.06)		1 (0.01)
AL-P 上昇	1 (0.06)		1 (0.01)
糖尿病悪化		1 (0.01)	1 (0.01)
高脂血症		2 (0.01)	2 (0.01)
心・血管障害（一般）	27 (1.66)	8 (0.05)	35 (0.19)
末梢循環障害	13 (0.80)	4 (0.02)	17 (0.09)
心胸比増大	8 (0.49)	2 (0.01)	10 (0.09)
浮腫	6 (0.37)	1 (0.01)	7 (0.04)
心不全		1 (0.01)	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績調査	計
心拍数・心リズム障害	75 (4.62)	68 (0.41)	143 (0.78)
徐脈	71 (4.37)	64 (0.38)	135 (0.74)
動悸	3 (0.18)	1 (0.01)	4 (0.02)
不整脈感	1 (0.06)		1 (0.01)
不整脈		1 (0.01)	1 (0.01)
洞停止		1 (0.01)	1 (0.01)
房室解離		1 (0.01)	1 (0.01)
PQ 延長		1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害	20 (1.23)	18 (0.11)	38 (0.21)
喘息様症状	9 (0.55)	8 (0.05)	17 (0.09)
息切れ	6 (0.37)	7 (0.04)	13 (0.07)
咳		2 (0.01)	2 (0.01)
咽頭不快感	3 (0.18)	1 (0.01)	4 (0.02)
鼻閉	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
鼻出血		1 (0.01)	1 (0.01)
白血球・網内系障害	3 (0.18)		3 (0.02)
白血球増多	1 (0.06)		1 (0.01)
白血球減少	1 (0.06)		1 (0.01)
好酸球増多	1 (0.06)		1 (0.01)
血小板・出血凝血障害		1 (0.01)	1 (0.01)
血小板減少		1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害	5 (0.31)	1 (0.01)	6 (0.03)
BUN 上昇	3 (0.18)		3 (0.02)
尿量減少	1 (0.06)		1 (0.01)
クレアチニン上昇	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
男性生殖（器）障害	1 (0.06)		1 (0.01)
睾丸痛	1 (0.06)		1 (0.01)
一般的全身障害	31 (1.91)	32 (0.19)	63 (0.34)
脱力倦怠感	24 (1.48)	22 (0.13)	46 (0.25)
胸痛	4 (0.25)	3 (0.02)	7 (0.04)
熱感	2 (0.12)	8 (0.05)	10 (0.05)
疼痛（四肢）	1 (0.06)		1 (0.01)

*調査期間 1988年9月～1994年9月

(再審査申請資料)

臨床検査値異常一覧

	項目	検査例数	発現件数	発現率 (%)
血液一般検査	赤血球数	1110	0	0
	ヘモグロビン	1103	0	0
	ヘマトクリット	1099	0	0
	白血球数	1113	2	0.2
	白血球分画	174	4	2.3
	血小板数	807	1	0.1

項目		検査例数	発現件数	発現率 (%)
血液生化学検査	総ビリルビン	749	3	0.4
	AST (GOT)	1152	14	1.2
	ALT (GPT)	1151	17	1.5
	AL-P	1109	5	0.5
	LDH	961	7	0.7
	CK (CPK)	723	9	1.2
	BUN	1139	8	0.7
	尿酸	1112	8	0.7
	クレアチニン	1126	5	0.4
	総蛋白	1053	0	0
	A/G	661	0	0
	総コレステロール	1118	4	0.4
	Na	1128	0	0
	K	1129	1	0.1
	Cl	1106	0	0
	血糖	561	3	0.5
尿検査	尿糖	1060	1	0.1
	尿蛋白	1062	0	0
	ウロビリノーゲン	1023	0	0
	尿沈渣	735	0	0
心胸郭比		753	18	2.4

(承認時評価資料)

(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

	高血圧症	狭心症	計
調査症例数	15279	1376	16655
副作用発現症例数	164	24	188
副作用発現件数	196	31	227
副作用発現症例率	1.07%	1.74%	1.13%

副作用の種類	高血圧症	狭心症	計
皮膚・皮膚付属器障害	5 (0.03)	2 (0.15)	7 (0.04)
発疹	4 (0.03)	1 (0.07)	5 (0.03)
掻痒感	1 (0.01)	2 (0.15)	3 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	31 (0.20)	6 (0.44)	37 (0.22)
めまい・ふらつき	16 (0.10)	6 (0.44)	22 (0.13)
頭痛・頭重	14 (0.09)		14 (0.08)
頸部硬直	1 (0.01)		1 (0.01)
しびれ感	1 (0.01)		1 (0.01)
もうろう状態	1 (0.01)		1 (0.01)
視覚障害	1 (0.01)		1 (0.01)
霧視	1 (0.01)		1 (0.01)
聴覚・前庭障害	1 (0.01)		1 (0.01)
耳鳴	1 (0.01)		1 (0.01)
その他の特殊感覚障害	3 (0.02)		3 (0.02)
味覚異常	3 (0.02)		3 (0.02)
精神障害	1 (0.01)		1 (0.01)
眠気	1 (0.01)		1 (0.01)

