

# 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・狭心症治療剤

ニプラジロール錠

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# ハイパジール<sup>コーワ</sup>錠3

# ハイパジール<sup>コーワ</sup>錠6

## HYPADIL Kowa Tablets 3・6

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

|                                 |   |  |
|---------------------------------|---|--|
| 剤形                              | ハイパジール <sup>コーワ</sup> 錠3：錠剤（フィルムコーティング錠）<br>ハイパジール <sup>コーワ</sup> 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 <sup>コーワ</sup> 錠3：1錠中 ニプラジロール 3.0mg<br>ハイパジール <sup>コーワ</sup> 錠6：1錠中 ニプラジロール 6.0mg  |  |
| 一般名                             | 和名：ニプラジロール（JAN）<br>洋名：Nipradilol（JAN、INN）   |  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | ハイパジール <sup>コーワ</sup> 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）<br>薬価基準収載年月日：2001年7月6日（販売名変更による）<br>販売開始年月日：1988年11月22日 |
|                                 | ハイパジール <sup>コーワ</sup> 錠6  | 製造販売承認年月日：1990年2月20日<br>薬価基準収載年月日：1990年6月1日<br>販売開始年月日：1990年9月28日                      |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元：興和株式会社  |  |
| 医薬情報担当者の連絡先                     | TEL：<br>FAX：  |  |
| 問い合わせ窓口                         | 興和株式会社 くすり相談センター<br>電話 0120-508-514<br>03-3279-7587<br>受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kowa.co.jp/product/">https://medical.kowa.co.jp/product/</a> |  |

本IFは2023年8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。

# 医薬品インタビューフォーム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（<http://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か審査・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.5.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 | VI. 薬効薬理に関する項目           | 22 |
| 1. 開発の経緯             | 1 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群     | 22 |
| 2. 製品の治療学的特性         | 1 | 2. 薬理作用                  | 22 |
| 3. 製品の製剤学的特性         | 1 | VII. 薬物動態に関する項目          | 38 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性   | 1 | 1. 血中濃度の推移               | 38 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | 2. 薬物速度論的パラメータ           | 40 |
| 6. RMPの概要            | 2 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析       | 40 |
| II. 名称に関する項目         | 3 | 4. 吸収                    | 40 |
| 1. 販売名               | 3 | 5. 分布                    | 40 |
| 2. 一般名               | 3 | 6. 代謝                    | 41 |
| 3. 構造式又は示性式          | 3 | 7. 排泄                    | 42 |
| 4. 分子式及び分子量          | 3 | 8. トランスポーターに関する情報        | 44 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質      | 3 | 9. 透析等による除去率             | 44 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号    | 3 | 10. 特定の背景を有する患者          | 44 |
| III. 有効成分に関する項目      | 4 | 11. その他                  | 45 |
| 1. 物理化学的性質           | 4 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 46 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | 1. 警告内容とその理由             | 46 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法    | 5 | 2. 禁忌内容とその理由             | 46 |
| IV. 製剤に関する項目         | 6 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由    | 46 |
| 1. 剤形                | 6 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由    | 46 |
| 2. 製剤の組成             | 6 | 5. 重要な基本的注意とその理由         | 47 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量      | 6 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意     | 47 |
| 4. 力価                | 6 | 7. 相互作用                  | 49 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物     | 7 | 8. 副作用                   | 50 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性   | 7 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響          | 55 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性      | 7 | 10. 過量投与                 | 56 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 7 | 11. 適用上の注意               | 56 |
| 9. 溶出性               | 8 | 12. その他の注意               | 56 |
| 10. 容器・包装            | 8 | IX. 非臨床試験に関する項目          | 57 |
| 11. 別途提供される資材類       | 8 | 1. 薬理試験                  | 57 |
| 12. その他              | 8 | 2. 毒性試験                  | 59 |
| V. 治療に関する項目          | 9 | X. 管理的事項に関する項目           | 66 |
| 1. 効能又は効果            | 9 | 1. 規制区分                  | 66 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意     | 9 | 2. 有効期間                  | 66 |
| 3. 用法及び用量            | 9 | 3. 包装状態での貯法              | 66 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意     | 9 |                          |    |
| 5. 臨床成績              | 9 |                          |    |

|  |    |
|--|----|
| 4. 取扱い上の注意                                   | 66 |
| 5. 患者向け資材                                    | 66 |
| 6. 同一成分・同効薬                                  | 66 |
| 7. 国際誕生年月日                                   | 66 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、<br>薬価基準収載年月日、<br>販売開始年月日 | 66 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量<br>変更追加等の年月日及びその内容        | 67 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日<br>及びその内容               | 67 |
| 11. 再審査期間                                    | 67 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報                             | 67 |
| 13. 各種コード                                    | 67 |
| 14. 保険給付上の注意                                 | 67 |
| <b>XI. 文献</b>                                | 68 |
| 1. 引用文献                                      | 68 |
| 2. その他の参考文献                                  | 69 |
| <b>XII. 参考資料</b>                             | 70 |
| 1. 主な外国での発売状況                                | 70 |
| 2. 海外における臨床支援情報                              | 70 |
| <b>XIII. 備考</b>                              | 71 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を<br>行うにあたっての参考情報          | 71 |
| 2. その他の関連資料                                  | 71 |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

$\beta$ 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  $\beta$  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<sub>ユー</sub>錠\*が、1990年にハイパジール<sub>ユー</sub>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<sub>ユー</sub>錠3」に変更した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) ハイパジール<sub>ユー</sub>錠（ニプラジロール）は、血管拡張作用を有する  $\beta$  受容体遮断薬である。

### $\beta$ 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  $\beta$  受容体遮断作用を示し、また、レニン分泌を抑制した（イヌ）。  
(22、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*)。  
(25、26 頁参照)

(2) ハイパジール<sub>ユー</sub>錠（ニプラジロール）は、降圧作用と抗狭心症作用〔効能又は効果：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、28 頁参照)
- ・本態性高血圧症患者（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）  
(19 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、31、32 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。  
(33 頁参照)
- ・狭心症患者における改善は 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）  
(20 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。  
(36 頁参照)

(3) 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)

## 3. 製品の製剤学的特性

PTP シートには製品名及び含量を 1 錠ごとの定位置に表示している。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

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

ハイパジールユーワ錠 3

ハイパジールユーワ錠 6

#### (2) 洋名

HYPADIL Kowa Tablets 3

HYPADIL Kowa Tablets 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)

ニプラジロール (JAN)

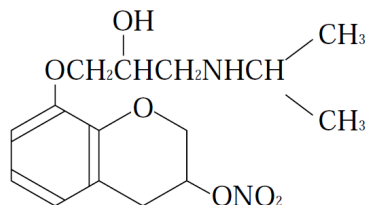
#### (2) 洋名 (命名法)

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 : C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

分子量 : 326.34

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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



## 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℃

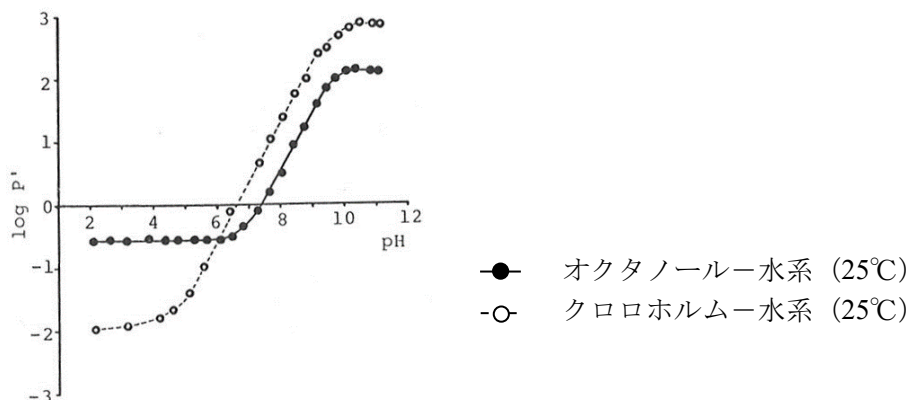
ニプラジロールの融け始めから融け終わりまでの温度幅が 110℃～128℃と広く、明瞭な融点を示さなかった。

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 9.58 (pH 滴定法)

#### (6) 分配係数<sup>1)</sup>

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： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ：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<br>気密容器 | 規格内  |
| 苛酷試験   | 50℃          | 6 ヶ月  | 遮光<br>気密容器 | 規格内  |
|        | 40℃<br>75%RH | 6 ヶ月  | 遮光<br>開放容器 | 規格内  |
|        | 40℃<br>93%RH | 6 ヶ月  | 遮光<br>開放容器 | 規格内  |
|        | 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、<br>吸光度の経時的増加、TLC のスポット増加、<br>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、定量法

確認試験法：日本薬局方外医薬品規格「ニプラジロール」の確認試験法による。

定量法：日本薬局方外医薬品規格「ニプラジロール」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

ハイパジールコーワ錠3：フィルムコーティング錠

ハイパジールコーワ錠6：素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名   | ハイパジールコーワ錠3  | ハイパジールコーワ錠6  |
|-------|--|--|
| 性状    | 白色のフィルムコーティング錠である。   | 割線を有する白色の素錠である。  |
| 外形    |  <p>直径約 6mm<br/>厚さ約 2.4mm<br/>重量 78mg</p> |  <p>直径 7mm<br/>厚さ約 2.3mm<br/>重量 120mg</p> |
| 識別コード |  530                                      |  531                                      |

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTPシート

表示内容：「IV.1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (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  | ハイパジールコーワ錠3   | ハイパジールコーワ錠6  |
|------|---|--|
| 有効成分 | 1錠中<br>ニプラジロール 3.0mg  | 1錠中<br>ニプラジロール 6.0mg                                 |
| 添加剤  | トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ステアリン酸 Mg、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、含水二酸化ケイ素、カルナウバロウ | 乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース Ca、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸 Mg |

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

## 5. 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

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

ハイパジール<sub>γ</sub>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                                   | 規格内  |
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH       | 3年                  | 瓶                                   | 規格内  |
| 加速試験   | 40°C/75%RH       | 6ヵ月                 | PTP包装+アルミ袋                          | 規格内  |
| 苛酷試験   | 白色蛍光灯<br>1,000lx | 75日<br>(180万lx・hr)  | ガラス製シャーレ<br>(ポリ塩化ビニリデン<br>フィルムで覆った) | 規格内  |
|        | 室内散光             | 180万lx・hrに<br>達するまで |                                     | 規格内  |
|        | 近紫外線<br>蛍光灯      | 120時間               |                                     | 規格内  |

試験項目：性状、確認試験<sup>\*1\*2</sup>、含量均一性<sup>\*1\*3</sup>、崩壊試験<sup>\*2</sup>、溶出試験、含量（参考として乾燥減量<sup>\*1</sup>）

\*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<sub>γ</sub>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          | 規格内                                 |
| 加速試験  | 40°C/75%RH             | 6ヵ月       | PTP包装+アルミ袋 | 規格内                                 |
| 苛酷試験  | 25°C<br>60%RH<br>白色蛍光灯 | 120万lx・hr | PTP包装      | 80万lx・hrまで変化なし、<br>120万lx・hrでわずかに黄変 |
|       | 25°C<br>60%RH<br>D65光源 | 120万lx・hr |            | 80万lx・hrまで変化なし、<br>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<sup>\*1\*2</sup>）

\*1 加速試験で実施 \*2 苛酷試験で実施

ハイパジール<sub>γ</sub>錠 3・6の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は3年である。（「X.管理的事項に関する項目」の項参照）

## 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）

該当資料なし

## 9. 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。

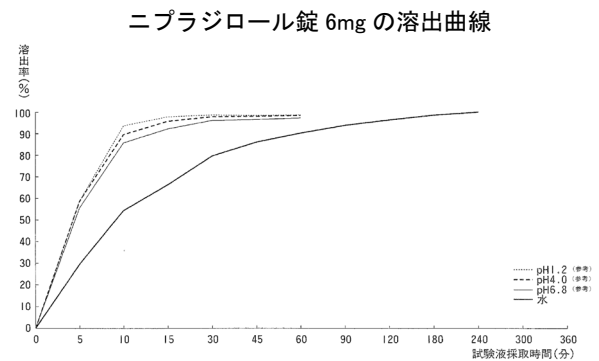
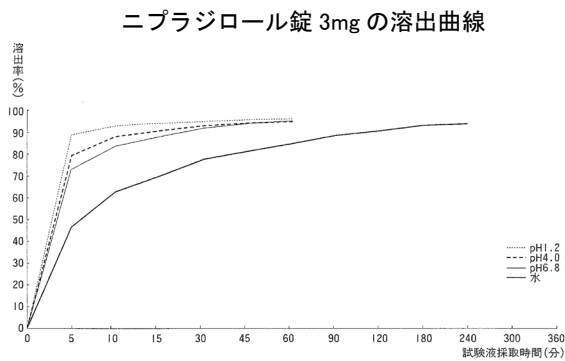
(方法) 日本薬局方一般試験法 溶出試験法 (パドル法)

