

持続性Ca拮抗剤
日本薬局方 ニトレンジピン錠バイロテンシン[®]錠5mg
バイロテンシン[®]錠10mgBaylotensin[®] TABLETS処方箋医薬品^(注)

	錠5mg	錠10mg
承認番号	20200AMZ00096	20200AMZ00097
薬価収載	1990年4月	1990年4月
販売開始	1990年4月	1990年4月
再審査結果	1998年3月	
効能追加	1998年9月	

貯法：遮光保存，室温保存


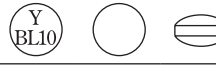
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔本剤は動物実験で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。〔妊婦，産婦，授乳婦等への投与〕の項参照〕

【組成・性状】

	錠5mg	錠10mg
有効成分 (1錠中)	日局 ニトレンジピン 5mg	日局 ニトレンジピン 10mg
添加物	乳糖水和物，トウモロコシデンプン，セルロース，ポビドン，ラウリル硫酸ナトリウム，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，タルク，三二酸化鉄	
性状・剤形	淡黄白色・フィルムコーティング錠	淡黄色・フィルムコーティング錠
外形		
規格	直径 (mm) 6.2 厚さ (mm) 3.1 重量 (mg) 89	直径 (mm) 6.2 厚さ (mm) 3.1 重量 (mg) 89
識別コード	Y-BL5	Y-BL10

【効能・効果】

- 高血圧症，腎実質性高血圧症
- 狭心症

【用法・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。

【使用上の注意】**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 過度に血圧の低い患者
- (2) 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。〕
- (3) 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。〕
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき，症状が悪化した症例が報告されているので，本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し，観察を十分に行うこと。また，患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- (2) まれに過度の血圧低下を起こすことがあるので，このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 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。

3. 相互作用

本剤は，主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

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。
ジゴキシシン	ジゴキシシン中毒(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)	本剤の血中濃度が上昇し，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。
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。
--------------	---	---

4. 副作用

総症例数7,555例中478例(6.33%)691件の副作用が報告されている。主な副作用は顔面潮紅100件(1.32%)、頭痛91件(1.20%)、動悸63件(0.83%)、めまい52件(0.69%)、ほてり53件(0.70%)等であった。(再審査終了時及び効能追加時)

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) 過度の血圧低下により意識消失、呼吸減弱、顔面蒼白等のショック様症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	0.1%未満	頻度不明
腎臓 ^(注)	0.1~5%未満	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 ^(注) 、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 ^(注)	発疹	光線過敏症、痒痒感	
口腔 ^(注)			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(CPK)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) 異常が認められた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では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。)]

6. 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。〔本剤は動物実験で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている¹⁾。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが報告されている²⁾。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候、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。

処置：

本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄もしくは催吐、下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また必要に応じて輸液、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

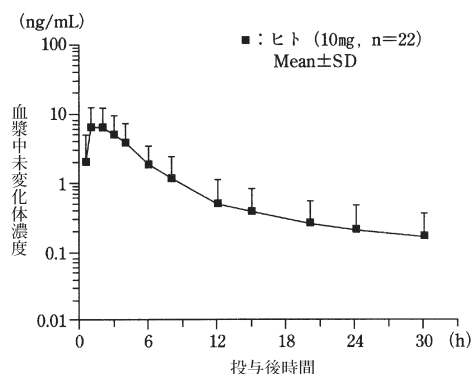
【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

- (1) 健康成人に10mgを経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後2~3時間で最高濃度に達し、その後の消失は2相性を示し、 $t_{1/2\beta}$ は約10時間であった^{3,4)}。

健康成人22人、10mg単回投与

tmax (h)	Cmax (ng/mL)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC (ng·h/mL)
2~3	7	10	37



健康成人にニトレンジピンを経口投与した時の血漿中未変化体濃度

- (2) 本態性高血圧症患者5人に本剤1日1回10mg投与し、降圧効果と血漿中濃度は有意な相関を示し、最小有効血漿中濃度は1.13ng/mLと推定された⁵⁾。

2. 代謝・排泄

健康成人にニトレンジピン10mgを経口投与したとき、主な代謝経路は、ジヒ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る。これらの代謝物の薬理作用はニトレンジピンに比し、極めて弱く、投与量の52.4%が48時間までの尿中に排泄された³⁾。

3. 蛋白結合率：約98% (in vitro 5~100ng/mL濃度時)⁶⁾

4. チトクロームP450の分子種：CYP3A4⁷⁾

【臨床成績】

972例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである⁸⁻¹³⁾。

(1) 高血圧症、腎実質性高血圧症

本態性高血圧症781例に対する有効率は81.6% (637例/781例)である。また、二重盲検比較試験によっても本剤の有用性が確認されている。

腎障害を伴う高血圧症26例に対しては、84.6% (22例/26例)の有効率を示した。

本例中、重症高血圧症19例に対しては、94.7% (18例/19例)の有効率を示した。

また、腎実質性高血圧症47例に対しては、85.1% (40例/47例)の有効率を示した。

(2) 狭心症

狭心症118例に対する改善率は73.7% (87例/118例)である。病型別には労作性狭心症74.0% (57例/77例)、労作兼安静狭心症70.3% (26例/37例)及び安静狭心症100% (4例/4例)である。

また二重盲検比較試験によっても本剤の有用性が確認されている。

【薬効薬理】

1. ヒトでの作用

(1) 降圧作用

本態性高血圧症患者(成人男性3例)に、本剤を1日1回10~20mg投与し、観血的に24時間血圧を測定したところ、夜間の過度な降圧や早朝の急速な血圧上昇は認められず、血圧の日内リズムを変えることなく、安定した降圧効果を示した¹⁴⁾。