副作用の種類	高血圧症	狭心症	計
消化管障害	18 (0.12)	5 (0.36)	23 (0.14)
悪心・嘔吐	5 (0.03)		5 (0.03)
食欲不振	1 (0.01)	2 (0.15)	3 (0.02)
腹痛	3 (0.02)		3 (0.02)
腹部不快感	4 (0.03)	2 (0.15)	6 (0.04)
胸やけ	2 (0.01)		2 (0.01)
下痢	2 (0.01)	1 (0.07)	3 (0.02)
口渇	2 (0.01)	1 (0.07)	3 (0.02)
肝臓・胆管系障害	6 (0.04)		6 (0.04)
AST (GOT) 上昇	6 (0.04)		6 (0.04)
ALT (GPT) 上昇	4 (0.03)		4 (0.02)
γ-GTP 上昇	2 (0.01)		2 (0.01)
LAP 上昇	1 (0.01)		1 (0.01)
代謝・栄養障害	4 (0.02)		4 (0.02)
LDH 上昇	1 (0.01)		1 (0.01)
糖尿病悪化	1 (0.01)		1 (0.01)
高脂血症	2 (0.01)		2 (0.01)
心・血管障害（一般）	7 (0.05)	1 (0.07)	8 (0.05)
末梢循環障害	3 (0.02)	1 (0.07)	4 (0.02)
心胸比増大	2 (0.01)		2 (0.01)
浮腫	1 (0.01)		1 (0.01)
心不全	1 (0.01)		1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	58 (0.38)	10 (0.73)	68 (0.41)
徐脈	54 (0.35)	10 (0.73)	64 (0.38)
動悸	1 (0.01)		1 (0.01)
不整脈	1 (0.01)		1 (0.01)
洞停止	1 (0.01)		1 (0.01)
房室解離	1 (0.01)		1 (0.01)
PQ 延長	1 (0.01)		1 (0.01)
呼吸器系障害	17 (0.11)	1 (0.07)	18 (0.11)
喘息様症状	8 (0.05)		8 (0.05)
息切れ	6 (0.04)	1 (0.07)	7 (0.04)
咳	2 (0.01)		2 (0.01)
咽頭不快感		1 (0.07)	1 (0.01)
鼻閉	1 (0.01)		1 (0.01)
鼻出血	1 (0.01)		1 (0.01)
血小板・出血凝血障害	1 (0.01)		1 (0.01)
血小板減少	1 (0.01)		1 (0.01)
泌尿器系障害	1 (0.01)		1 (0.01)
クレアチニン上昇	1 (0.01)		1 (0.01)
一般的全身障害	29 (0.19)	3 (0.22)	32 (0.19)
脱力倦怠感	19 (0.12)	3 (0.22)	22 (0.13)
胸痛	3 (0.02)		3 (0.02)
熱感	8 (0.05)		8 (0.05)

*調査期間 1988年9月～1994年9月

(再審査申請資料)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

その他の副作用

過敏症^{注1)}：発疹、そう痒感（0.1%未満）

注1) 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

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）

（解説）

1994年4月自主改訂に基づく。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〕

（解説）

臨床試験における副作用の成績及び同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

11. 小児等への投与

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。

（解説）

臨床試験における副作用の成績及び同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与

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。

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： 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。