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 |



## 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

該当しない

## (2) 包装

〈ハイパジール<sup>コー</sup>錠 3〉

PTP：100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

バラ：500錠 (ガラス瓶)

〈ハイパジール<sup>コー</sup>錠 6〉

PTP：100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

## (3) 予備容量

該当しない

## (4) 容器の材質

|       |   |
|-------|---|
| PTP包装 | PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔<br>アルミラミネートフィルム (ピロー)：アルミ、ポリエチレン |
| バラ包装  | キャップ：ブリキ (ゴムライニング)<br>瓶：ガラス                       |

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. 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. 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

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本態性高血圧症患者及び狭心症患者に本剤を1日2回、朝夕に経口投与した用量探索試験を実施し、本剤の用法及び用量を「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。」とした。（「V.5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7.用法及び用量に関連する注意

褐色細胞腫又はパラングリオーマのある患者では、 $\alpha$ 遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に $\alpha$ 遮断薬を併用すること。[2.7、9.1.7 参照]

(解説)

1999年2月自主改訂及び2023年8月自主改訂に基づく。

### 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

##### 第I相臨床試験（単回投与）<sup>2)</sup>

|        |  |  |
|--------|--|--|
| 試験の目的  | 健康成人男性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     | 健康成人男性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 <sub>コーワ錠</sub> 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. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 単回経口投与」の項参照<br>「VII.7.排泄」の項参照   |

注) 本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照）

第 I 相臨床試験（反復投与）<sup>3)</sup>

|        |   |  |
|--------|---|--|
| 試験の目的  | 健康成人男性に対する反復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     | 健康成人男性 5 例  |  |
| 試験方法   | ハイパジール <sup>®</sup> 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. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 反復経口投与」の項参照<br>「VII.7.排泄」の項参照 |

## (3) 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①<sup>4)</sup>

|        |  |
|--------|--|
| 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<br>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 <sup>®</sup> 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。<br>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。<br>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/胸部絞やく感、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。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。<br>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。<br>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）本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照）

本態性高血圧症に対するオープン試験②<sup>5)</sup>

|        |  |
|--------|--|
| 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<br>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 <sup>®</sup> 錠 3（又は試作錠 1.5）を朝夕 2 回ニブラジロールとして 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。<br>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。<br>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。<br>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。<br>臨床至適用量は 6～18mg/日（朝夕分 2）が適当と考えられた。 |

注）本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照）

狭心症に対するオープン試験①<sup>6)</sup>

|        |  |
|--------|--|
| 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<br>（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 <sup>®</sup> 錠 3（又は試作錠 1.5）をニブラジロールとして 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 | <p>平均発作回数は投与前 <math>8.0 \pm 0.9</math> (平均値<math>\pm</math>標準誤差、以下同様) 回/週から投与後 <math>3.4 \pm 0.7</math> 回/週に、即効性硝酸薬使用量は <math>3.8 \pm 0.5</math> 錠/週から <math>1.2 \pm 0.3</math> 錠/週に有意に減少した (<math>p &lt; 0.01</math>, <math>n = 50</math>)。</p> <p>全般改善度は中等度改善以上が 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。</p> <p>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。</p> |
|----|---|

注) 本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照)

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### 2) 安全性試験

##### 本態性高血圧症に対するオープン試験<sup>7)</sup>

|             |   |   |         |      |         |          |          |
|-------------|---|---|---------|------|---------|----------|----------|
| 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<br>(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、<br>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 <sup>®</sup> 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、観察期より使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       |
| 平均血圧 (mmHg) | 20 以上下降<br>あるいは<br>13~19 下降<br>かつ 149/89 以下   | 13~19 下降<br>あるいは<br>7~12 下降<br>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 日平均投与量の推移   |   |         |      |         |          |          |

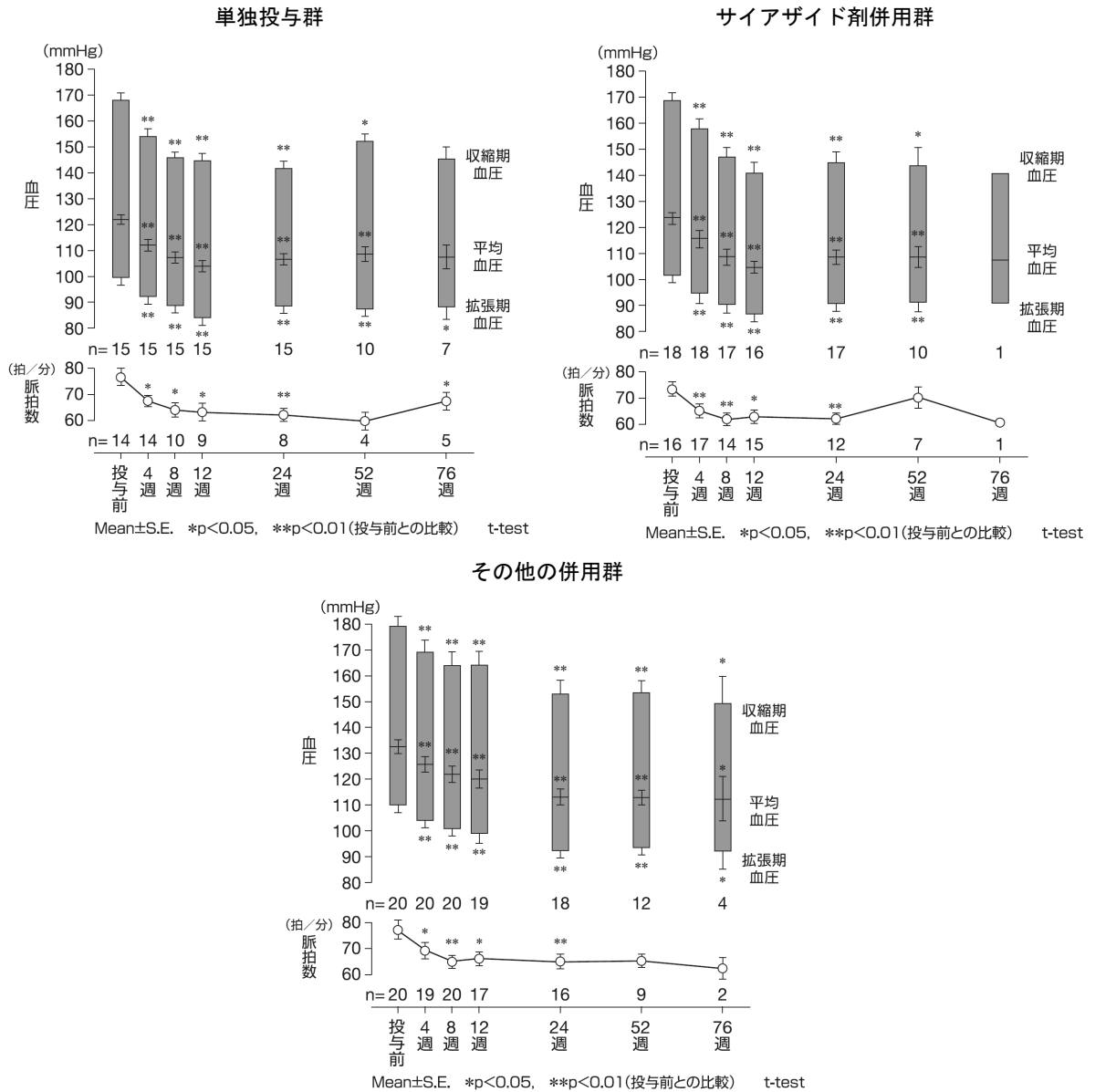
##### 試験結果

##### [有効性]

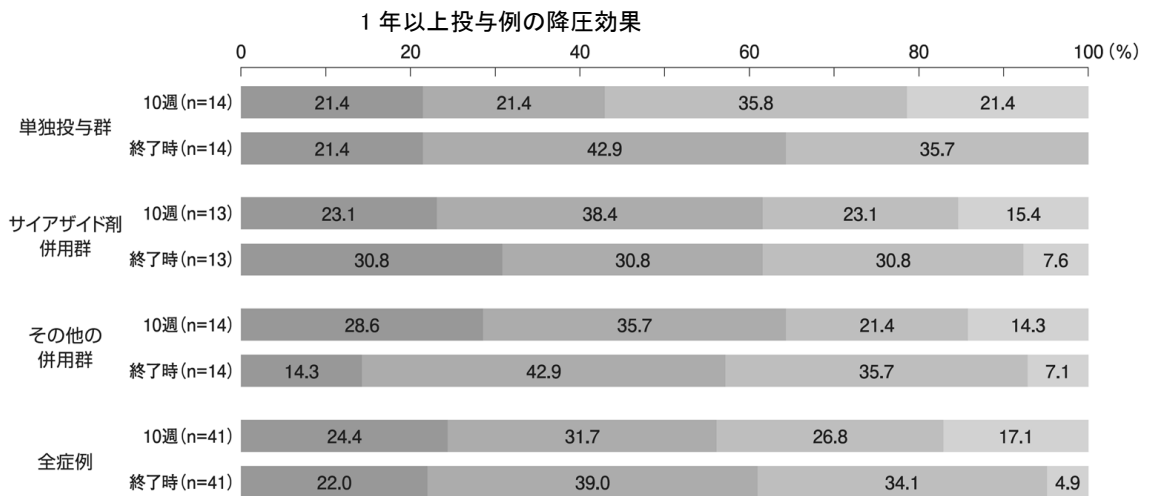
本剤の単独投与で試験を終了した症例は 22 例 (単独投与群)、サイアザイド剤の用量が変更されず他の降圧薬も使用されなかった症例は 18 例 (サイアザイド剤併用群) であった。投与期間が 1 年以上継続された症例は 41 例で、単独投与群 14 例、サイアザイド剤併用群 13 例、その他の併用群 14 例であった。

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開始後 4 週より有意な血圧下降 ( $p < 0.01$ ) 及び脈拍数減少 ( $p < 0.05$ ) が認められ、52 週まで効果が維持された。

・ 血圧及び脈拍数の推移



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）であった。



また、1年以上投与例におけるハイパジール<sup>®</sup>錠1日平均投与量の推移は、単独投与群及びその他の併用群ではほぼ一定であり、サイアザイド剤併用群では減少した。

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日平均投与量 (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。

注) 本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照)

狭心症に対するオープン試験②<sup>8)</sup>

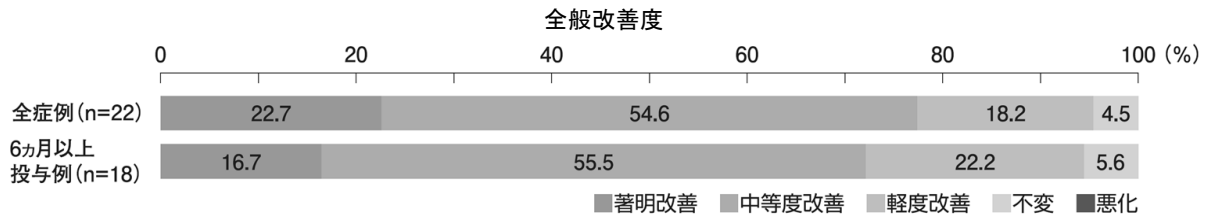
|        |  |
|--------|--|
| 試験の目的  | 狭心症に対する長期投与による改善効果、安全性の検討  |
| 試験デザイン | 多施設オープン試験  |
| 対象     | 狭心症患者22例(労作性狭心症21例、労作兼安静狭心症1例)   |
| 主な登録基準 | 原則として狭心症発作が週2回以上で安定し、発作時に即効性硝酸薬の舌下投与が有効で、発作時又は運動負荷時に心電図上虚血性ST変化が認められる症例  |
| 試験方法   | ハイパジール <sup>®</sup> 錠3を原則として朝夕2回の分服とし、用量は狭心症状の程度、耐受性を考慮しニブラジロールとして1日量3~18mgで適宜調整し、6ヵ月以上投与した。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ヵ月以上投与した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ヵ月以上投与した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、いずれも軽度であった。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) 本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照)

本態性高血圧症に対するオープン試験④<sup>9)</sup>

|        |  |
|--------|--|
| 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 <sub>3</sub> 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±2.4mmHg から 8 週後 109.1±2.6mmHg 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]

副作用は認められなかった。

血清脂質 (総コレステロール、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) については有意な変化は認められなかった (対応のある t 検定)。

注) 本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照)

本態性高血圧症に対するオープン試験⑤<sup>10)</sup>

|        |   |
|--------|---|
| 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 <sub>3</sub> 錠 3 (又は試作錠 1.5) をニプラジロールとして 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  $167.2 \pm 10.2$  及び  $146.4 \pm 11.8 \text{mmHg}$ 、拡張期血圧は  $103.2 \pm 7.9$  及び  $86.5 \pm 7.5 \text{mmHg}$ 、平均血圧は  $124.5 \pm 6.8$  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]

