

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 2018 (2019 年更新版) に準拠して作成

高血圧治療剤

日本薬局方 **ニルバジピン錠****ニバジール[®]錠2mg****ニバジール[®]錠4mg****Nivadil[®] Tablets 2mg・4mg**

剤形	フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)		
規格・含量	錠 2mg : 1 錠中に日局 ニルバジピン 2mg を含有する。 錠 4mg : 1 錠中に日局 ニルバジピン 4mg を含有する。		
一般名	和名 : ニルバジピン (JAN) 洋名 : Nilvadipine (JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		錠 2mg	錠 4mg
	製造販売承認年月日	1989 年 1 月 17 日	1989 年 1 月 17 日
	薬価基準収載年月日	1989 年 4 月 14 日	1989 年 4 月 14 日
	販売開始年月日	1989 年 4 月 20 日	1989 年 4 月 20 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : LTL ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	LTL ファーマ株式会社 LTL ファーマ コールセンター TEL 0120-303-711 医療従事者向け情報サイト https://www.ltl-pharma.com/		

本 IF は 2021 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	15
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 分布	17
6. RMPの概要	1	6. 代謝	18
II. 名称に関する項目	2	7. 排泄	19
1. 販売名	2	8. トランスポーターに関する情報	19
2. 一般名	2	9. 透析等による除去率	19
3. 構造式又は示性式	2	10. 特定の背景を有する患者	19
4. 分子式及び分子量	2	11. その他	20
5. 化学名（命名法）又は本質	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ·	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 警告内容とその理由	21
III. 有効成分に関する項目	3	2. 禁忌内容とその理由	21
1. 物理化学的性質	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 重要な基本的注意とその理由	21
IV. 製剤に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21
1. 剤形	5	7. 相互作用	22
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	24
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
4. 力価	6	10. 過量投与	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 適用上の注意	27
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	27
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	28
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 薬理試験	28
9. 溶出性	7	2. 毒性試験	28
10. 容器・包装	7	X. 管理的事項に関する項目	30
11. 別途提供される資材類	8	1. 規制区分	30
12. その他	8	2. 有効期間	30
V. 治療に関する項目	9	3. 包装状態での貯法	30
1. 効能又は効果	9	4. 取扱い上の注意	30
2. 効能又は効果に関連する注意	9	5. 患者向け資材	30
3. 用法及び用量	9	6. 同一成分・同効薬	30
4. 用法及び用量に関連する注意	9	7. 国際誕生年月日	30
5. 臨床成績	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	30
VI. 薬効薬理に関する項目	13	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	30
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	31
2. 薬理作用	13		

目次

11. 再審査期間	31
12. 投薬期間制限に関する情報	31
13. 各種コード	31
14. 保険給付上の注意	31
X I. 文献	32
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32
X II. 参考資料	33
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
X III. 備考	34
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	34
2. その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

1999 年 1 月には脳梗塞後遺症について、薬事法の規定に基づく再評価指定を受け、再評価申請を行った結果、本効能については臨床試験を実施することが適当とされ、その試験成績を提出するよう再度再評価指定を受けた。なお、「効能・効果」から「睡眠障害」と「情緒障害」を削除する一部変更が 1999 年 11 月に承認されたため、臨床試験は「脳梗塞後遺症に伴う脳血流障害に基づく自発性低下」を対象として実施した。臨床試験の結果、ニルバジピンの有効性を検証することができなかったため、2001 年 7 月に脳梗塞後遺症についての「効能・効果」「用法・用量」を削除する一部変更承認を申請し 2001 年 7 月に承認された。その後、ニルバジピン錠は第 14 改正日本薬局方第二追補(2004)より収載された。

2017 年 10 月 1 日 LTL ファーマ株式会社はニバジール錠の製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

(1) ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬である。 (「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(2) 本態性高血圧症患者に対して優れた降圧効果を示す。 (「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(3) ニバジール錠が投与された 4,283 例中 336 例(7.84%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は顔面潮紅 67 件(1.56%)、ほてり 55 件(1.28%)、動悸 48 件(1.12%)、頭痛 44 件(1.03%)であった。

重大な副作用として肝機能障害が報告されている。 (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

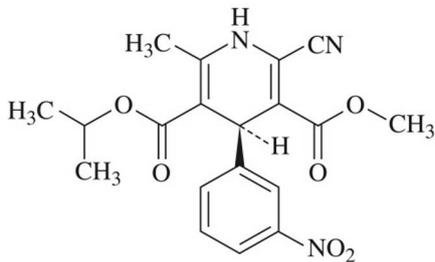
1. 販売名

- (1) 和名
ニバジール錠[®]2mg、ニバジール錠[®]4mg
- (2) 洋名
Nivadil[®] Tablets 2mg、Nivadil[®] Tablets 4mg
- (3) 名称の由来
特になし