（解説）

1999年2月自主改訂に基づく。

14. 適用上の注意

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）

（解説）

1996年3月27日付 日薬連発第240号に基づく（日本製薬団体連合会の申し合わせ事項）。

15. その他の注意

その他の注意

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。

（解説）

1999年2月自主改訂に基づく。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験項目	動物	投与経路	試験成績
中枢神経系に対する作用			
1) 症状観察	マウス ラット	経口	3~30mg/kg 作用なし、100mg/kg 眼瞼下垂
2) 自発運動			
i) アニメックス法	マウス	経口	30mg/kg 作用なし、100mg/kg 抑制
ii) 回転カゴ法	マウス	経口	10mg/kg 作用なし、30、100mg/kg 抑制
3) 筋弛緩作用			
i) 懸垂法	マウス	経口	30、100mg/kg 作用なし
ii) 回転棒法	マウス	経口	30、100mg/kg 作用なし
4) 抗けいれん作用			
i) ペンテトラゾール痙攣	マウス	経口	30、100mg/kg 作用なし
ii) ストリキニーネ痙攣	マウス	経口	30、100mg/kg 作用なし
iii) 電撃痙攣	マウス	経口	10~100mg/kg 作用なし
5) 中枢性抗コリン作用 オキシトレモリン振戦	マウス	経口	10~100mg/kg 作用なし
6) チオペンタール睡眠増強作用	マウス	経口	10、30mg/kg 作用なし、100mg/kg 増強
7) 鎮痛作用			
i) フェニルキノンライシグ法	マウス	経口	30、100mg/kg 作用なし
ii) 熱板法	マウス	経口	30、100mg/kg 作用なし
8) 体温	ラット ウサギ	経口	10~100mg/kg 作用なし
9) 脊髄反射	ネコ	経口	30、100mg/kg 作用なし
10) 脳波			
自発脳波	ウサギ	静脈内	14~1444μg/kg 単及び多シナプス性反射抑制 なお、脊髄切断標本では1444μg/kg 作用なし
覚醒脳波	ウサギ	静脈内	30~1000μg/kg 作用なし
光誘起反応	ウサギ	静脈内	1000μg/kg 作用なし
末梢神経系に対する作用			
1) 瞬膜			
i) 交感神経刺激収縮	ネコ	静脈内	20%抑制用量：501μg/kg
ii) ノルアドレナリン収縮	ネコ	静脈内	20%抑制用量：537μg/kg
2) 坐骨神経刺激-腓腹筋収縮	ラット	静脈内	1mg/kg 作用なし、3mg/kg 軽度増強
3) 局所麻酔作用			
i) 角膜反射	モルモット	局所	0.5~2% 作用なし
ii) 伝導麻酔（坐骨神経）	ウシガエル	摘出	4×10 ⁻⁴ 、8×10 ⁻⁴ g/mL 作用なし 1.6×10 ⁻³ g/mL 活動電位抑制
4) 脊髄破壊動物のノルアドレナリン昇圧反応	ラット	静脈内	0.1~4.4mg/kg 抑制、50%抑制用量：740μg/kg

試験項目	動物	投与経路	試験成績
平滑筋に対する作用			
1) 摘出平滑筋			
i) 摘出気管			
静止張力	モルモット	摘出	10^{-8} 、 10^{-7} g/mL 作用なし、 10^{-6} 、 3×10^{-6} g/mL 弛緩 $3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/mL 収縮
ヒスタミン収縮	モルモット	摘出	10^{-7} g/mL 作用なし、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL 抑制
アセチルコリン収縮	モルモット	摘出	10^{-6} 、 10^{-5} g/mL 抑制
ii) 摘出回腸			
ヒスタミン、アセチルコリン、塩化バリウム収縮	モルモット	摘出	$10^{-6} \sim 3 \times 10^{-5}$ g/mL 抑制
自動運動	ウサギ	摘出	10^{-5} g/mL 作用なし、 $3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/mL 抑制
iii) 摘出子宮			
未妊娠子宮自動運動	ラット	摘出	10^{-6} g/mL 作用なし、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL 振幅増大
妊娠子宮自動運動	ラット	摘出	10^{-6} 、 10^{-5} g/mL 作用なし、 10^{-4} g/mL 振幅減少
オキシトシン収縮	ラット	摘出	10^{-6} 、 10^{-5} g/mL 作用なし、 $3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/mL 抑制
iv) 摘出輸精管	ラット	摘出	$10^{-6} \sim 10^{-5}$ M ノルアドレナリン収縮に競合拮抗
2) 胃排出能	ラット	経口	30mg/kg 作用なし、100mg/kg 抑制
3) 腸管輸送能	マウス	経口	3~30mg/kg 作用なし、100mg/kg 亢進
4) 生体位胃腸管運動	ウサギ	静脈内	胃：0.3、1mg/kg 作用なし、3mg/kg 亢進 腸：0.3mg/kg 作用なし、1、3mg/kg 亢進
5) 生体位子宮運動	ウサギ	静脈内	未妊娠及び妊娠：1~4444 μ g/kg 作用なし
循環器系に対する作用			
1) 呼吸・血圧・心電図	イヌ	静脈内	平均血圧：1、3 μ g/kg 作用なし、10~3000 μ g/kg 下降 心拍数：1~3000 μ g/kg 減少 呼吸数：1、3 μ g/kg 作用なし、10~3000 μ g/kg 増加 心電図：R-R、P-Q、Q-T 1 μ g/kg 作用なし 3~3000 μ g/kg 延長、QRS、Q-Tc に変化なし
2) 臓器血流			
i) 総頸動脈血流	イヌ	静脈内	単回投与：100 μ g/kg 一過性増加後減少 累積投与：1、4 μ g/kg 減少傾向、14~4444 μ g/kg 減少
ii) 腎動脈血流	イヌ	静脈内	単回投与：100 μ g/kg 作用なし 累積投与：1~444 μ g/kg 軽度増加、1444、4444 μ g/kg 減少傾向
iii) 大腿動脈血流	イヌ	静脈内	単回投与：100 μ g/kg 一過性増加後減少 累積投与：1~4444 μ g/kg 減少傾向
iv) 脳血流量	イヌ	静脈内	単回投与：100 μ g/kg 作用なし
3) 昇圧反応に対する作用			
i) ノルアドレナリン	イヌ	静脈内	1、4 μ g/kg 作用なし、14~1444 μ g/kg 抑制
ii) アドレナリン	イヌ	静脈内	1~144 μ g/kg 増強傾向
iii) 頸動脈洞反射	イヌ	静脈内	1、4 μ g/kg 作用なし、14~1444 μ g/kg 抑制
4) 降圧反応に対する作用			
i) アセチルコリン	イヌ	静脈内	1、4 μ g/kg 作用なし、14~1444 μ g/kg 抑制
ii) ヒスタミン	イヌ	静脈内	1~444 μ g/kg 作用なし、1444~4444 μ g/kg 抑制
5) 抗不整脈作用			
i) ウワバイン誘発不整脈	イヌ	静脈内	完全抑制用量：1.6mg/kg
ii) アドレナリン誘発不整脈	イヌ	静脈内	7~20 μ g/kg 抑制
iii) クロロホルム誘発不整脈	マウス	皮下	30mg/kg 抑制