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。

本剤を 6 ヶ月以上投与した 17 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。その他の検査項目には異常を認めなかった。

注) 本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照)

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<sup>11)</sup>

|        |   |
|--------|---|
| 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 <sup>®</sup> 錠 3 は初回投与量を 1 日 2 錠 (ニブラジロールとして 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。<br>(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]

ニブラジロール投与 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  $172 \pm 13$  及び  $149 \pm 15 \text{mmHg}$ 、拡張期血圧は  $101 \pm 6$  及び  $90 \pm 10 \text{mmHg}$  であった。

## [安全性]

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。

腎機能 (投与 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、PSP (phenolsulfonphthalein 排泄試験) 15 分値) については投与前に比べ有意な変化は認められなかった (対応のある t 検定)。

注) 本剤の効能又は効果は「本態性高血圧症 (軽症~中等症)、狭心症」であり、用法及び用量は「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.1.効能又は効果」「V.3.用法及び用量」の項参照)

脳血管障害を有する高血圧症に対するオープン試験<sup>12)</sup>

|        |   |
|--------|---|
| 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 $160 \text{mmHg}$ 以上又は拡張期血圧 $95 \text{mmHg}$ 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 <sup>®</sup> 錠 3 をニブ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。<br>(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 <sub>1</sub> 値 (灰白質血流量、mL/100g/min) 及び ISI (Initial Slope index) ]  |

## 試験結果

## [有効性]

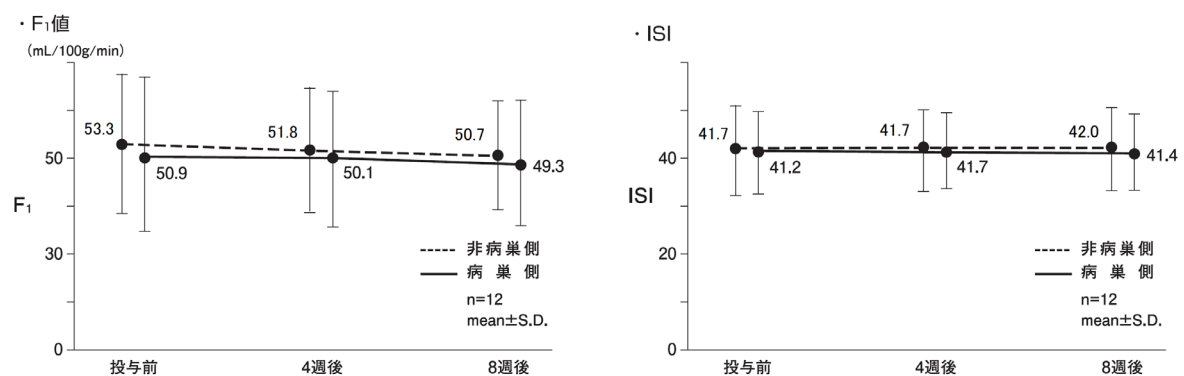
投与前、4 週後及び 8 週後の収縮期血圧 (mmHg) は 168±14、151±15 (p<0.01) 及び 150±14 (p<0.01)、拡張期血圧 (mmHg) は 100±5、86±11 (p<0.001)、86±6 (p<0.001)、平均血圧 (mmHg) は 123±7、107±11 (p<0.001)、107±6 (p<0.001) であり有意に低下した。

## [安全性]

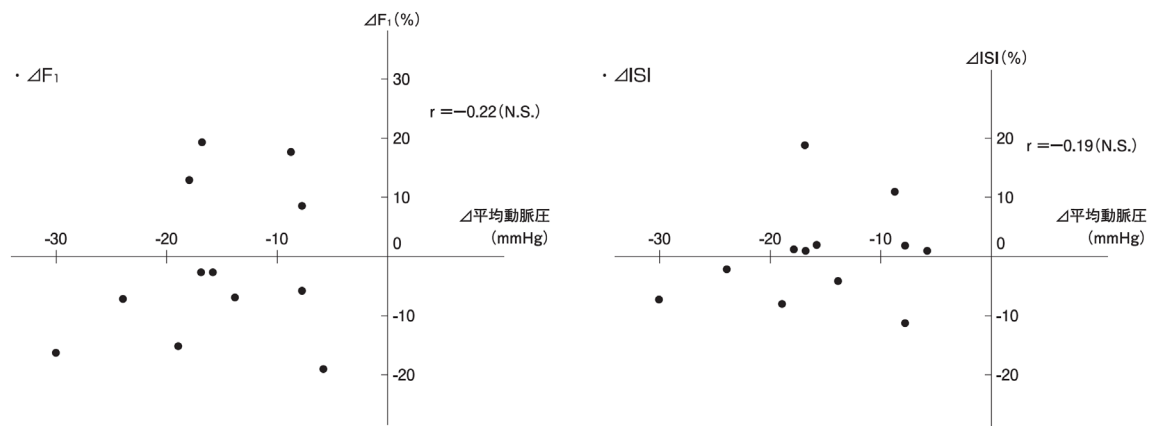
副作用は認められなかった。

脳血流量 (F<sub>1</sub> 値、ISI) については有意な変化は認められず、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<sub>1</sub>、ΔISI) の相関性も認められなかった。

## ニブ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) 本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照)

## (5) 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 (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

## 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例)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 ( $p < 0.05$ 、 $\chi^2$ 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例)であり、65歳未満の副作用発現率の1.12% (114/10,192例) 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例)であり、腎疾患を合併した症例では1.15% (4/347例)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例)であり、第III相試験の結果59.2% (564/952例) 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 $171 \pm 15$ mmHgが投与6ヵ月後 $145 \pm 15$ mmHg、拡張期血圧は投与前 $97 \pm 10$ mmHgが投与6ヵ月後 $84 \pm 10$ 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 $75.3 \pm 10.4$ 拍/分が投与6ヵ月後 $68.2 \pm 8.2$ 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例)であり、65歳未満の60.8% (5,577/9,174例) に比べ高かった ( $p = 0.044$ 、 $\chi^2$ 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例)であり、肝疾患を合併しない症例の61.2% (8,736/14,265例) 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例)であり、腎疾患を合併しない症例の61.4% (8,874/14,461例) とほぼ同様で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例) と、第III相試験の結果65.1% (114/175例) 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例)であり、65歳以上の66.1% (443/670例) に比べ高かった ( $p = 0.0109$ 、 $\chi^2$ 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例)であり、肝疾患を合併しない症例の69.4% (926/1,335例) とほぼ同様で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例)であり、腎疾患を合併しない症例の69.3% (936/1,351例) 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及び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）**

ニプ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 例) 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  $2.2 \pm 0.4$  (g/日) が投与後  $1.5 \pm 0.3$  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  $74.9 \pm 22.0$  (mL/分) が投与後  $74.4 \pm 30.0$  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 例)、下降傾向以上が 58.8% (30/51 例) であった。

## ・血圧、脈拍の推移

収縮期血圧は投与前  $152 \pm 14$  mmHg が 12 週後  $144 \pm 17$  mmHg ( $p < 0.001$ )、24 週後  $140 \pm 19$  mmHg ( $p < 0.001$ )、拡張期血圧は投与前  $92 \pm 9$  mmHg が 12 週後  $86 \pm 10$  mmHg ( $p < 0.01$ )、24 週後  $88 \pm 9$  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  $76.4 \pm 11.3$  拍/分が 12 週後  $67.5 \pm 7.9$  拍/分 ( $p < 0.001$ )、24 週後  $69.3 \pm 8.9$  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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

**国内臨床試験**

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成績の概要は次のとおりである。

**〈本態性高血圧症〉**

本態性高血圧症を対象とした試験で、総有効率（下降以上<sup>\*</sup>）は 59.2% (564/952 例) 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た。<sup>4) 5) 7) 9) 13) 14) 15)</sup> なお、長期投与試験では投与開始後 4 週より有意な降圧効果が認められ、52 週まで降圧効果が維持された。1 日平均投与量の増加は認められなかった。<sup>7)</sup>

※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（「V.5.(7)本態性高血圧症に関する臨床試験成績（承認時集計）」の項参照）

**〈狭心症〉**

狭心症を対象とした試験で、総有効率（中等度改善以上<sup>\*</sup>）は 65.1% (114/175 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た。<sup>6) 16)</sup>

※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（「V.5.(7)狭心症に関する臨床試験成績（承認時集計）」の項参照）

**本態性高血圧症に関する臨床試験成績（承認時集計）<sup>4) 5) 7) 9) 10) 13) 14) 15) 17) 18)</sup>**

## [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<sub>ユー</sub>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 ヶ月とし、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<sup>®</sup>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

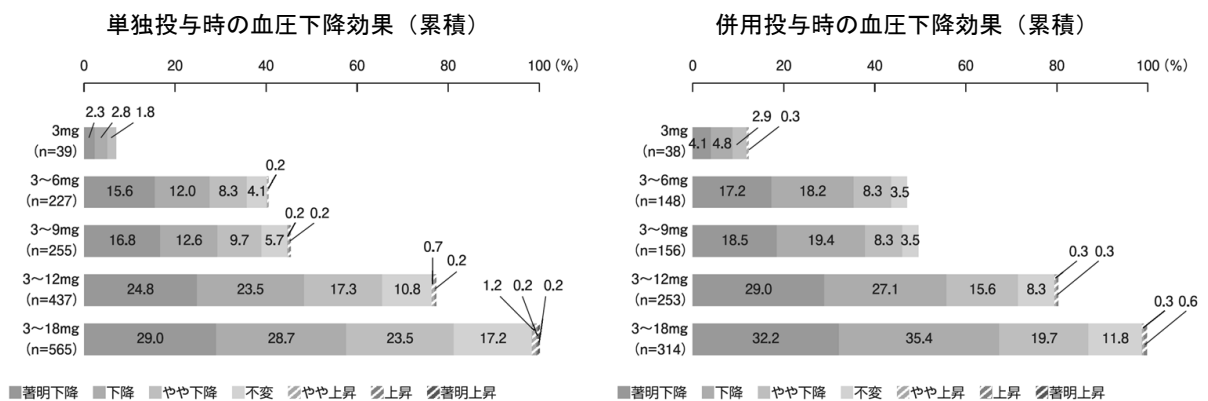
|             | 著明下降                                 | 下降                                   | やや下降    | 不変 | やや上昇    | 上昇       | 著明上昇     |
|-------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------|----|---------|----------|----------|
| 平均血圧 (mmHg) | 20 以上下降あるいは 13~19 下降<br>かつ 149/89 以下 | 13~19 下降あるいは 7~12 下降<br>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<sup>®</sup>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。



注) 本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照）

狭心症に関する臨床試験成績（承認時集計） 6) 8) 16) 19) 20)

[対象]

狭心症患者 244 例

[方法]

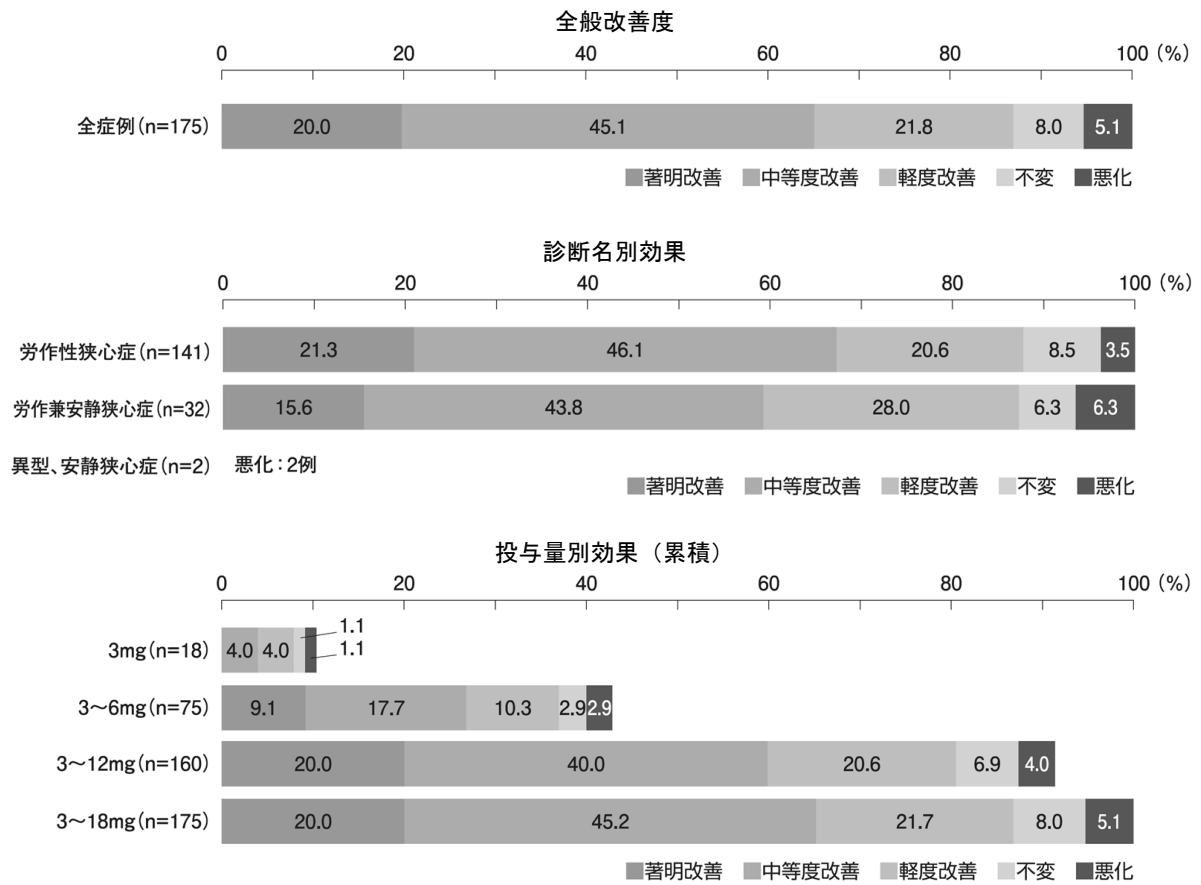
ハイパジール<sup>®</sup>錠をニプラジロールとして 3~18mg/日、1 日 2 回経口投与、投与期間は最大 2 年 9 ヶ月とした。