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
ニルバジピン（JAN）
- (2) 洋名（命名法）
Nilvadipine（JAN）
nilvadipine（INN）
- (3) ステム
ニフェジピン系カルシウムチャネル拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₉N₃O₆
分子量：385.37

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：FK235

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

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

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：167～171℃

(5) 酸塩基解離定数

解離基を有しない。

(6) 分配係数

1.40×10^4 (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

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

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

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

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

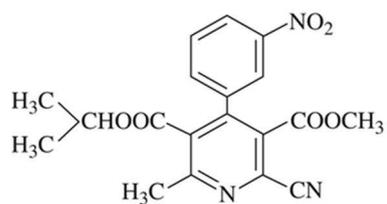
試験		保存条件		保存形態	保存期間	結果
強制劣化試験	固体状態	加熱(100℃)		ガラスアンプル(密封)	21日間	変化なし
		人工気象装置(約30,000lx)		シャーレ(開放)	21日間	微量の分解物を認める以外変化なし(規格内)。
	溶液状態	加熱(80℃)	水・メタノール混液(4：1)	ガラスアンプル(密封遮光)	24時間	pHの上昇傾向、含量低下、分解物を認めた(規格内)。
		光(約30,000lx)	水・メタノール混液(4：1)	ガラスアンプル(密封)	24時間	24時間保存で結晶析出、pH上昇傾向、含量低下、分解物を認めた(規格内)。

測定項目：性状、定量、pH(溶液状態)、類縁物質

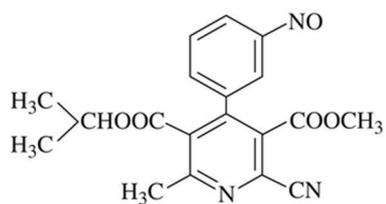
Ⅲ. 有効成分に関する項目

強制劣化(溶液状態)による主たる分解生成物

- ・光(約 30,000lx)照射 24 時間

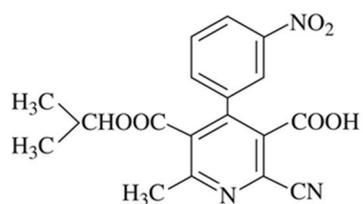


類縁物質Ⅲ(分解物1)



類縁物質Ⅳ(分解物2)

- ・加熱(80℃)24 時間



類縁物質Ⅴ(分解物3)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ニルバジピン」の確認試験法による。

定量法

日局「ニルバジピン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

ニバジール錠 2mg : LT003

ニバジール錠 4mg : LT004

(4) 製剤の物性

硬度(Kp)

ニバジール錠 2mg : 約 10

ニバジール錠 4mg : 約 12

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ニバジール錠2mg	日局 ニルバジピン2mg (1錠中)	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、タルク、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄
ニバジール錠4mg	日局 ニルバジピン4mg (1錠中)	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