試験項目	動物	投与経路	試験成績
その他の作用			
1) 尿量及び尿中電解質 尿量	ラット	経口	10mg/kg 作用なし、30、100mg/kg 増加
	ラット	静注	1mg/kg 作用なし
Na ⁺ 及びK ⁺ 排泄	ラット	経口	10mg/kg 作用なし、30、100mg/kg 増加
	ラット	静注	1mg/kg 増加
2) 胃液分泌	ラット	経口	胃液量、pH、酸度、ペプシン活性：3～30mg/kg 作用なし、100mg/kg 増加傾向
3) 胆汁分泌	ラット	静脈内	1、3mg/kg 作用なし
4) ヒスタミン喘息	モルモット	皮下	0.3mg/kg 作用なし、1～10mg/kg 悪化傾向、用量依存性なし
5) 血糖及び血中脂質	ウサギ	経口	血糖、コレステロール、中性脂肪：10、30mg/kg 作用なし 遊離脂肪酸：10mg/kg 作用なし、30mg/kg 経時的増加相の抑制傾向
6) 血液	ラット	経口	血液凝固：10、30mg/kg 作用なし 溶血性：10、30mg/kg 作用なし
7) 血小板凝集	ウサギ	(<i>in vitro</i>)	ADP 凝集：0.4mM 作用なし コラーゲン凝集 50%抑制濃度：0.2mM
8) 細胞内カルシウム動態	ウシガエル	摘出	0.1、1mM 作用なし、5mM 筋小胞体からカルシウムを遊離

(承認時評価資料)

(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

急性毒性⁴⁵⁾

LD₅₀ 値は静脈内投与で最も低く、腹腔内投与ではその 2 倍ほどの高値であった。経口投与ではさらに高値を示し、皮下投与においては経口投与と近似した値となった。
一般症状としては、動物種、投与経路を問わず自発運動の減少、脱力、呼吸抑制、眼瞼下垂、腹臥が、イヌで時に嘔吐が観察された。死因としては呼吸障害が考えられ、死亡例における病理解剖学的所見は主として皮下投与ないしは腹腔内投与時に観察された投与部位の痂皮形成や腹腔内諸臓器の癒着など局所刺激性に起因する変化であった。

ニプラジロールの LD₅₀ 値

投与経路	動物種/系統	LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)		死亡発現時刻
		雄	雌	
経口	マウス/ICR	540 (454～643)	461 (381～558)	10 分～1 時間後 主に 1～24 時間後 30 分～16 時間後 死亡例なし ^{注)}
	ラット/Wistar	1150 (991～1334)	1040 (874～1238)	
	ウサギ/JW-NIBS	407	300	
	イヌ/ビーグル	>400	>400	
皮下	マウス/ICR	605 (500～732)	416 (356～483)	主に 5～20 分後 主に 24～48 時間後
	ラット/Wistar	920 (739～1067)	850 (746～969)	
腹腔内	マウス/ICR	154 (145～163)	147 (137～157)	主に 5～20 分後 20 分～2 時間後
	ラット/Wistar	144 (138～150)	157 (148～166)	

投与経路	動物種/系統	LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)		死亡発現時刻
		雄	雌	
静脈内	マウス/ICR	74 (69~78)	68 (63~73)	30 秒~12 分後 2~7 分後 投与後数分以内
	ラット/Wistar	87 (81~94)	78 (72~87)	
	イヌ/雑種	22	20	

注) 800mg/kg 投与群で薬物投与に対する拒絶 (吐き出し) がみられ、死亡を観察できなかった。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

・ラットにおける 5 週間経口投与試験⁴⁶⁾

Wistar 系ラット (SPF、5 週齢) にニプラジロール 37.5~600mg/kg を胃ゾンデにより 5 週間連続経口投与した結果を以下の表に示す。無毒性量は 75mg/kg と考えられた。

ニプラジロール亜急性毒性試験結果 (ラット、5 週間)