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) 本剤の用法及び用量は「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.3.用法及び用量」の項参照)

## 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）

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

心臓、血管

作用機序

ニプラジロールはβ受容体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し、降圧作用及び抗狭心症作用を示す。

#### 1) β受容体遮断作用

①本剤のβ受容体遮断作用は非選択的で、内因性交感神経刺激作用を有さなかった（モルモット *in vitro*）。<sup>21)</sup>

#### ・イソプレナリンに対する競合的拮抗作用 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

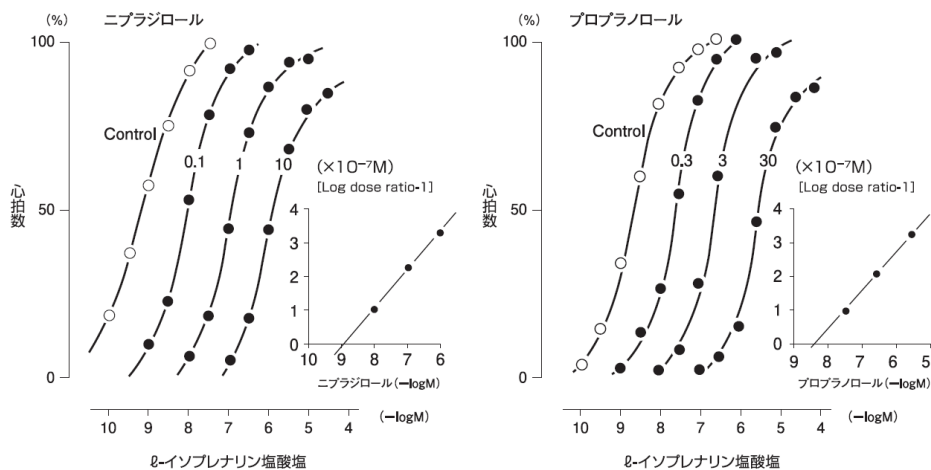
モルモットの摘出心房及び気管を用い、*l*-イソプレナリン塩酸塩による左心房の収縮率の増加、右心房の拍動数増加及び気管弛緩に対するニプラジロールの作用について検討した結果、モルモット摘出心房及び気管において非選択的なβ受容体遮断作用を示した。なお、レセルピン処置した心房において、ニプラジロール $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$ M濃度では、内因性交感神経刺激作用を有さなかった。

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

mean±S.E

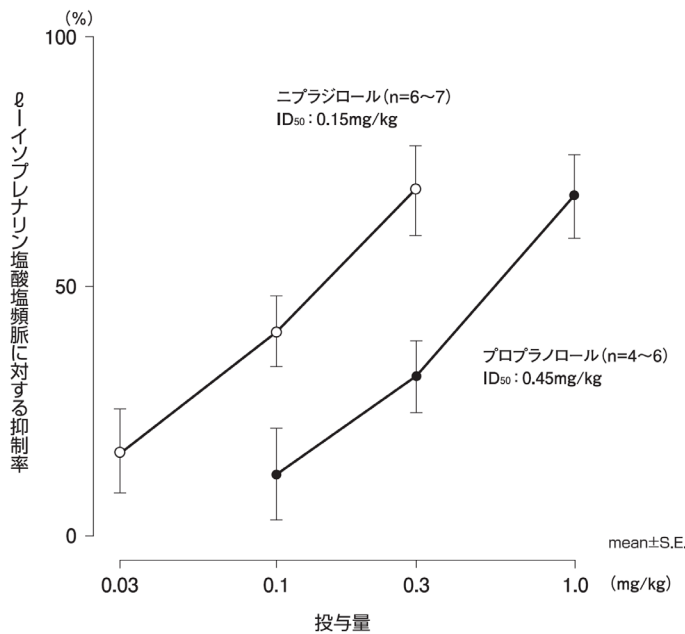
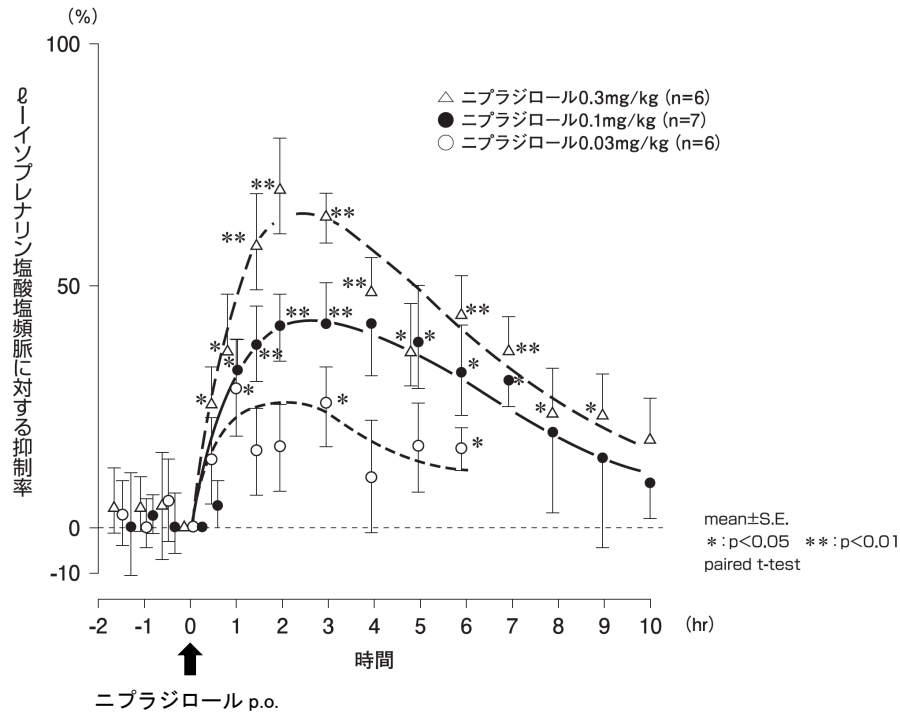
用量反応曲線（右心房）



・ イソプレナリンに対する競合的拮抗作用 (イヌ) <sup>22)</sup>

無麻酔イヌを用い*l*-イソプレナリン塩酸塩 0.2 $\mu$ g/kg 静脈内投与による心拍数増加を指標として、ニプラジロールの  $\beta$  受容体遮断作用を検討した。ニプラジロール 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 時間後におけるニプラジロール及びプロプラノロールの ID<sub>50</sub> 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。

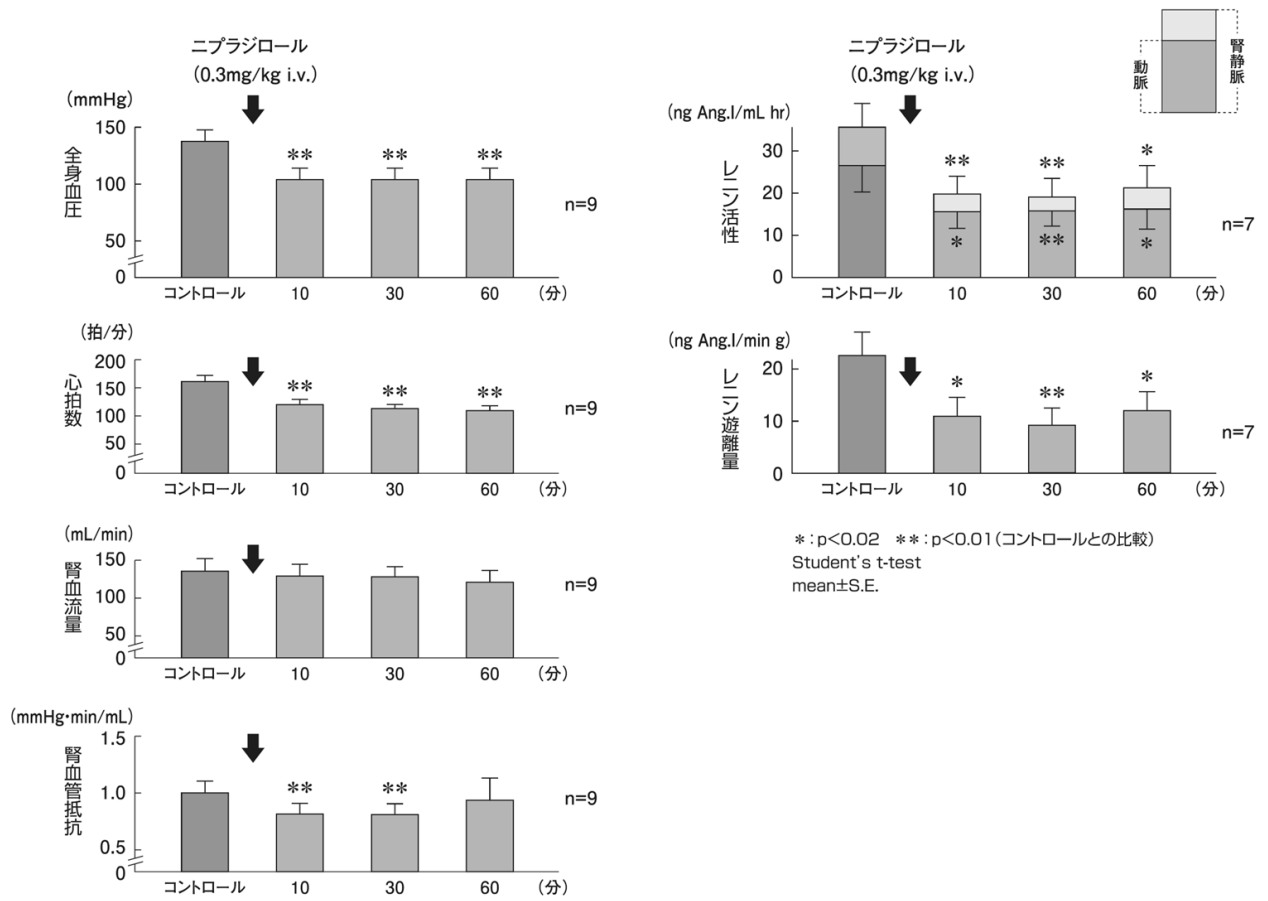
*l*-イソプレナリン塩酸塩頻脈に対する拮抗作用



・ レニン活性に及ぼす影響 (イヌ) <sup>23)</sup>

麻酔イヌにニプラジロール (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。ニプ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  $\beta$  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。

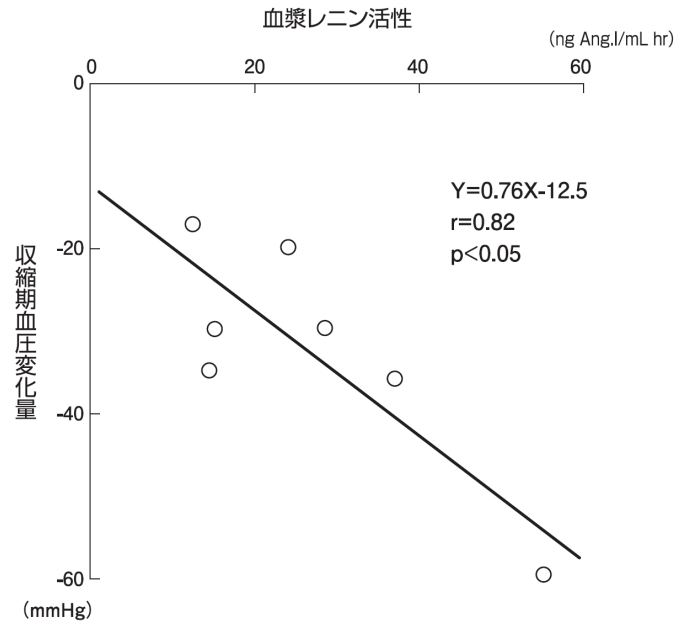
プロプラノロールの血行動態及びレニン遊離量への影響

|                             | 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. (n=5)