ニバジール錠 2mg、ニバジール錠 4mg の各種条件下での安定性

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

測定項目：性状、溶出試験、含量、薄層クロマトグラフィー

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

測定項目：性状、含量、溶出試験、崩壊試験、薄層クロマトグラフィー、水分*

※：水分は、30℃・75%RHのみ実施

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

測定項目：性状、硬度、溶出試験、含量

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

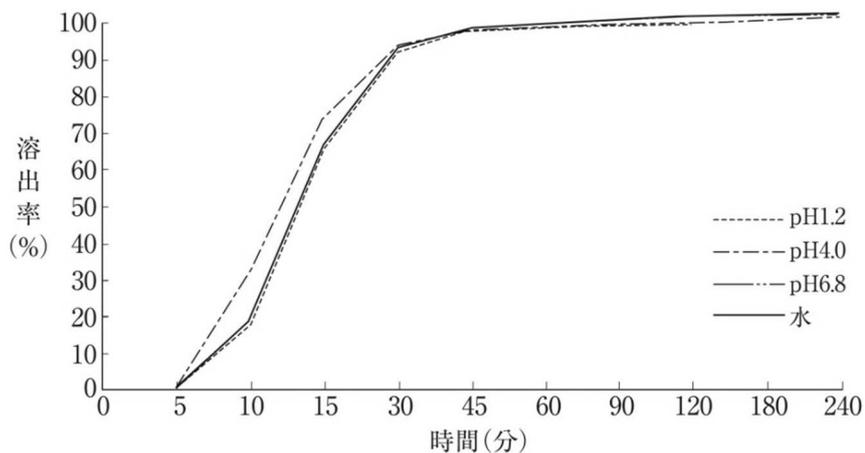
〈ニルバジピン錠 2mg〉

方 法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：水

溶出率：30分で85%以上



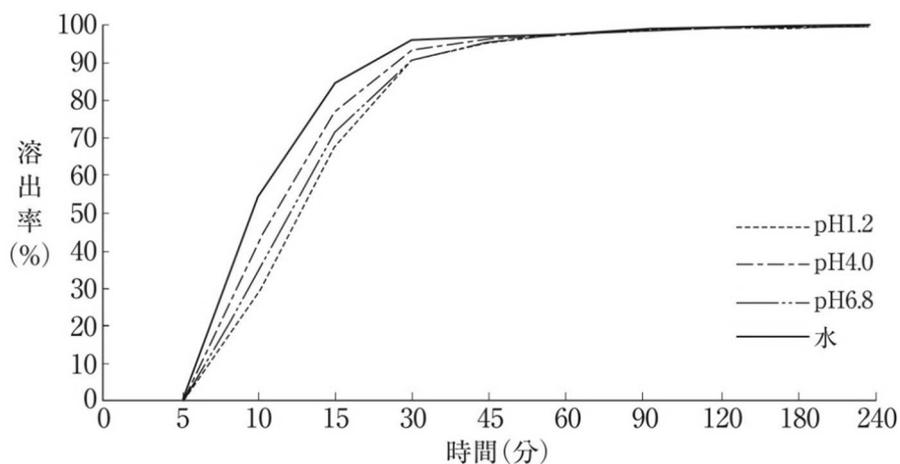
〈ニルバジピン錠 4mg〉

方 法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：水

溶出率：30分で85%以上



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

〈ニバジール錠 2mg〉

100錠(10錠×10)

〈ニバジール錠 4mg〉

100錠(10錠×10)

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート : 表-ポリ塩化ビニル、裏-アルミ

ピローフィルム : アルミ

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

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

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には1回2～4mgを1日2回経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

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

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

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には1回2～4mgを1日2回経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

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

V. 治療に関する項目

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

用量別降圧効果と副作用発現率

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

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には1回2~4mgを1日2回経口投与する。」である。

②比較試験

本態性高血圧症患者(419 例)を対象とし、ニカルジピン塩酸塩(1 回 10~20mg、1 日 3 回経口投与)を対照薬として、ニルバジピン(1 回 2~4mg、1 日 2 回経口投与)を投与した二重盲検群間比較試験を実施した⁵⁾。試験は各薬剤での単独投与群間及び各薬剤と利尿降圧剤との併用投与群間における比較で、これによりニルバジピンの有用性が確認された。なお、ニルバジピンの単独投与群及び併用投与群での降圧効果有効率は、各々83.7%、87.0%であった。

2) 安全性試験

本態性高血圧症患者にニルバジピン 1 回 2~6mg、1 日 2 回経口投与で長期投与試験を実施した⁶⁾。87 例のうち 82 例が半年(26 週)以上投与され、そのうち 73 例が 1 年(52 週)以上で、最長は 101 週であった。

投与 12 週以降に副作用が 6 例に 6 件認められたが、特に重篤なものはなく、中止例は中等度上腹部不快感を認めた 1 例のみであった。臨床検査値で問題となる重篤な変化を示した例もなかった。

なお、降圧効果の有効率はニルバジピン単独投与群で 28 週時 78.4%、52 週時 84.8%、ニルバジピンと利尿降圧剤との併用投与群で 28 週時 77.8%、52 週時 75.0%であった。

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には1回2~4mgを1日2回経口投与する。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①他の降圧剤との併用投与についての調査

背景		降圧効果 有効率(%)	背景		降圧効果 有効率(%)
単独投与例		74/96(77.1)	合併症		なし あり 58/ 76(76.3) 49/ 75(65.3)
他の 降圧剤 併用例	ACE阻害 剤あり	23/32(71.9)	観 察 期 基準血圧	収縮期血圧 (mmHg)	~169 170~ 59/ 78(75.6) 48/ 73(65.8)
	ACE阻害 剤なし	10/23(43.5)		拡張期血圧 (mmHg)	~99 100~ 52/ 88(59.1) 55/ 63(87.3)
性	男	50/73(68.5)	1日投与量(mg)		~4 29/ 39(74.4)
	女	57/78(73.1)	[判定時]		8~ 78/112(69.6)
年齢 (歳)	~64	74/95(77.9)			
	65~	33/56(58.9)			