投与量 (mg/kg)	37.5	75	150	300	600
死亡例					雄 6/10 雌 5/10
一般状態				自発運動減少、失調性歩行、腹臥、外刺激に対する反応低下、 眼瞼下垂、呼吸抑制、チアノーゼ	
				体重増加抑制	
				摂餌量減少傾向 (雌) 減少 (雄)	
				摂水量増加傾向 (雄) 増加傾向 (雌)	
尿検査					尿量増加傾向
血液学的検査				赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数増加傾向	
				血小板数増加 (雌)	
				リンパ球比減少 好中球比増加	
血液生化学的検査				AST (GOT)・ALT (GPT) 活性値、総蛋白質量減少	
				ChE 活性値低下傾向 (雌)	
病理解剖学的検査				Ca 値、中性脂肪量減少	
				副腎腫大、胸腺萎縮 (死亡例)	
臓器重量				副腎重量増加、肝臓・肺重量減少、心臓・精巣体重比重量増加 (雄) 胸腺重量減少、脳・心臓体重比重量増加 (雌)	
				脾臓重量増加 (雌)	
				脳、腎臓、胸腺重量減少 (雄) 卵巣、子宮重量減少 (雌)	
病理組織学的検査				肝臓中心静脈うっ血	
				赤脾髄うっ血	
				心筋間小血管拡張とうっ血	
回復試験			異常所見みられず		

各投与量：雌雄各 n=10、回復試験 150mg/kg、300mg/kg：雌雄各 n=5

・ラットにおける 13 週間経口投与試験

Wistar 系ラット (SPF、5 週齢) にニプラジロール 10~300mg/kg を胃ゾンデにより 13 週間連続経口投与した結果を以下の表に示す。無毒性量は 30~100mg/kg の間と考えられた。(承認時評価資料)

ニブラジロール亜急性毒性試験結果（ラット、13週間）

投与量 (mg/kg)		10	30	100	300
死亡例					雄 1/7
一般状態		自発運動の減少、外刺激に対する反応性の低下、眼瞼下垂、流涎			体重増加抑制（雄） 摂水量増加傾向
尿検査					尿量増加
血液 生化学的 検査	血糖値				低下（雄）
	総蛋白質量 アルブミン量				減少（雌）
	K 値				上昇
	ChE 活性値				低下（雌）
臓器重量	心臓・肝臓・腎臓				増加（雌）
	脾臓				増加（雌）
	胸腺				減少（雌）
	副腎				増加
	甲状腺・膵臓				増加（雌）
病理 組織学的 検査	肝臓				中心静脈のうっ血
	脾臓				赤脾髄のうっ血
	顎下腺				漿液腺細胞の腫大

各投与量：雌雄各 n=7

・ SHR（自然発症高血圧ラット）における 21 週間経口投与試験

SHR 系ラット（SPF、6 週齢）にニブラジロール 10～300mg/kg 及び WKY 系ラット（SPF、6 週齢）にニブラジロール 300mg/kg を胃ゾンデにより 21 週間連続経口投与した結果を以下の表に示す。無毒性量は 30mg/kg と考えられた。（承認時評価資料）

ニブラジロール亜急性毒性試験結果（SHR、21 週間）

系統		SHR				WKY
投与量 (mg/kg)		10	30	100	300	300
死亡例					雄 2/10	雄 2/10 雌 1/10
一般状態		眼瞼下垂、自発運動の減少			眼瞼下垂、自発運動の減少、流涎	眼瞼下垂、自発運動の減少、流涎
					体重増加の抑制	体重増加の抑制
					摂水量の増加（雌）	摂水量の増加（雌）
尿検査					尿量増加（雌）	尿量増加
血圧					血圧上昇抑制	ごく軽度な血圧低下
血液 生化学的 検査	総コレステロール値				上昇	上昇
	中性脂肪量				増加（雄） 増加（雌）	増加
臓器重量	肝臓				増加（雌）	増加（雌）
	脾臓				増加（雌）	増加
	副腎				増加（雄） 増加（雌）	増加
病理 組織学的 検査	肝臓				中心静脈及び類洞のうっ血	中心静脈及び類洞のうっ血
	脾臓				赤脾髄のうっ血	赤脾髄のうっ血
	副腎				皮質束状帯細胞の腫大	皮質束状帯細胞の腫大
	顎下腺				漿液腺細胞の軽微な腫大	漿液腺細胞の軽微な腫大

SHR ラット 各投与量：雌雄各 n=10、WKY 系ラット 300mg/kg：雌雄各 n=10

・ イヌにおける 5 週間経口投与試験⁴⁷⁾

イヌ（ビーグル、12 ヶ月齢）にゼラチンカプセル充填したニブラジロール 25～200mg/kg を 5 週間連続経口投与した結果を以下の表に示す。無毒性量は 25mg/kg と考えられた。

