

持続性Ca拮抗剤

処方箋医薬品^(注)

日本薬局方 ニトレンジピン錠

ニトレンジピン錠 5mg「ZE」
ニトレンジピン錠 10mg「ZE」

NITRENDIPINE TABLETS

貯法：室温保存

有効期間：3年

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

	錠5mg	錠10mg
承認番号	23000AMX00515	23000AMX00516
販売開始	1998年7月	

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ニトレンジピン錠 5mg「ZE」	ニトレンジピン錠 10mg「ZE」
成分・分量 (1錠中)	日局 ニトレンジピン 5mg	日局 ニトレンジピン 10mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	ニトレンジピン錠 5mg「ZE」	ニトレンジピン錠 10mg「ZE」
性状	色調	淡黄色
	剤形	フィルムコート錠
外形		
規格	錠径 (mm)	6.2
	厚み (mm)	3.2
	重量 (mg)	90
識別コード	ZE06	ZE07

4. 効能又は効果

- 高血圧症、腎実質性高血圧症
○狭心症

6. 用法及び用量

〈高血圧症、腎実質性高血圧症〉

ニトレンジピンとして、通常、成人1回5~10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

〈狭心症〉

ニトレンジピンとして、通常、成人1回10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

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作業に注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等の患者

9.1.1 過度に血圧の低い患者

[11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

腎機能が悪化することがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

肝硬変患者で血中濃度の増加が報告されている。

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。動物実験で催奇形作用(ラットで外表異常及び骨変異、サルで外表及び骨格異常)、胎児致死作用(ラットで胚・胎児死亡率の増加)が報告されている¹⁾。[2.1 参照]

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。ヒトの母乳中へ移行することが報告されている²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用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。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こることがある。

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4.2 参照]

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
β-遮断剤	過剰な心筋収縮力低下や血圧降下が起こるおそれがある。	両薬剤の相加・相乗作用によると考えられている。
他の降圧剤	過度の血圧低下が起こることがある。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒(不整脈、嘔気、嘔吐、視覚障害、めまい等)があらわれるおそれがある。	ジギタリス製剤の腎及び腎外クリアランスを減少させ、ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させると考えられている。
シメチジン ラニチジン	血圧が過度に低下するおそれがある。減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤は本剤の肝での酸化的代謝を阻害し、また、胃酸分泌を抑制して、吸収を高めることにより本剤の血中濃度を上昇させることが考えられる。
HIV プロテアーゼ阻害剤 (サキナビル、リトナビル等)	血圧が過度に低下する可能性がある。	本剤は主に肝チトクローム P450 (CYP3A) で代謝されるので、リトナビル、サキナビル等との併用により、代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	本剤の作用を減弱させることがある。	リファンピシンが肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進して血中濃度を低下させると考えられている。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝酵素（チトクロームP450）を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

11. 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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過度の血圧低下による意識消失、呼吸減弱、顔面蒼白等のショック様症状（いずれも頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.2 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓		クレアチニン上昇、尿酸上昇	BUN上昇
循環器	頭重・頭痛、顔面潮紅、動悸、血圧低下、ほてり、めまい、熱感、浮腫、ふらつき、立ちくらみ、のぼせ	胸部痛、耳鳴、頻脈、発赤	
消化器	悪心	食欲不振、口渇、嘔吐、消化不良、腹痛、胃部不快感、便秘、下痢	
過敏症	発疹	光線過敏症、そう痒感	
口腔			歯肉肥厚
その他	倦怠感	ふるえ、脱力感、しびれ、眠気、不眠、頻尿	女性化乳房、CK上昇、血清カリウム上昇、総コレステロール上昇、血糖値上昇

注) 発現頻度は製造販売後調査結果を含む

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与に関する情報は少ないが、主要な臨床症状として過度の血圧低下等が引き起こされる可能性がある。また肝機能障害があると症状が遷延することがある。

13.2 処置

蛋白結合率が高いので、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にそれほど有用でないと考えられる。

14. 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

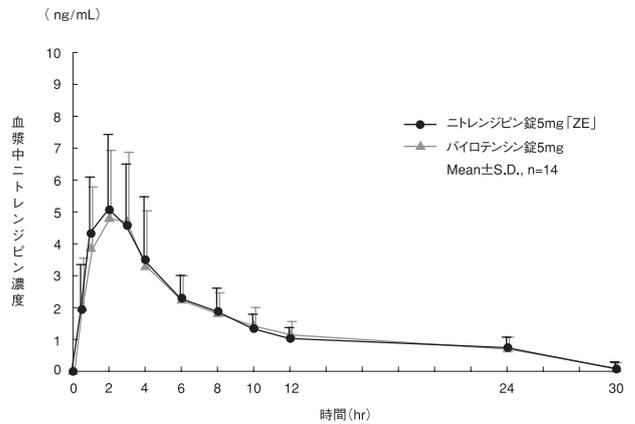
〈ニトレンジピン錠 5mg [ZE]〉

ニトレンジピン錠 5mg [ZE] とパイロテンシン錠 5mg を、それぞれ 2 錠（ニトレンジピンとして 10mg）クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0→30) (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ニトレンジピン錠 5mg [ZE]	43.67±13.18	5.81±2.13	2.4±0.8	8.4±4.5
パイロテンシン錠 5mg	43.61±14.67	5.81±2.11	2.4±0.9	7.6±3.3