②各種疾患合併例への投与についての調査

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

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

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

V. 治療に関する項目

④長期使用についての調査（中小病院・診療所：対象患者の選定基準を設定せず）

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

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

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

315 例を対象にニルバジピン 4～8mg/日を経口投与した場合、242 例に有効(有効率 76.8%)であり⁷⁾、二重盲検比較試験において有用性が認められた。降圧効果は投与 2 週後、既に有意な降圧がみられ、6～8 週で安定した血圧が得られ、1 年間の長期投与においても良好な血圧が維持された。また、体位変換による血圧変化に及ぼす影響は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

Ca拮抗剤である下記薬剤

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

ベンゾチアゼピン系：ジルチアゼム製剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：血管平滑筋細胞

作用機序：血管平滑筋へのCa²⁺の過剰な流入を選択的に抑制することにより、血圧降下作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 降圧作用

①腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラット、DOCA/Salt高血圧ラットに経口投与したとき有意な降圧作用が認められ⁸⁾、高血圧自然発症ラットに3ヵ月間連続投与すると加齢に伴う血圧の上昇を用量依存的に抑制した⁹⁾。

②本態性高血圧症患者に投与した場合、投与後2週目には血圧が有意に下降し⁴⁾、1年間の長期投与例でも耐薬性を生じることなく安定した降圧効果が認められた⁶⁾。

③本態性高血圧症患者に投与した場合、血圧の日内変動には大きな変化は認められなかった³⁾。

2) 心機能及び血行動態に対する作用

①高血圧自然発症ラットに3ヵ月間連続投与することにより、左室重量の減少が認められた⁹⁾。

WKY正常血圧ラット*(無処置)及び薬剤投与したSHRの左心室重量

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

幼若SHR

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

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

溶媒：エチルアルコール、ポリエチレングリコール400及び水の混合液

加齢SHR

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

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

溶媒：エチルアルコール、ポリエチレングリコール400及び水の混合液

VI. 薬効薬理に関する項目

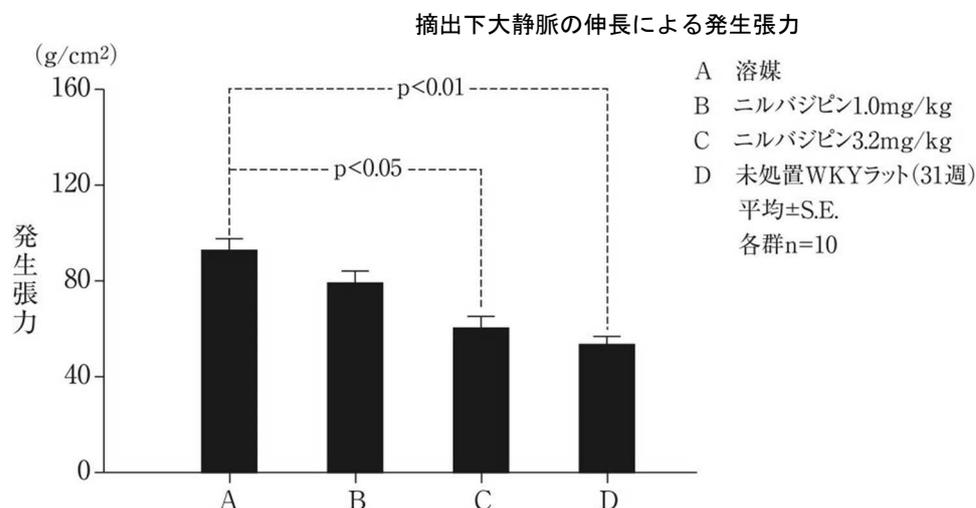
試験方法：5～17週齢幼若ラットと17～31週齢加齢ラットを用い3～3.5ヵ月間ニルバジピン、ニカルジピン及びヒドララジンを1日1回皮下投与し、SHRの左心室重量に及ぼす影響について検討した。