ニプラジロール亜急性毒性試験結果（イヌ、5 週間）

投与量 (mg/kg)		25	50	100	200
死亡例					
一般状態		自発運動の減少、嘔吐、流涎			
		体重減少			
		摂餌量の減少傾向（雌）			
		減少傾向（雄）			
尿検査		尿量増加傾向			
血液学的検査	赤血球数 ヘマトクリット値 血色素量	減少傾向			
血液生化学的検査	総コレステロール値	上昇			
	ChE 活性値	低下			
心機能検査		心拍数の減少			
精液検査		精子数の減少傾向			
病理解剖学的検査		胸腺の萎縮			
臓器重量	心臓	増加傾向			
	肝臓	増加傾向			
	胸腺	減少傾向			
	精巣	減少傾向			
	副腎	増加傾向			
病理組織学的検査	胸腺	皮質の萎縮			
	顎下腺	漿液腺細胞の腫大			
	肝臓	グリコーゲンの増加			
	副腎	皮質束状帯細胞の腫大			
	精巣	精細管の変性、萎縮			
回復試験（6 週間）		異常所見みられず			

25～100mg/kg：雌雄各 n=3、回復試験 100mg/kg：雌雄各 n=1

200mg/kg：雌雄各 n=2、回復試験 200mg/kg：雌雄各 n=2

慢性毒性

・ラットにおける 52 週間経口投与試験⁴⁸⁾

Wistar 系ラット（SPF、5 週齢）にニプラジロール 10～300mg/kg を胃ゾンデにより 52 週間連続経口投与した結果を以下の表に示す。無毒性量は 25mg/kg と考えられた。

ニプラジロール慢性毒性試験結果（ラット、52 週間）

投与量 (mg/kg)		10	25	50	100	300
死亡例						雄 3/24 雌 6/24
一般状態		摂餌行動の亢進、自発運動の減少				
		流涎				
		体重増加抑制				
尿検査		尿量の増加、尿比重、Na 及び K 濃度の低下				
血液学的検査	赤血球数	増加（雌）				
	白血球数	増加				
	血色素量	増加（雌）				
	ヘマトクリット値	増加				
血液生化学的検査		AST (GOT) 活性値、ALT (GPT) 活性値、総蛋白質量、アルブミン量減少				
		CHE 活性値の低下				
その他の検査	血圧	低下（雌）				
	心拍数	減少（雄） 減少（雌）				

投与量 (mg/kg)		10	25	50	100	300
病理 解剖学的 検査	脾臓				腫大	
	副腎				腫大 (雄) 腫大 (雌)	
臓器重量	脾臓				増加 (雄) 増加 (雌)	
	副腎				増加 (雄) 増加 (雌)	
病理 組織学的 検査	脾臓				赤脾髄のうっ血と拡張	
	副腎				皮質束状帯細胞の腫大 (雄) 皮質束状帯細胞の腫大 (雌)	
	顎下腺				漿液腺細胞の腫大 (雄) 漿液腺細胞の腫大 (雌)	
回復試験 (12 週間)					異常所見みられず	

10~300mg/kg : 雌雄各 n=12, 回復試験 25~300mg/kg : 雌雄各 n=7

検査群 10mg/kg : 雌雄各 n=2, 25~300mg/kg : 雌雄各 n=5

・イヌにおける 26 週間経口投与試験⁴⁹⁾

イヌ (ビーグル、7 ヶ月齢) にゼラチンカプセル充填したニプラジロール 10~100mg/kg を 26 週間連続経口投与した結果を以下の表に示す。無毒性量は 25mg/kg と考えられた。

ニプラジロール慢性毒性試験結果 (イヌ、26 週間)

投与量 (mg/kg)		10	25	50	100
一般状態					自発運動の減少、嘔吐
					流涎
					体重増加抑制傾向
					摂餌量減少傾向 (雄)
糞便検査					粘血便
血液生化学的検査					糞便潜血陽性
					中性脂肪量増加傾向
その他の 検査	心電図				心拍数減少
	血圧 性機能検査				低下
病理 解剖学的 検査	直腸				精子数減少
	回腸 脾臓				粘膜剥離、出血 (雄) 粘膜び慢性充出血 (雄) うっ血 (雌)
臓器重量					精巣重量減少傾向
病理 組織学的 検査	精巣				精細管の軽度な変性・萎縮
	顎下腺				漿液腺細胞の腫大
	回腸				粘膜充出血 (雌)
	肝臓 (電顕)				肝細胞の淡明化腫大 (雌)
	副腎				肝細胞質内グリコーゲン顆粒軽度増加 (雌) 皮質束状帯細胞の腫大 (雌)
回復試験 (13 週間)					異常所見みられず

10~100mg/kg : 雌雄各 n=3、回復試験 50~100mg/kg : 雌雄各 n=2

(3) 生殖発生毒性試験

・妊娠前及び妊娠初期経口投与試験（ラット）⁵⁰⁾

動物種/系統	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット /SD	経口 雄：60 日間以上 雌：交配 14 日前から 妊娠 7 日まで	25, 50, 100, 300	300mg/kg 投与群において体重及び摂餌量の減少、摂水量の増加及び胎仔の軽度な発育抑制が認められたが、その他の異常は認められなかった。無毒性量は 100mg/kg。