(2) 抗狭心症作用

労作性狭心症患者(成人男性10例、成人女性7例)に、本剤を1日1回10mg投与し、トレッドミル多段階運動負荷試験を行ったところ、運動耐容時間、0.1mV ST下降開始時間及び狭心痛発現時間を有意に延長した¹⁵⁾。また、労作性狭心症患者(成人男性12例、成人女性4例)に、本剤を1日1回10mg、2週間連続投与し、同様に運動耐容能改善効果が認められた¹⁶⁾。

2. 動物での作用

(1) 降圧作用

各種高血圧病態モデル(高血圧自然発症ラット、デオキシコルチコステロン誘発高血圧ラット、腎性高血圧ラット・イヌ)において、持続的で有意な降圧作用を示し、5週間の連続投与によっても耐薬性を生じない^{3, 17)}。

(2) 高血圧に伴う心血管障害への作用

高血圧自然発症ラット及び食塩感受性ラットに3週間以上連続投与することにより、心肥大を有意に抑制する¹⁸⁾。

高血圧自然発症ラットに18ヵ月間連続投与することにより、大動脈や腸間膜動脈のカルシウムの過剰な沈着を著明に抑制するとともに、眼底血管の動脈瘤状の変化も抑制する¹⁹⁾。

脳卒中易発症ラットに9週間連続投与することにより、血圧の上昇を抑制し、死亡率を減少させる²⁰⁾。

(3) 腎機能への影響

食塩感受性ダールラットに10週間連続投与しても腎機能に対し影響はなく、糸球体硬化の軽減が認められた²¹⁾。

(4) 抗狭心症作用

麻酔下イヌの冠血流量、冠静脈流出血液量を増加させるほか、冠動静脈酸素較差を減少させて心臓への酸素供給量を増加させる²²⁾。また、イヌ血液灌流心臓標本で冠血流量を選択的に増加させるが、心筋収縮力などの他の心機能への影響は少ない^{22, 23)}。

ヒト冠血管のプロスタグランジンF_{2α}による周期的収縮並びに、イヌ冠血管の3, 4-ジアミノピリジンによる周期的収縮を抑制する^{22, 24)}。

〈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^{25, 26)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

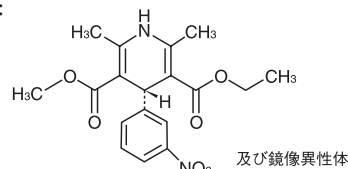
一般名：ニトレンジピン, Nitrendipine (JAN)

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

分子式：C₁₈H₂₀N₂O₆

分子量：360.36

構造式：



性状：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色となる。アセトニトリル溶液(1→50)は旋光性を示さない。

融点：157~161°C

分配係数：1.77×10⁴ (pH 7, オクタノール/水系)

**【包装】

バイロテンシン錠 5 mg：100錠(10錠×10)、
700錠(14錠×50)、
500錠(バラ)

バイロテンシン錠10mg：100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)、
700錠(14錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 清水ゆり 他：応用薬理 1988；36(2)：145-158
- 2) 橋本 豊 他：応用薬理 1988；36(2)：133-143
- 3) バイロテンシン基礎文献集 1990；1-56
- 4) 田辺三菱製薬(株)：ニトレンジピンの薬物動態に関する資料1 (社内資料)
- 5) 梅田照久 他：臨床と研究 1989；66(2)：615-620
- 6) 田辺三菱製薬(株)：ニトレンジピンの薬物動態に関する資料2 (社内資料)
- 7) Proceedings of the BPS 1993；5(7)：548-548
- 8) 尾前照雄 他：臨床と研究 1989；66(1)：239-253
- 9) 尾前照雄 他：医学のあゆみ 1989；148(10)：687-708
- 10) 吉永 馨 他：臨床医薬 1988；4(10)：1881-1901
- 11) 藤島正敏 他：臨床と研究 1997；74(10)：2584-2598
- 12) 藤島正敏 他：基礎と臨床 1997；31(10)：3123-3142
- 13) 池田正男 他：臨床医薬 1988；4(12)：2291-2313
- 14) 宮川具己 他：薬理と治療 1988；16(9)：3877-3883
- 15) 外畑 巖 他：臨床医薬 1988；4(12)：2271-2289
- 16) 加藤和三 他：臨床と研究 1988；65(12)：3981-3994
- 17) Stoepel K. et al.：Arzneim-Forsch./Drug Res. 1981；31(2)：2056-2061

- 18) Kazda, S. et al. : Fed. Proc. 1983 ; **42**(2) : 196-200
- 19) Fleckenstein, A. et al. : Bayer-SymposiumIX Cardiovascular effects of dihydropyridine-type calcium antagonist and agonist 1985 ; 480-499
- 20) Kazda, S. et al. : Asian Pacific Adalat®-Symposium. New Therapy of Ischemic Heart Disease and Hypertension 1983 ; 50-62
- 21) 三小田伸之 他 : 日薬理誌 1999 ; **114** : 373-382
- 22) 川原公規 他 : 日薬理誌 1988 ; **92**(6) : 397-410
- 23) 平 則夫 他 : Arzneimittel-Forsch. /Drug Res. 1986 ; **36**(1) : 35-39
- 24) 宮沢 功 他 : 脈管学 1989 ; **29**(6) : 471-474
- 25) Kawashima, Y, et al. : J. Physiol. 1988 ; **402** : 219-235
- 26) Bean B. P. et al. : Circ. Res. 1986 ; **59**(2) : 229-235

*** 2. 文献請求先**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10
電話 0120-753-280

*  製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

提携 : Bayer HealthCare AG, Germany
® Bayer AG, Germany 登録商標