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

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

3) 静脈伸展性に対する作用

高血圧自然発症ラットに3ヵ月間連続投与すると静脈の緊張度は低下し、伸展性の改善が認められた⁹⁾。



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

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

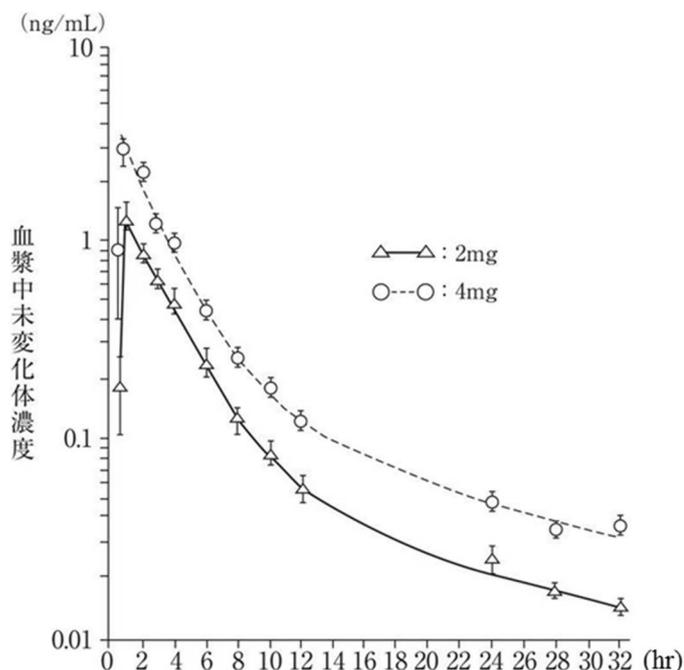
(1) 治療上有効な血中濃度

0.5~0.7ng/mL(平均血圧を7%下降させる血漿中濃度)¹²⁾

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹³⁾

健康成人男子にニバジール錠 2mg 及び 4mg を空腹時に単回経口投与した場合、血漿中濃度は下図のとおりである。



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

(n=6、平均±S.E.)

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には1回2~4mgを1日2回経口投与する。」である。

2) 反復投与¹⁴⁾

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

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には1回2~4mgを1日2回経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 本態性高血圧症患者¹²⁾

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

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

(n=8、平均±S.E.)

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には1回2～4mgを1日2回経口投与する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁵⁾

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

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

* : p<0.05 (各試験n=8、平均±S.D.)

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には1回2～4mgを1日2回経口投与する。」である。

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「10. 特定の背景を有する患者」の項参照

(4) クリアランス

「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「10. 特定の背景を有する患者」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

「1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

14%(AUCの実測値からの推定)¹³⁾

吸収部位：消化管

吸収率：ヒトの尿中に代謝物が投与量の65.3%排泄される（「7. 排泄」の項参照）ことから、吸収率は少なくとも65%以上と推定される。

腸肝循環：該当資料なし

<参考> (ラット)

ラットに¹⁴C標識ニルバジピンを静脈内投与した後(0~8時間)の胆汁を別のラットの十二指腸内に注入すると、後者のラットの胆汁中には注入後48時間までに注入放射能の17%が、尿中には11%が、糞中には53.3%が排泄された¹⁶⁾。静脈内投与の胆汁中排泄率(75%)を考慮すると、投与量の約20%が再吸収されると考えられた。しかし、胆汁中には未変化体は排泄されず、未変化体の腸肝循環は存在しないと推察された。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット)¹⁷⁾

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

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> (ラット)¹⁸⁾

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> (ラット)¹⁸⁾

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

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

<参考> (ラット)¹⁹⁾

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

(6) 血漿蛋白結合率

¹⁴C標識ニルバジピンを用いて平衡透析法で求めたニルバジピンのヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率は10~100ng/mLの血漿中濃度範囲で一定で、97.5~98.7%であった²⁰⁾。

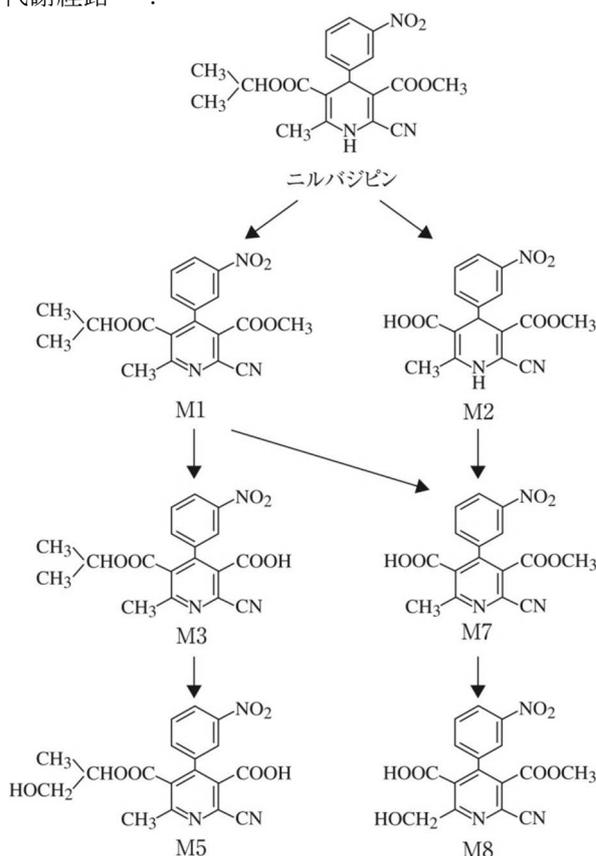
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤の主な代謝経路は肝薬物代謝酵素 CYP3A4 によるジヒドロピリジン環の酸化、さらにそれに続くエステル基の加水分解及びメチル基の水酸化である^{21,22)}。