また、ニブラジロール投与後 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



②健康成人男性への本剤の単回経口投与により、エルゴメーター負荷による心拍数の増加を抑制することが確認された。<sup>24)</sup>

・心拍数に及ぼす影響（健康成人男性）<sup>24)</sup>

健康成人男性 6 例にニプラジロール 6mg、12mg 又はプロプラノロール 20mg を無作為に割り付け 3 期クロスオーバー法にて単回経口投与した。投与前、投与後 1.5、3.5、5.5 及び 8 時間の 5 時点において自転車型エルゴメーターを用いて亜最大運動負荷<sup>注)</sup>を行い、負荷前後の血圧及び心拍数を測定した。

注) 予備試験における各被験者の運動負荷による心拍数増加曲線から決定した。

その結果、亜最大運動負荷後の心拍数は、ニプラジロールでは投与後の各時点で投与前と比較し有意な増加の抑制が認められた。プロプラノロールでは投与後 5.5 時間までの各時点で投与前と比較し有意な増加の抑制が認められた ( $p<0.01$  又は  $p<0.05$ , paired t-test)。

2) 血管拡張作用

①本剤は NO による血管拡張作用を有し、その作用は動脈のみならず静脈にも及んだ。冠動脈では、特に太い部分を選択的に拡張する作用を示した (イヌ *in vitro*、ラット、イヌ)。<sup>21) 25) 26) 27) 28) 29)</sup>

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

$K^+$ 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<sup>+</sup>拘縮<sup>注1)</sup> に対する弛緩作用

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

pD<sub>2</sub> (mean±S.E.) / 効力比 (n)

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

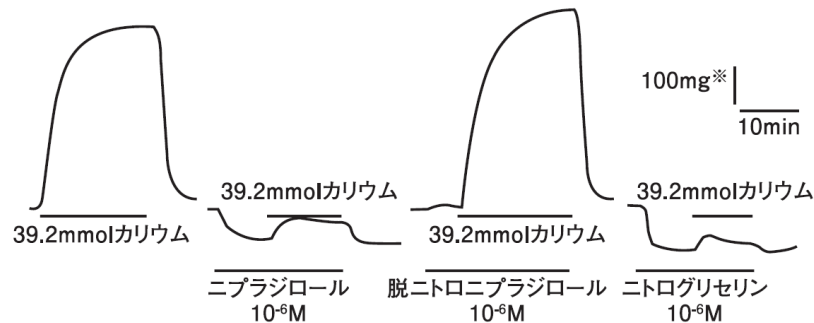
#### ・心行動態に及ぼす作用 (イヌ)<sup>25)</sup>

麻酔イヌにニプラジロールを静脈内投与し、心行動態に及ぼす作用を検討した。ニプラジロールは 1μg/kg 以上の静脈内投与で心拍数を減少、11μg/kg 以上で心拍出量、心収縮性、冠血流量を減少、111μg/kg 以上で血圧を下降、総末梢血管抵抗を減少させた。

#### ・冠血管における K<sup>+</sup>拘縮に対する弛緩作用—脱ニトロニプラジロールとの比較 (in vitro)<sup>26)</sup>

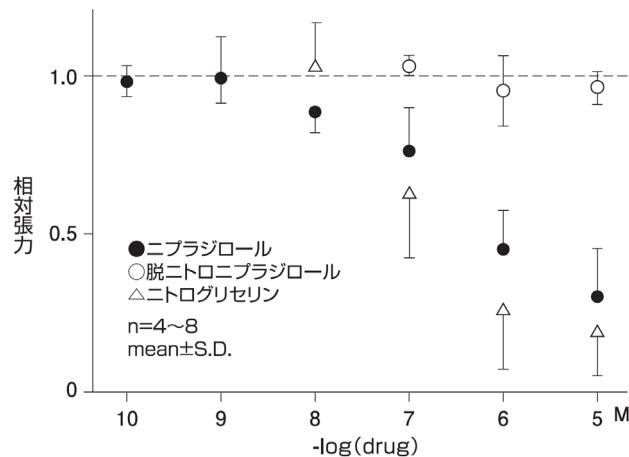
K<sup>+</sup>により拘縮させたイヌ摘出冠血管を用い、ニプラジロールと脱ニトロニプラジロールの血管拡張作用について比較検討した。ニプラジロールはニトログリセリン同様、濃度依存的血管拡張作用を示したが、本剤の脱ニトロ化合物は血管拡張作用を示さず、本剤の作用はニトロキシ基が関与していることが示唆された。

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

・冠血管における  $K^+$  拘縮に対する弛緩作用 (*in vitro*)<sup>27)</sup>

$K^+$ により拘縮させたイヌ摘出冠動脈を用い、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 ( $10^{-7}$ ~ $10^{-3}M$ ) は用量依存的に血管を弛緩させ、その作用は中間部が最も著明であり、等用量のニトログリセリンの弛緩の10%に相当した。

・静脈還流量に及ぼす作用 (イヌ)<sup>28)</sup>

麻酔イヌにニプラジロールを静脈内投与し、静脈還流量 (上大静脈血流量と下大静脈血流量の和)、右房圧、肺動脈血流量 (心拍出量) を測定した。ニプラジロール  $10\mu g/kg$  以上の静脈内投与により、血圧は下降し、静脈還流量、肺動脈血流量は減少したが、右房圧に変化は認められなかった。

・静脈拡張作用 (ラット)<sup>29)</sup>

脊髄破壊ラットにジヒドロエルゴタミン (選択的静脈収縮剤)  $0.1mg/kg$  を静脈内投与した後、ニプラジロール  $0.3$  及び  $1.0mg/kg$  を静脈内投与した。その結果、用量依存的な心拍出量の減少と、血圧及び中心静脈圧の下降が認められ、静脈を拡張する作用を有することが示された。

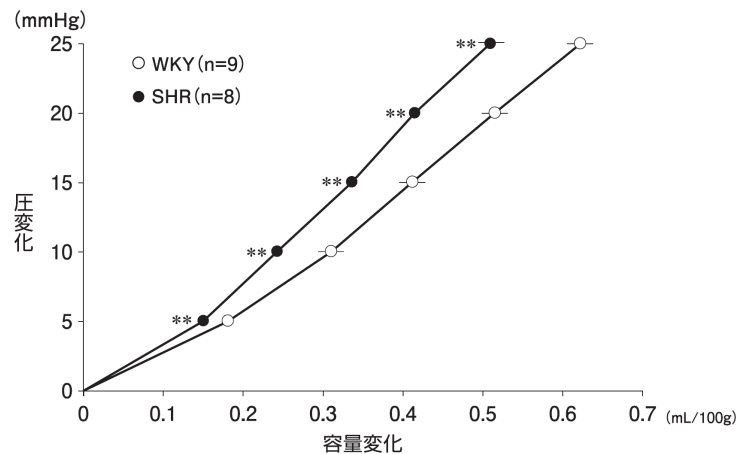
②長期間反復経口投与により自然発症高血圧ラットの低下した静脈伸展性を改善した。<sup>30)</sup>

・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<sup>30)</sup>

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

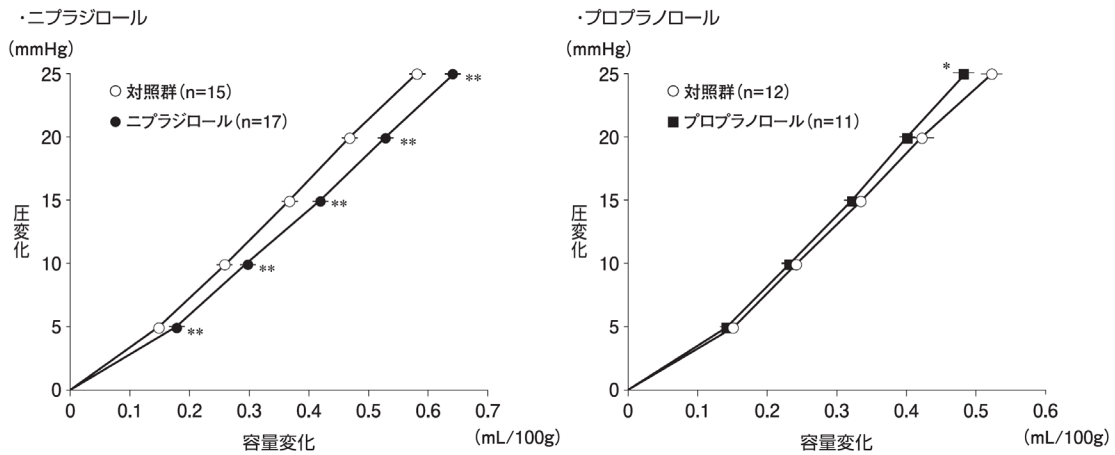


Student's t-test or Aspin-welch's t-test

\*\* :  $p < 0.01$  (WKY との比較) mean  $\pm$  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）



|           | 静脈圧-容量曲線の傾き<br>(mmHg・100g/mL) |
|-----------|-------------------------------|
| 対照 (溶媒) 群 | 44.0±0.8                      |
| ニブラジロール   | 39.5±0.7**                    |

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

\*\* : p&lt;0.01 mean±S.E.

|           | 静脈圧-容量曲線の傾き<br>(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&lt;0.05 mean±S.E.

③高血圧症患者への本剤の 1 日 2 回反復経口投与により、容量血管系に対する拡張作用と考えられる心肺血液量の減少が確認された。<sup>31)</sup>

#### ・本態性高血圧患者の循環動態に及ぼす影響<sup>31)</sup>

外来通院中の本態性高血圧 12 例にハイパジール<sup>®</sup>錠をニブラジロールとして 6~18mg/日、1 日 2 回 6 週間日投与し、循環動態に及ぼす影響について検討した。その結果、有意の降圧、心拍数減少が認められたが、末梢抵抗増加は認められなかった。また心肺血液量と心肺血液量/循環血液量比の減少傾向が認められ、本剤の容量血管系に対する拡張作用が考えられた。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 降圧作用

①各種実験的高血圧（自然発症高血圧、DOCA/Saline 高血圧、腎性高血圧、脳卒中易発症高血圧）ラットに本剤を単回経口投与したとき、持続性の降圧作用を示した。<sup>21) 32)</sup>

#### ・自然発症高血圧ラットにおける降圧作用<sup>21)</sup>

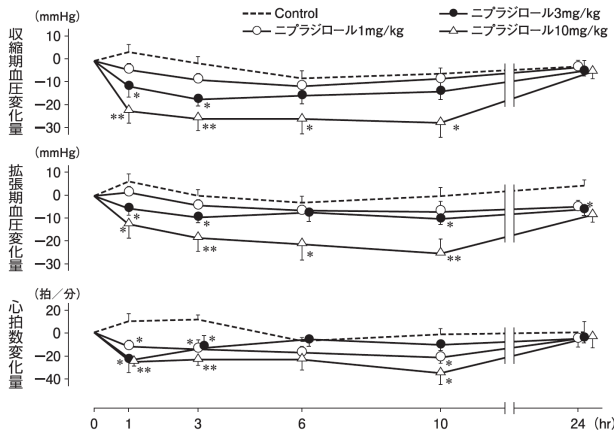
無麻酔下自然発症高血圧ラットにニブラジロール 1,3 及び 10mg/kg を単回経口投与し、ニブラジロールの降圧作用について検討した。血圧は 1mg/kg では有意な変化は認められなかったが、3 及び 10mg/kg では 10 時間以上降圧作用が持続した。心拍数は 1,3,10mg/kg 投与により投与後 1 時間後をピークとしてわずかに減少したが、用量依存性はみられなかった。

#### ・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<sup>30)</sup>

無麻酔下 DOCA/Saline 高血圧ラット (DHR)、腎性高血圧ラット (RHR) 及び脳卒中易発症高血圧ラット (SHRSP) 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。DHR 及び RHR においては、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 時間以上降圧作用が持続した。SHRSP においては、血圧は 1 及び 3mg/kg では変化が認められなかったが、10mg/kg では投与 3~6 時間に降圧作用を示した。心拍数は、1,3,10mg/kg 投与により、DHR においては投与後 1~3 時間後を、RHR 及び SHRSP においては投与後 1 時間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) にニプラジロール 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。