・胎仔の器官形成期経口投与試験（ラット、ウサギ）⁵¹⁾

動物種/系統	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット /SD	経口 妊娠 7 日から 17 日まで	50, 100, 200, 400	200mg/kg 投与群において体重増加の抑制、総死亡胎仔数の増加及び化骨進行度の抑制が認められた。 400mg/kg 投与群において投与開始数日経過後の被毛の変化、自発運動の減少、眼瞼下垂、妊娠期間の延長及び分娩率の低下が観察され、生存胎仔数、胎仔体重及び子宮重量の減少が認められた。また、生産仔数の減少、平均尾椎数の軽度な減少が認められたが、その他の異常は認められなかった。 死亡例は 400mg/kg 投与群の 9 例に認められた。無毒性量は 100mg/kg。
ウサギ /JW- NIBS	経口 妊娠 6 日から 18 日まで	5, 10, 20	10mg/kg 投与群において総死亡胎仔数の増加傾向が認められた。 20mg/kg 投与群において流産が 1 例認められた。また、子宮重量及び生存胎仔数の減少、総死亡胎仔数の増加が認められたが、その他の異常は認められなかった。無毒性量は 5mg/kg。

・周産期及び授乳期経口投与試験（ラット）⁵²⁾

動物種/系統	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット /SD	経口 妊娠 17 日から 分娩後 21 日まで	50, 100, 200	100mg/kg 投与群において摂水量の減少、育成仔の眼瞼開裂の軽微な遅延が認められた。 200mg/kg 投与群において摂餌量の減少、生産仔数の減少傾向、死産仔数の増加及び生後 7 日の生存率の低下が認められた。無毒性量は 50mg/kg。

(4) その他の特殊毒性

・抗原性試験（モルモット、ラット）

モルモットを用いてニプラジロール経口投与による感作を行い、ニプラジロールの静脈注射により誘発を行った結果、アナフィラキシー症状の発現は認められなかった。

また、ニプラジロール感作ウサギ血清を被験血清としたモルモットの PCA 反応とニプラジロール感作マウス血清を被験血清としたラットの PCA 反応を実施した結果、いずれも陰性であった。（承認時評価資料）

・変異原性試験（*in vitro*、マウス）⁵³⁾

細菌を用いた修復試験及び復帰変異試験の結果、DNA 損傷性及び復帰変異誘起性は認められなかった。

また、マウス腹腔内にニプラジロールを単回又は連続投与し、24 時間後にマウスの骨髄細胞標本を作製してマウス 1 匹につき 1,000 個の多染性赤血球あたりの小核細胞数を測定した結果、正常マウスと同程度であった。

・がん原性試験（104 週間混餌投与試験（マウス、ラット））

動物種 /系統	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
マウス /SD (SPF)	経口 104 週間	10, 30, 100	体重の増加は 100mg/kg 投与群の雄で抑制され、30 及び 10mg/kg 投与群の雄でやや抑制された。総摂餌量は 100mg/kg 投与群の雌雄及び 30mg/kg 投与群の雄においてやや低下した。 薬物投与群の雌雄において、顎下腺の実重量と体積比重量が減少した。 その他にニプラジロールに起因すると考えられる変化は認められず、潜在的発がん作用を示す証拠は認められなかった。
ラット /F344 (SPF)	経口 104 週間	5, 12, 30	体重の増加は 30mg/kg 投与群で抑制され、12mg/kg 投与群でもやや抑制された。 薬物投与群の雄において、顎下腺の実重量と体積比重量が減少した。 薬物投与群の雌において、脾臓の実重量と体重比重量が増加した。 12mg/kg 以上の投与群の雄において、肝臓、肺及び脾臓の実重量と体重比重量が減少した。 その他にニプラジロールに起因すると考えられる変化は認められず、潜在的発がん作用を示す証拠は認められなかった。

(承認時評価資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤（ハイパジール_{ユー}錠3・錠6）

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（ニブラジロール）

劇薬^注

注）劇薬指定はニブラジロール及びその製剤。ただし、次に掲げるものを除く。

(1) 1錠中ニブラジロールとして6mg以下を含有するもの

(2) ニブラジロールとして0.25%以下を含有する点眼剤

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（3年）

3. 貯法・保存条件

貯法：錠3/室温保存

錠6/遮光室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（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（5）」、「VIII.14.適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ハイパジール_{ユー}錠3 PTP：100錠、500錠、1000錠

瓶：500錠

ハイパジール_{ユー}錠6 PTP：100錠、500錠

7. 容器の材質

瓶：ガラス

キャップ：ブリキ（ゴムライニング）

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

アルミラミネートフィルム（ピロー）：アルミ、ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし（ただし、ニブラジロール点眼液として：ハイパジール_{ユー}点眼液0.25%）