代謝部位：肝臓

代謝経路²¹⁾：



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

肝薬物代謝酵素：CYP3A4²²⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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活性比、存在比率

イヌ摘出冠動脈標本及び自然発症高血圧ラットを用いて、ニルバジピンの主代謝物(M2、M3、M7：「(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照)の動脈弛緩作用及び降圧作用を検討したが、実質的には作用は認められなかった²³⁾。

7. 排泄

健康成人男子 6 例にニルバジピン錠 4mg を単回経口投与した。32 時間までの尿中に、代謝物が投与量の 65.3%排泄され、うち 3 位カルボキシピリジン体(M3)が投与量の 58.0%で、未変化体は検出されなかった。また、M3 の 24 時間までの尿中排泄速度より求めた半減期は 1.99 ± 0.16 時間(平均 \pm S.E.)であった²¹⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には 1 回 2~4mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

血液透析患者 5 例にニバジール錠 4mg を朝食後に単回経口投与した時、透析時及び非透析時の血漿中濃度推移に差は認められなかった²⁴⁾。(「10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には 1 回 2~4mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

10. 特定の背景を有する患者

1) 高齢者²⁵⁾

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

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

* $30\text{mL}/\text{min} < \text{Ccr} < 60\text{mL}/\text{min}$ (平均 \pm S.E.)

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には 1 回 2~4mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 腎機能障害患者²⁴⁾

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

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

(平均±S.E.)

注)本剤の承認された用法・用量は「ニルバジピンとして、通常、成人には1回2~4mgを1日2回経口投与する。」である。

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
- 2.2 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。]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 脳梗塞の患者では、頭蓋内出血(脳出血・くも膜下出血)を合併している場合がある。頭蓋内出血は、慢性期では出血は止まり血腫も吸収されて脳梗塞後遺症と同様の病態になるが、急性期ないしは慢性期に至るまでには止血が完全にされていない可能性がある。これらの患者に脳循環を改善する薬を投与した場合、脳血流を増加させ出血を助長し、頭蓋内出血の症状を悪化させる危険性がある。
- 2.2 脳血管障害の急性期で重症の場合、組織の腫大、血腫の発生、脳浮腫の進行などによって、頭蓋内圧が亢進している病態にある。これらの患者に脳循環を改善する薬を投与した場合、脳血管の拡張によりさらに頭蓋内圧を高める結果となり、症状を悪化させる危険性がある。
- 2.3 動物実験で妊娠末期に投与すると妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている(「6. (5) 妊婦」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)。
- 2.4 一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 Ca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。
- 8.2 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。

(解説)

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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。

(解説)

本剤は尿中に未変化体として排泄されず、肝臓で代謝されることから、肝機能障害のある患者では未変化体が血中に蓄積し、血中濃度が上昇するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）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。[2.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.1 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。一般的に過度の降圧は好ましくないとされている。

(解説)

高血圧を有する高齢者に対して降圧作用を有する薬を投与した場合、過度の血圧低下によって脳の虚血状態を惹起する可能性がある。特に夜間の血圧低下により、脳梗塞の発症又は再発を引き起こす危険性があり、高齢者には低用量から投与を開始することが望ましい。

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。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の血圧降下剤	血圧降下作用が増強することがある。	薬理的な相加作用による。
シメチジン	本剤の作用が増強するおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	シメチジンが薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる。
リトナビル、サキナビル、イトラコナゾール、グレープフルーツジュース		相手薬が薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。
タクロリムス、シクロスポリン	相手薬及び本剤の作用が増強するおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。相手薬の血中濃度に注意すること。	本剤及び相手薬が薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため相互に代謝が阻害され、相手薬及び本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
リファンピシン	本剤の作用が減弱するおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	リファンピシンが薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる。

(解説)