(Mean±S.D., n=14)



血漿中ニトレンジピン濃度推移

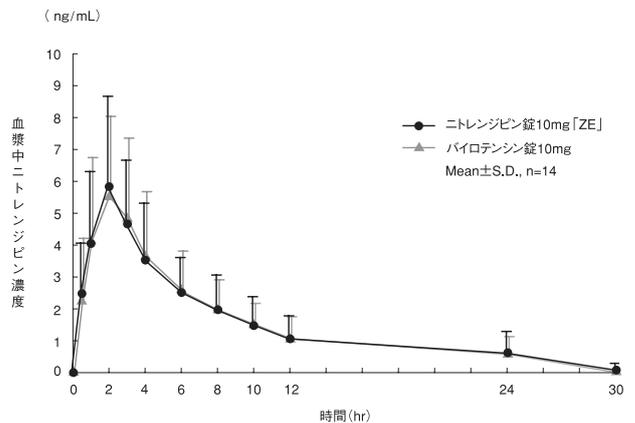
〈ニトレンジピン錠 10mg [ZE]〉

ニトレンジピン錠 10mg [ZE] とパイロテンシン錠 10mg を、それぞれ 1 錠（ニトレンジピンとして 10mg）クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0→30) (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ニトレンジピン錠 10mg [ZE]	45.14±21.91	6.74±2.52	2.1±0.7	8.0±4.1
パイロテンシン錠 10mg	44.48±20.61	6.74±2.57	2.3±0.6	9.1±5.5

(Mean±S.D., n=14)



血漿中ニトレンジピン濃度推移

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

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝経路は、ジドロピリジン環の酸化、エステル結合の開裂及びメチル基の酸化と、これらに引き続くグルクロン酸抱合であった。これらの代謝物の薬理作用はニトレンジピンに比し、極めて弱い⁵⁾。

16.4.2 チトクローム P450 の分子種は CYP3A4 である⁶⁾。[10. 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎実質性疾患ないしは高血圧症患者で重篤な肝障害がない 24 例に 1 日 1 回ニトレンジピン錠 10mg を単回及び 8 日間経口投与した。1 日目及び 8 日目の血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは、腎機能正常群と腎機能低下群の間に有意な差はみられなかった⁷⁾。[9.2.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させて冠血管や末梢血管の平滑筋を選択的に弛緩させる⁸⁾⁻¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニトレンジピン (Nitrendipine) (JAN)

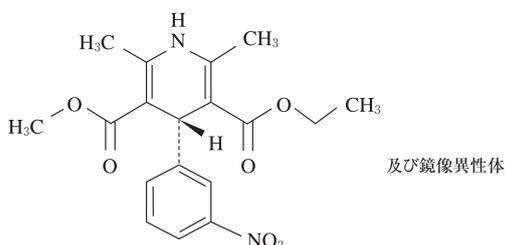
化学名：3-Ethyl 5-methyl(4R)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C₁₈H₂₀N₂O₆

分子量：360.36

性状：ニトレンジピンは黄色の結晶性の粉末である。アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に帯褐黄色となる。アセトニトリル溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

構造式：



融点：157～161℃

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

〈ニトレンジピン錠 5mg [ZE]〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

〈ニトレンジピン錠 10mg [ZE]〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) × 100]

23. 主要文献

- 1) 清水ゆり 他: 応用薬理. 1988; 36 (2) : 145-158
- 2) White WB, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1989; 36 (5) : 531-534
- 3) 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠 5mg)
- 4) 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠 10mg)
- 5) Karen L, et al.: Drugs. 1987; 33: 123-155
- 6) Proceedings of the BPS. 1993; 5 (7) : 548-548
- 7) 終山幸志郎 他: 臨床と研究. 1988; 65 (12) : 3947-3956
- 8) Kawashima Y, et al.: J Physiol. 1988; 402: 219-235
- 9) Bean BP, et al.: Circ Res. 1986; 59 (2) : 229-235
- 10) Satoh K, et al.: Arzneimittelforschung. 1986; 36 (1) : 35-39

24. 文献請求先及び問い合わせ先

全星薬品工業株式会社 医薬情報部
〒545-0051 大阪市阿倍野区旭町 1-2-7

☎ 0120-189-228

TEL 06-6630-8820

FAX 06-6630-8990

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 全星薬品工業株式会社
大阪市阿倍野区旭町 1-2-7

26.2 発売元

 全星薬品株式会社
堺市堺区向陵中町 2-4-12