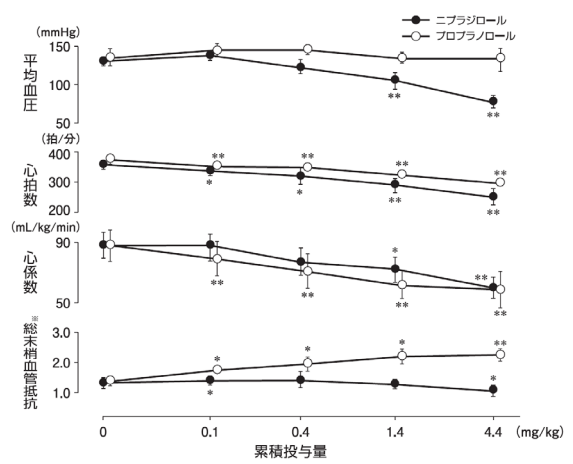
単回経口投与時の血圧・心拍数の推移



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)

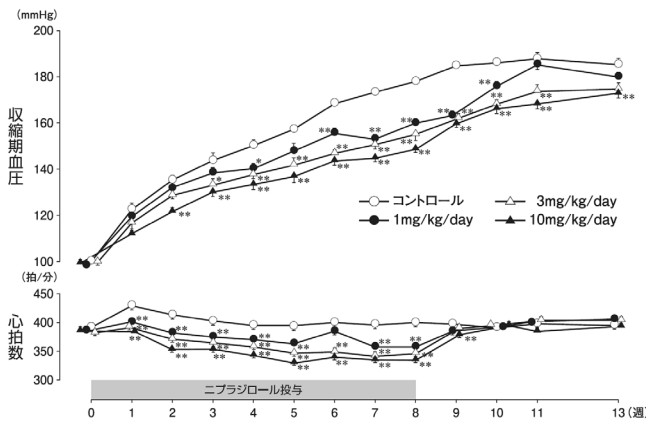
※総末梢血管抵抗 : (mmHg) / (mL/kg/min)

②自然発症高血圧ラットの高血圧進展期に反復経口投与したとき、投与開始後 2 週より非投与群と比較して有意に血圧の上昇を抑制し、降圧作用を示した。<sup>33)</sup>

・自然発症高血圧ラットにおける連続投与時の降圧作用<sup>33)</sup>

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  $\beta$  受容体遮断薬の 8 週間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  $\beta$  受容体遮断薬よりも強い降圧効果が示された。

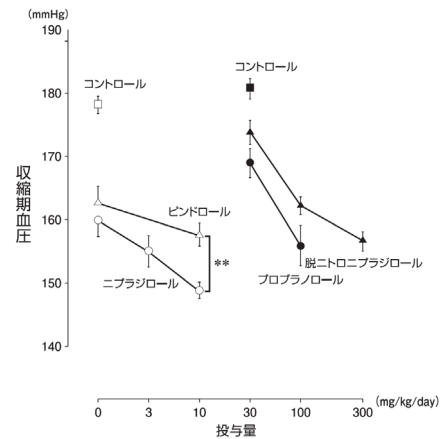
ニプラジロール連続投与時の降圧作用



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.

(n=12、プロプラノロール 100mg/kg/日のみ n=6)

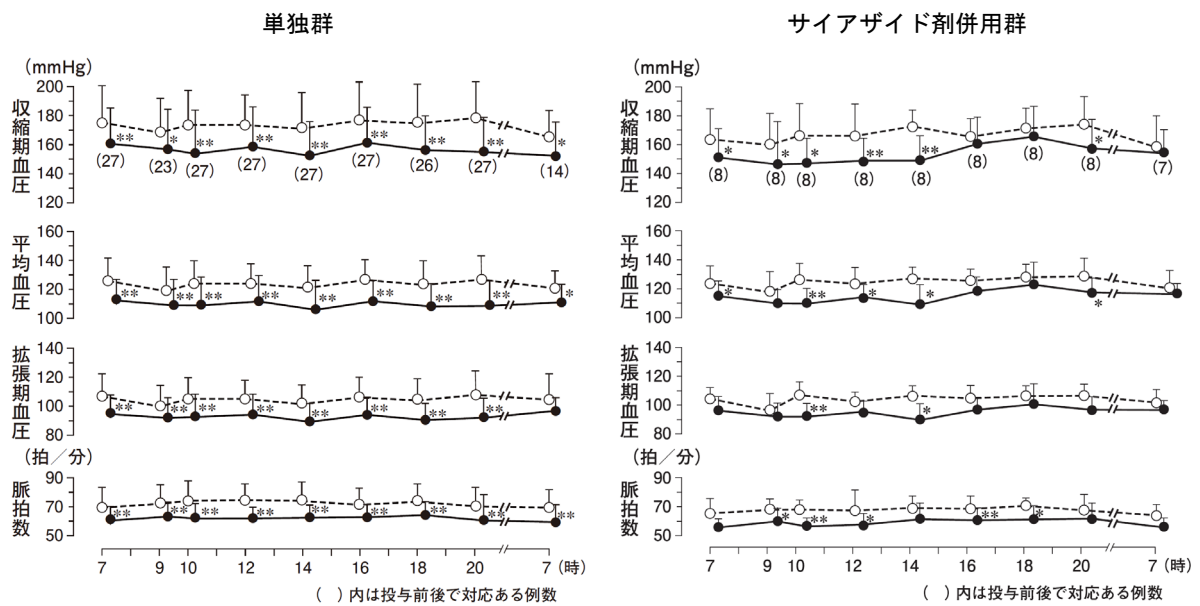
③高血圧症患者への本剤の1日2回反復経口投与により、持続的な降圧作用を示すことが確認された。<sup>34)</sup>

・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）<sup>34)</sup>

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<sub>γ</sub>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<sub>γ</sub>錠投与中の血圧の1日の経時的变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变化



観察期 ○---○ 治療期 ●—●  
 対応のあるt検定 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01  
 mean±S.D.

・血圧の標準偏差、日内較差及び平均値

|                           | 群<br>(例数)   | 項目    | 観察期       | 治療期       | 検定<br>(対応のある t 検定) |
|---------------------------|-------------|-------|-----------|-----------|--------------------|
| 血圧の<br>標準偏差               | 単独群<br>(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<br>(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<br>日内較差 <sup>注)</sup> | 単独群<br>(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<br>(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.               |

|            | 群<br>(例数)   | 項目    | 観察期        | 治療期        | 検定<br>(対応のある t 検定) |
|------------|-------------|-------|------------|------------|--------------------|
| 血圧の<br>平均値 | 単独群<br>(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<br>(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             |

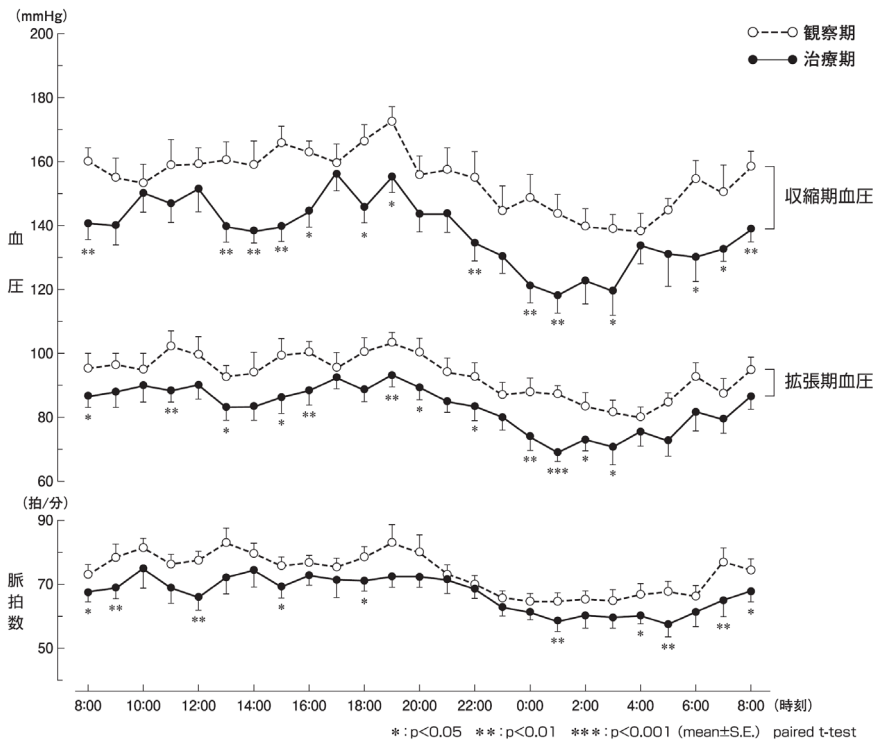
mean±S.D. (mmHg)、N.S. : 有意差なし、注) 最高値と最低値の差

・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) <sup>35)</sup>

本態性高血圧症患者 (軽症～中等症) 14 例にハイパジール<sub>γ</sub>錠をニプラジロールとして 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<sub>γ</sub>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<br>(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<br>(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.

・本態性高血圧症患者に対する連続投与時の循環動態に及ぼす影響<sup>36)</sup>

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 <sup>5</sup> ) | 2,133.5±336.1 | 1,922.3±532.8  |
| 脈管容積弾性率 (dyn/cm <sup>5</sup> )   | 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 <sup>5</sup> ) | 1,740.5±259.5 | 1,556.0±96.17 | 2,395.3±130.8  | 2,020.0±359.3 |

mean±S.E.

## 2) 抗狭心症作用

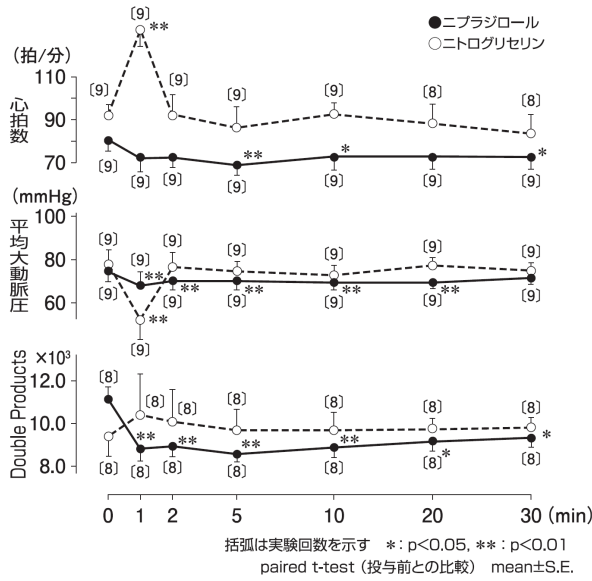
①無麻酔イヌの太い冠動脈径を拡大させた。<sup>37)</sup>

### ・冠血管に対する作用 (イヌ)<sup>37)</sup>

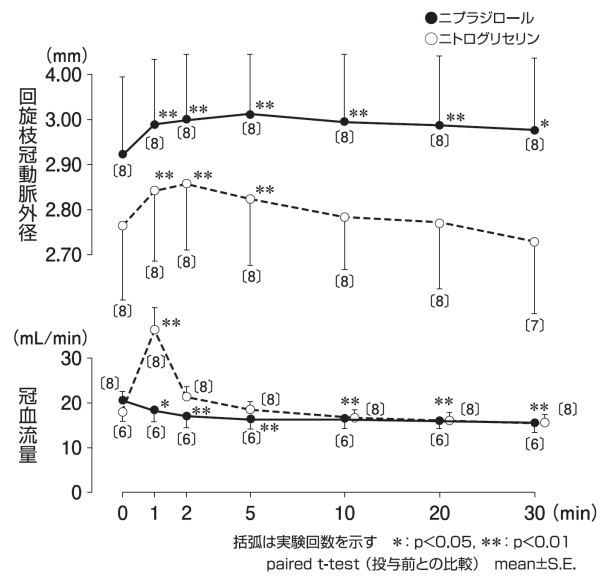
無麻酔イヌにニプラジロール (0.1mg/kg) 及びニトログリセリン (15µg/kg) を静脈内投与し、回旋枝冠動脈外径、冠血流量、心拍数、平均大動脈圧、double products (心拍数×大動脈収縮期圧)、冠血管抵抗 (平均動脈圧/平均冠血流量) を測定、算出し、冠動脈に及ぼす影響について比較検討した。