(1)他の血圧降下剤

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

(2)シメチジン

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

(3)リトナビル、サキナビル

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

(4)イトラコナゾール

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

(5)グレープフルーツジュース

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

(6)タクロリムス、シクロスポリン

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7)リファンピシン

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

8. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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など適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（0.1%未満）

AST、ALT、 γ -GTP 上昇等の肝機能障害があらわれることがある。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
肝 臓	AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇	
循 環 器	動悸、頻脈	房室ブロック、心房細動、期外収縮、徐脈、 血圧低下
精 神 神 経 系	頭痛、頭重、めまい、ふらつき、立ちくらみ	眠気、不眠、しびれ、振戦
消 化 器	食欲不振、腹痛、腹部不快感、悪心	嘔吐、便秘、下痢、口内炎、口渇、胸やけ
腎 臓	クレアチニン上昇	BUN 上昇
過 敏 症	発疹、そう痒感	光線過敏症
口 腔		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

発現頻度は、承認時までの臨床試験及び使用成績調査結果に基づいている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

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

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

本態性高血圧症の使用成績調査(1989年1月17日～1995年1月16日)

背景別副作用発現頻度

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

生体位試験での作用はいずれもニルバジピンのカルシウム拮抗作用によるもので、各種動物での血圧下降並びに心拍数増加又は減少、イヌの呼吸速迫、ラットのアドレナリン血圧反応抑制、イヌの空腸自動運動抑制、ラットの小腸炭末輸送及び胃液分泌抑制並びにウサギの子宮自動運動抑制であった。摘出臓器の試験でも、各種作動薬による平滑筋収縮、並びに消化管及び子宮平滑筋の自動運動において、生体位での作用にほぼ対応する抑制作用がみられた³⁵⁾。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験

コレステロール食負荷による動脈硬化症モデルウサギにおいて、大動脈壁中のコレステロール含量を低下させ大動脈粥状硬化病変面積を有意に減少した³⁶⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁷⁾

単回投与毒性 LD₅₀ (mg/kg)

動物種 性	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
投与経路 静脈内	9.15	9.15	11.2	9.65
経口	1,310	約1,300 ^{c)}	>1,800 ^{b)}	1,560
皮下	>320 ^{a)}	>320 ^{a)}	>1,000 ^{a)}	>1,000 ^{a)}

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

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

(2) 反復投与毒性試験³⁷⁾

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

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

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

(3) 遺伝毒性試験³⁸⁾

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

(4) がん原性試験³⁹⁾

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁰⁾

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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性³⁸⁾：マウス、モルモットにおける液性抗体産生、モルモットにおける全身性アナフィラキシー、感作肺からのアナフィラキシー性ヒスタミン遊離及び皮膚反応のいずれも陰性であり、即時型及び遅延型のいずれのアレルギーに対する抗原性ももたなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ニバジール錠 2mg、ニバジール錠 4mg
劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：ニルバジピン
毒薬

2. 有効期間

4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっているため、内袋開封後は湿気を避けて保存すること。

(解説)

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ニルバジピン錠「サワイ」(沢井)、ニルバジピン錠「トーワ」(東和)、ニルバジピン錠「日医工」(日医工)、ニルバジピン錠「武田テバ」(武田テバ)、ニルバジピン錠「JG」(日本ジェネリック)

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

7. 国際誕生年月日

1989年1月17日(国内開発)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ニバジール錠2mg	1989年1月17日	20100AMZ00015	1989年4月14日	1989年4月20日
ニバジール錠4mg		20100AMZ00016		製造販売承継 2017年10月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<1992年7月3日>

ニバジール錠 2mg・4mg

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

X. 管理的事項に関する項目

<1999年11月12日>

ニバジール錠 2mg

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

ニバジール錠 4mg

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

<2001年7月25日>

ニバジール錠 2mg

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

10. 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：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：2000年7月25日(平成12年度(その2))

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：2001年12月20日(平成13年度(その5))

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

11. 再審査期間

本態性高血圧症：1989年1月17日～1995年1月16日(6年、終了)

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

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

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ニバジール錠 2mg	2149022F1028	2149022F1028	102968003	612140495
ニバジール錠 4mg	2149022F2024	2149022F2024	102969703	612140496