同効薬：β遮断薬（プロプラノロール塩酸塩、ピンドロール、ラベタロール塩酸塩、アロチノロール塩酸塩）

9. 国際誕生年月日

1988年9月20日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
ハイパジール _γ 錠 3	2001年2月15日 (旧販売名：1988年9月20日)	21300AMZ00146000 (旧販売名：(63AM) 0952)
ハイパジール _γ 錠 6	1990年2月20日	(02AM) 0216

11. 薬価基準収載年月日

ハイパジール_γ錠 3：2001年7月6日（旧販売名：1988年11月16日）

ハイパジール_γ錠 6：1990年6月1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

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項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

1988年9月20日～1994年9月19日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

	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
ハイパジール _γ 錠 3	102966602	2149021F1031 (旧販売名：2149021F1023)	610453089
ハイパジール _γ 錠 6	102967302	2149021F2020	612140521

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 米田 道明他 : 医薬品研究, 16. 1100 (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) 石井 當男他 : Prog. Med., 6. 1611 (1986)
- 10) 柳沼 健之他 : Ther. Res., 4. 1321 (1986)
- 11) 上田 英雄他 : 薬理と治療, 13. 5139 (1985)
- 12) 上田 英雄他 : 臨床と研究, 63. 4109 (1986)
- 13) 上田 英雄他 : Ther. Res., 4. 763 (1986)
- 14) 加藤 和三他 : Ther. Res., 5. 415 (1986)
- 15) 上田 英雄他 : 診断と治療, 74. 392 (1986)
- 16) 山田 和生他 : Ther. Res., 5. 119 (1986)
- 17) 筒井 末春 : 薬理と治療, 13. 6645 (1985)
- 18) 加藤 和三他 : 薬理と治療, 13. 6659 (1985)
- 19) 土肥 和紘他 : Ther. Res., 4. 793 (1986)
- 20) 田川 皓一他 : Ther. Res., 12. 1487 (1991)
- 21) Uchida, Y., et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 262. 132 (1983)
- 22) 白沢 義暲他 : 応用薬理, 30. 1027 (1985)
- 23) Hisa, H., et al. : Arch. Int. Pharmacodyn., 271. 169 (1984)
- 24) Kou, K., et al. : Br. J. Pharmac., 79. 285 (1983)
- 25) 清水 貞宏他 : 薬理と治療, 14. 609 (1986)
- 26) Yamauchi, Y., et al. : 応用薬理, 35. 345 (1988)
- 27) 藤井 幹雄他 : 基礎と臨床, 20. 133 (1986)
- 28) 上田 英雄他 : Ther. Res., 2. 739 (1985)
- 29) 古田 豊 他 : Ther. Res., 15. 379 (1994)
- 30) 斉藤 俊弘他 : 臨床薬理, 16. 727 (1985)
- 31) 兼本 成斌他 : Ther. Res., 12. 3555 (1991)
- 32) 木之下正彦他 : 脈管学, 26. 271 (1986)
- 33) Yokoyama, M., et al. : Cardiovascular pharmacotherapy international symposium. Geneva, Switzerland, April 22-25. 1985
- 34) Higuchi, M. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 14. 157 (1989)
- 35) 木之下正彦他 : 臨床薬理, 17. 685 (1986)
- 36) 山辺 裕 他 : 心臓, 24. 523 (1992)
- 37) Yoshimura, M., et al. : 臨床薬理, 16. 679 (1985)
- 38) 三浦 靖彦他 : 腎と透析, 35. 989 (1993)
- 39) 荒牧 琢己他 : 臨床薬理, 22. 67 (1991)
- 40) 吉村 三夫他 : J. Pharmacobiodyn., 8. 738 (1985)
- 41) 小出 高志他 : 応用薬理, 31. 423 (1986)
- 42) 鈴木準之助他 : 応用薬理, 31. 409 (1986)
- 43) 吉村 三夫他 : Chem. Pharm. Bull., 33. 3456 (1985)
- 44) 米光 正博他 : 基礎と臨床, 20. 126 (1986)
- 45) 大久保正人他 : 応用薬理, 29. 725 (1985)

-
- 46) 鶴田 強 他 : 応用薬理, 29. 733 (1985)
 - 47) 加藤 靖 他 : 応用薬理, 29. 987 (1985)
 - 48) 垣下 奉史他 : 応用薬理, 30. 221 (1985)
 - 49) 鶴田 強 他 : 応用薬理, 29. 1005 (1985)
 - 50) 太田 隆雄他 : 応用薬理, 29. 761 (1985)
 - 51) 古賀 照二他 : 応用薬理, 29. 747 (1985)
 - 52) 菅沢 学 他 : 応用薬理, 30. 1 (1985)
 - 53) 服部 幸男他 : 応用薬理, 30. 293 (1985)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

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

該当資料なし