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。

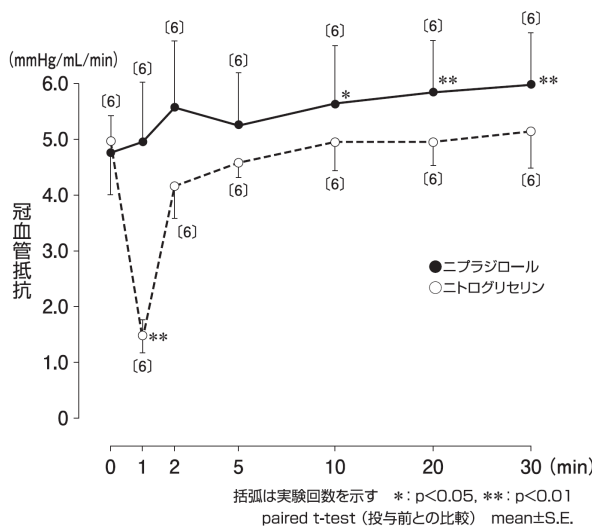
薬剤投与後の心拍数、平均大動脈圧、double products の推移



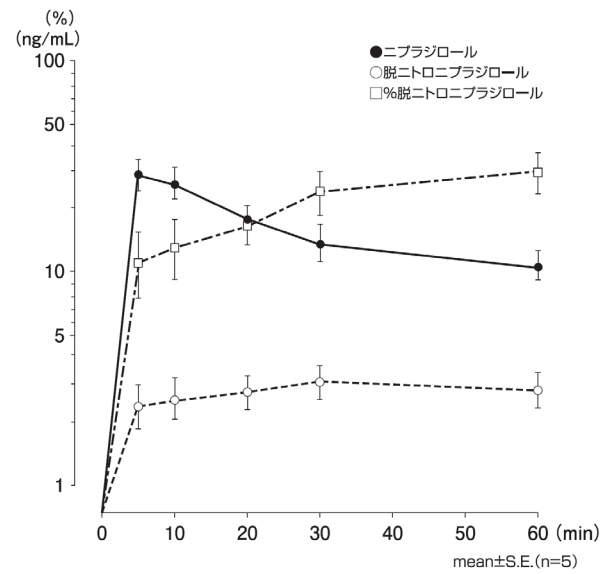
薬剤投与後の冠動脈径、冠血流量の推移



薬剤投与後の冠血管抵抗の推移



ニプラジロール静注後の血中濃度の推移



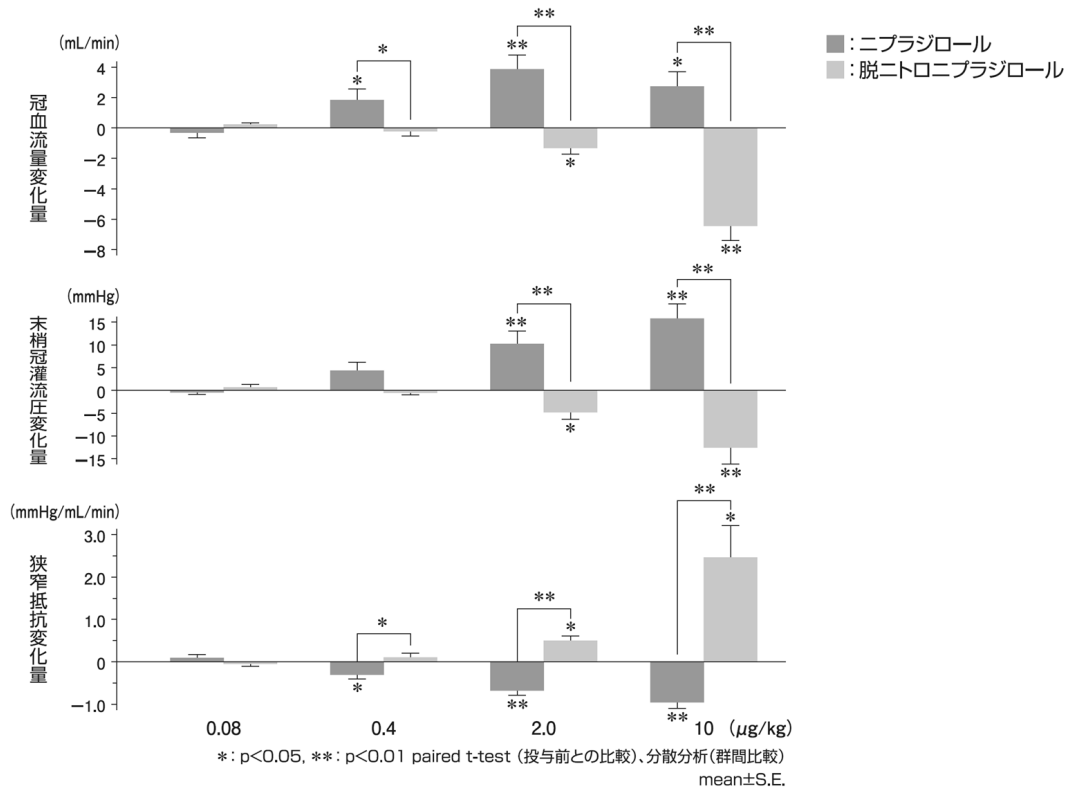
%脱ニトロニプラジロール：血中の脱ニトロニプラジロールの割合

②麻酔イヌの冠動脈内バルーン挿入による部分狭窄下で、本剤は明らかな冠血流量の増加を示した。

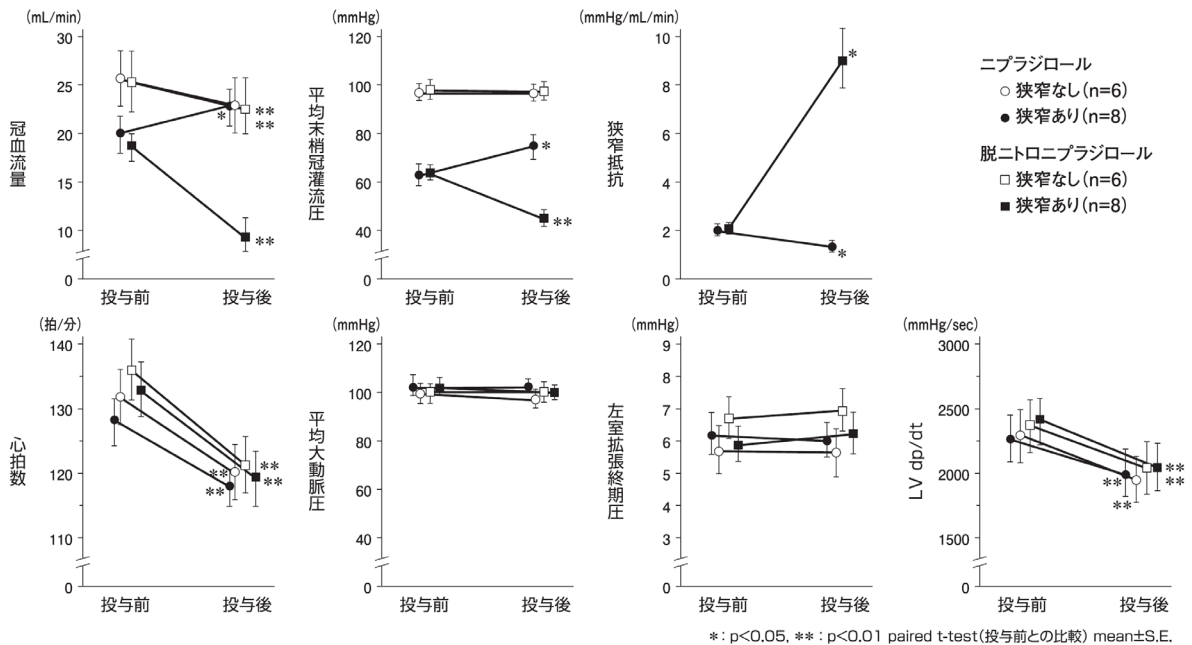
・狭心症モデルにおける冠血流量増加作用（イヌ）

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 $\mu$ g/kg の冠動脈内投与あるいは 30 $\mu$ 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



③ イヌ虚血心筋モデルにおいて、本剤は局所心筋の機能不全及び心筋代謝障害を改善した。<sup>38)</sup>

・虚血心筋モデルにおける局所心筋機能不全に対する作用 (イヌ)<sup>38)</sup>

冠動脈左回旋枝を部分狭窄させた麻酔イヌを用い、ニプラジロール 100μg/kg 静脈内投与による局所心筋不全に対する作用について検討した。ニプラジロールは冠動脈左回旋枝の狭窄により低下した虚血部の心筋短縮率を増大させ、虚血部の心筋機能を改善することが示唆された。

④ 麻酔イヌにおいて本剤は左室拡張終期圧、左室内径、中心静脈圧を指標とした心臓の前負荷軽減作用を示した。この作用は本剤の静脈還流量の減少作用によるものであった。<sup>25) 40)</sup>

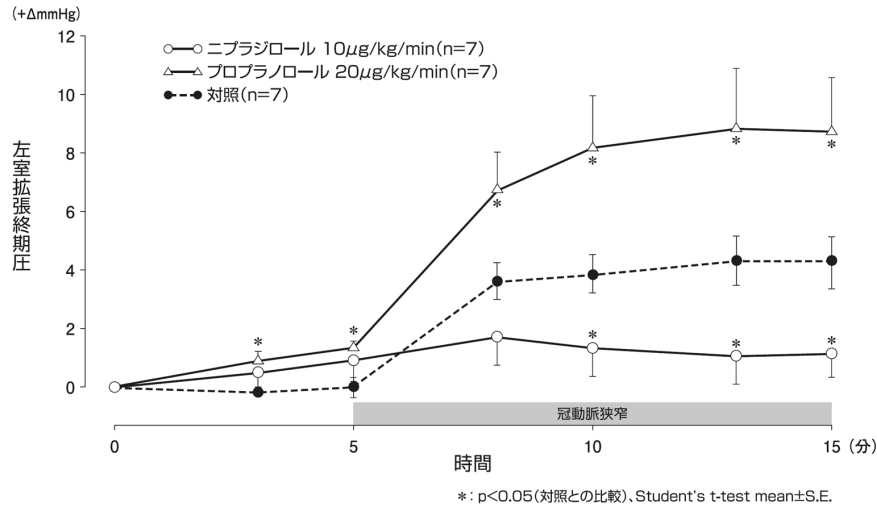
・心行動態に及ぼす作用（イヌ）<sup>25)</sup>

麻酔イヌにニプラジロールを静脈内投与し、心行動態に及ぼす作用を検討した。ニプラジロールは 111 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で左室拡張終期圧を減少させた。これは末梢血管抵抗及び静脈灌流量の減少がニプラジロールの陰性変時や変力作用を打ち消しているためと考えられる。

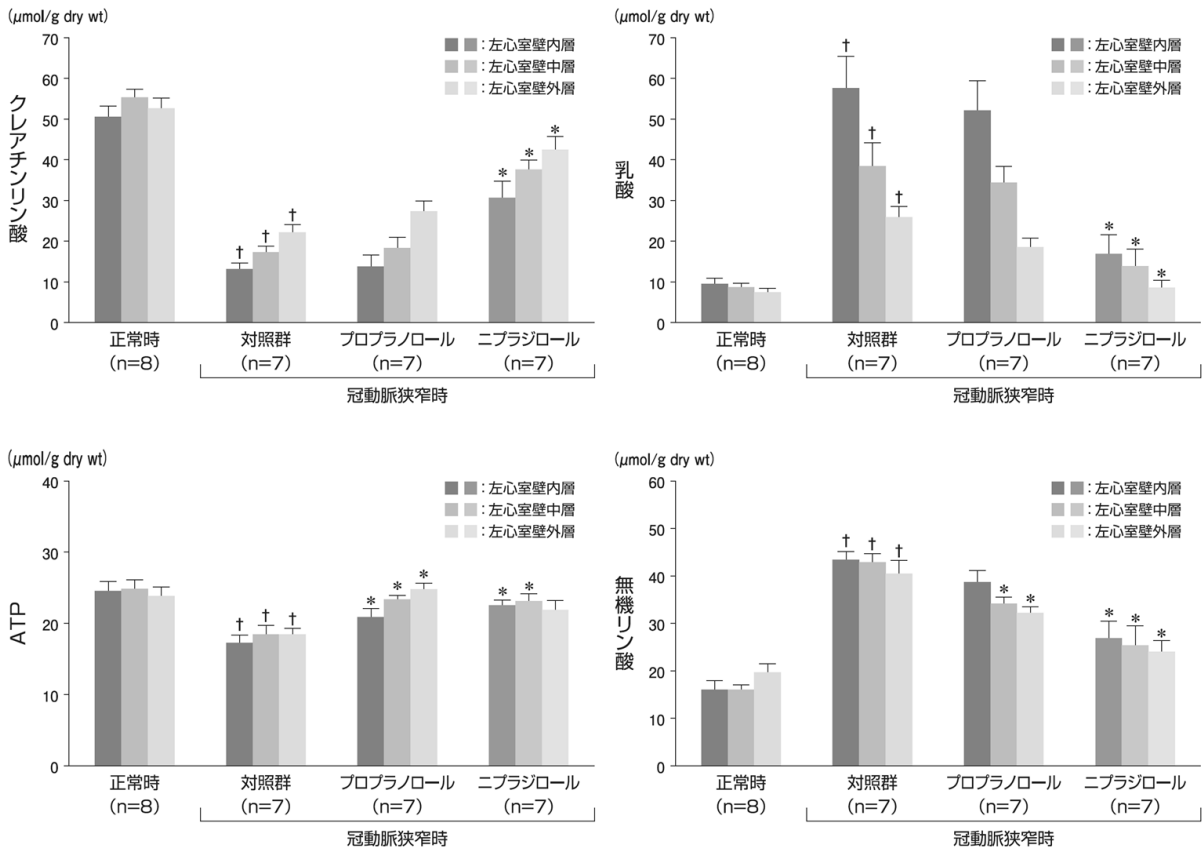
・虚血心筋モデルにおける左室前負荷軽減作用及びエネルギー代謝障害に対する作用（イヌ）<sup>39)</sup>