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 中島 光好 他 : 臨床薬理 1984 ; 15(2) : 329-340 [NID-00009]
- 2) 中島 光好 : 臨床薬理 1984 ; 15(3) : 391-398 [NID-00010]
- 3) 梶原 長雄 他 : 臨床と研究 1985 ; 62(12) : 3971-3980 [NID-00024]
- 4) 池田 正男 他 : 臨床と研究 1986 ; 63(6) : 2017-2030 [NID-00026]
- 5) 池田 正男 他 : 医学のあゆみ 1987 ; 140(7) : 539-569 [NID-00051]
- 6) 金子 好宏 他 : Therapeutic Research 1986 ; 5(6) : 1157-1174 [NID-00049]
- 7) 社内報告書(1989年1月17日承認、CLR 880009)
- 8) Ohtsuka, M. et al. : Arzneimittel-Forschung 1988 ; 38(11) : 1605-1618 [NID-00095] (PMID: 3214444)
- 9) Ohtsuka, M. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. 1989 ; 301(1,2) : 228-245 [NID-00144] (PMID: 2533860)
- 10) 阿久津 光之 他 : 薬理と治療 1986 ; 14(11) : 6961-6968 [NID-00034]
- 11) 高島 利一 他 : 臨床と研究 1986 ; 63(12) : 4125-4129 [NID-00045]
- 12) 梅田 照久 他 : 臨床薬理 1986 ; 17(4) : 735-748 [NID-00047]
- 13) Terakawa, M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1987 ; 27(2) : 111-117 [NID-00057] (PMID: 3680562)
- 14) Terakawa, M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1988 ; 28(4) : 350-355 [NID-00092] (PMID: 3392233)
- 15) Terakawa, M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 1987 ; 27(4) : 293-296 [NID-00058] (PMID: 3680587)
- 16) 社内報告書(1989年1月17日承認、CRR 860656)
- 17) 社内報告書(1989年1月17日承認、DIR 920009)
- 18) 社内報告書(1989年1月17日承認、DIR 980002)
- 19) Tokuma, Y. et al. : Xenobiotica 1987 ; 17(11) : 1341-1349 [NID-00078] (PMID: 3433803)
- 20) Niwa, T. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1987 ; 55(1) : 75-88 [NID-00054] (PMID: 3563108)
- 21) 徳間 洋二 他 : 薬物動態 1987 ; 2(6) : 649-655 [NID-00081]
- 22) 金子 勇人 他 : 薬物動態 1997 ; 12(Suppl.) : S210 [NID-00483]
- 23) 社内報告書(1989年1月17日承認、DIR 080011)
- 24) 大倉 誉暢 他 : 臨床医薬 1986 ; 2(11) : 1497-1506 [NID-00040]
- 25) 荻原 俊男 他 : Geriatric Medicine 1986 ; 24(11) : 1439-1445 [NID-00033]
- 26) 楠本 正明 : TDM研究 1994 ; 11(2) : 101-108 [NID-00321]
- 27) 社内報告書(1989年1月17日承認、DIR 980003)
- 28) Bailey, D. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1993 ; 53(6) : 637-642 [R 01517] (PMID: 8513655)
- 29) Bailey, D. G. et al. : Lancet 1991 ; 337(8736) : 268-269 [R 01518] (PMID: 1671113)
- 30) Miniscalco, A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992 ; 261(3) : 1195-1199 [R 01519] (PMID: 1602384)
- 31) Edgar, B. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1992 ; 42(3) : 313-317 [R 01520] (PMID: 1577050)
- 32) Bailey, D. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1992 ; 51(2) : 156 [R 01678]
- 33) Bailey, D. G. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1993 ; 54(6) : 589-594 [R 01677] (PMID: 8275614)
- 34) Iwasaki, K. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1993 ; 82(2) : 209-216 [PRG 01964] (PMID: 7508138)
- 35) 社内報告書(1989年1月17日承認、CLR 880008)
- 36) Koibuchi, Y. et al. : Atherosclerosis 1989 ; 79(2-3) : 147-155 [NID-00129] (PMID: 2597224)
- 37) 伊藤 位一 他 : 基礎と臨床 1987 ; 21(4) : 1723-1764 [NID-00067]
- 38) 小原 要 他 : 基礎と臨床 1987 ; 21(4) : 1779-1789 [NID-00069]
- 39) 藤井 登志之 他 : 基礎と臨床 1987 ; 21(9) : 3968-4011 [NID-00070]
- 40) 藤井 登志之 他 : 基礎と臨床 1987 ; 21(4) : 1765-1777 [NID-00068]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

【効能・効果】

本態性高血圧症

【用法・用量】

ニルバジピンとして、通常、成人には1回2～4mgを1日2回経口投与する。

外国における発売等の状況

(2016年6月現在)

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

____部の用法・用量については本邦の承認事項と異なる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

本邦における添付文書の記載は以下のとおりであり、アイルランド SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

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

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

特になし

製造販売
LTLファーマ株式会社
東京都新宿区西新宿6丁目10番1号

NV1301hjA
2021年9月改訂