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、ニプラジロール 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  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。ニプ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



虚血心筋におけるエネルギー代謝改善作用



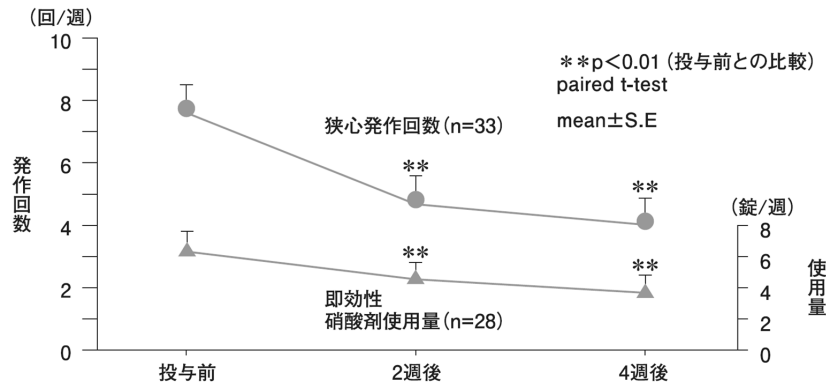


・狭心症の発作回数、硝酸薬使用量に対する効果<sup>16)</sup>

狭心症患者 60 例にハイパジール<sup>®</sup>錠をニブラジロールとして 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。

狭心症発作回数及び硝酸剤使用量の推移

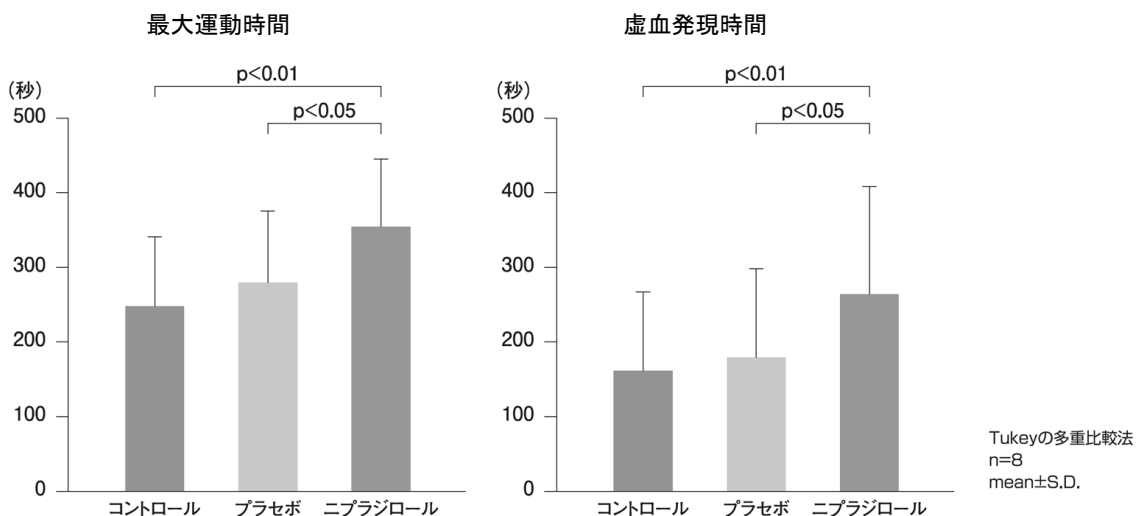


・狭心症患者の運動耐容能に及ぼす影響 (最大運動時間、虚血発現時間)<sup>41)</sup>

労作性狭心症及び労作兼安静狭心症患者 10 例にニブラジロール 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との間には有意差は認められなかったが、ニブ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、安静時心拍数はニブ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ブ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) ではニブ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 でもニブ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、ニブ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 (1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<br>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<br>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)<sup>42)</sup>

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<sup>注1)</sup>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<sup>注2)</sup>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 低下を有意に軽減させた (p<0.05)。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運動時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

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

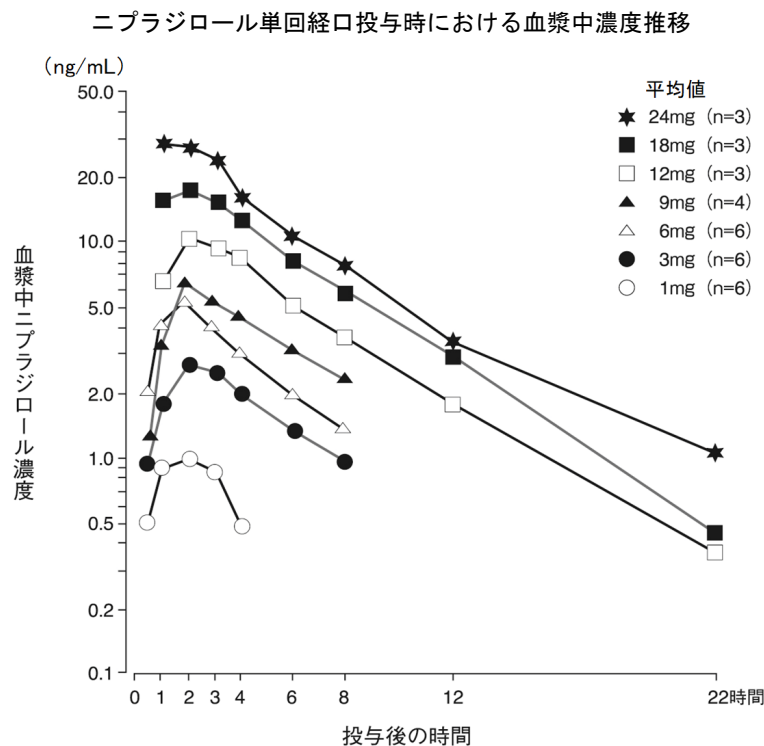
## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回経口投与<sup>43)</sup>

健康成人男性 6 例にハイパジール<sup>®</sup>錠 3 をニプラジロールとして 1mg<sup>注)</sup> ~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<sub>0-∞</sub> 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。本剤の承認された用法及び用量は「1 日 6~12mg を 1 日 2 回に分割経口投与する」である。



ニプラジロール単回経口投与時の血中濃度パラメータ

| 投与量<br>(例数) | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·hr/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | F               | X <sub>u</sub><br>(mg) | Cl <sub>r</sub><br>(L/min) | Cl <sub>p</sub><br>(L/min) | V <sub>d</sub><br>(L/kg) |
|-------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 1mg<br>(6)  | 1.83<br>±0.31            | 1.19<br>±0.17               | 5.60<br>±0.48                    | —                        | 0.339<br>±0.021 | 0.050<br>±0.006        | 0.15<br>±0.01              | 1.02<br>±0.03              | —                        |
| 3mg<br>(6)  | 2.33<br>±0.33            | 2.96<br>±0.47               | 18.26<br>±2.10                   | 3.61<br>±0.25            | 0.363<br>±0.029 | 0.189<br>±0.034        | 0.17<br>±0.03              | 1.02<br>±0.05              | 5.43<br>±0.64            |
| 6mg<br>(6)  | 1.67<br>±0.21            | 5.72<br>±0.65               | 31.12<br>±4.71                   | 3.34<br>±0.28            | 0.315<br>±0.030 | 0.254<br>±0.037        | 0.15<br>±0.02              | 1.06<br>±0.06              | 4.69<br>±0.39            |

| 投与量<br>(例数)    | T <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·hr/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) | F               | Xu<br>(mg)      | Cl <sub>r</sub><br>(L/min) | Cl <sub>p</sub><br>(L/min) | Vd<br>(L/kg)  |
|----------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|----------------------------|---------------|
| 9mg<br>(4)     | 2.00<br>±0.00            | 6.20<br>±0.72               | 41.59<br>±7.37                   | 4.09<br>±0.18            | 0.315<br>±0.038 | 0.642<br>±0.109 | 0.26<br>±0.02              | 1.17<br>±0.06              | 7.01<br>±0.40 |
| 12mg<br>(3)    | 3.00<br>±0.58            | 11.30<br>±2.81              | 70.15<br>±9.06                   | 4.13<br>±0.24            | 0.362<br>±0.028 | 0.841<br>±0.028 | 0.21<br>±0.02              | 1.05<br>±0.06              | 6.35<br>±0.67 |
| 18mg<br>(3)    | 1.67<br>±0.33            | 19.05<br>±2.26              | 123.27<br>±8.77                  | 3.84<br>±0.06            | 0.393<br>±0.015 | 1.168<br>±0.072 | 0.16<br>±0.02              | 0.96<br>±0.03              | 5.42<br>±0.49 |
| 24mg<br>(3)    | 1.33<br>±0.33            | 34.57<br>±3.50              | 179.24<br>±25.18                 | 3.99<br>±0.26            | 0.416<br>±0.031 | 1.814<br>±0.122 | 0.17<br>±0.02              | 0.94<br>±0.06              | 5.50<br>±0.49 |
| 1-24mg<br>(31) | 1.97<br>±0.14            | —                           | —                                | 3.69<br>±0.11            | 0.351<br>±0.012 | —               | 0.18<br>±0.01              | 1.04<br>±0.02              | 5.62<br>±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

Cl<sub>r</sub> : 腎クリアランス Cl<sub>p</sub> : 血漿クリアランス

### 反復経口投与<sup>43)</sup>

健康成人男性 5 例にハイパジール<sup>®</sup>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。

各測定日における 9 時投与後の血漿中濃度から得られたニプラジロールの T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> (各投与間隔の最終測定時における濃度) 及び T<sub>1/2</sub> は以下のとおりであった。

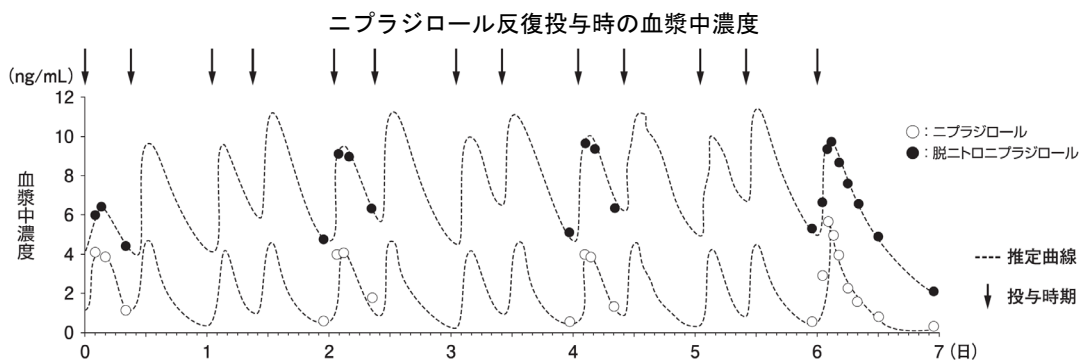
本剤 6mg 反復経口投与時の薬物動態パラメータ (健康成人男性)

| C <sub>max</sub> (ng/mL) | C <sub>min</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (h) | T <sub>1/2</sub> (h) |
|--------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| 4.7 (4.3-5.8)            | 0.6 (0.5-0.7)            | 2.4 (2.4-2.6)        | 3.2 (2.9-3.3)        |

各測定時点 (1、3、5、7 日目) におけるパラメータの平均値 (最小値-最大値) (n=5)

反復投与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、T<sub>1/2</sub> もほとんど変動が認められなかったことから、蓄積性はないものと考えられた。

脱ニトロニプラジロールについては、各投与日における 9 時投与後の血漿中濃度から得られた C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> 値は、最初の 3 日間増大し、その後、平衡状態 (C<sub>max</sub> : 約 10ng/mL) に達し、初回投与から推定した値と一致した。



### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 単回経口投与」の項参照

### (5) 分布容積

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 単回経口投与」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

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。<sup>46)</sup>

## 5. 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

妊娠中期及び後期のラットに [<sup>14</sup>C] 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。<sup>47)</sup>

### (3) 乳汁への移行性

授乳ラットに [<sup>14</sup>C] 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。<sup>47)</sup>

### (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

雄性ラットに [<sup>14</sup>C] 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。<sup>48)</sup>

(6) 血漿蛋白結合率

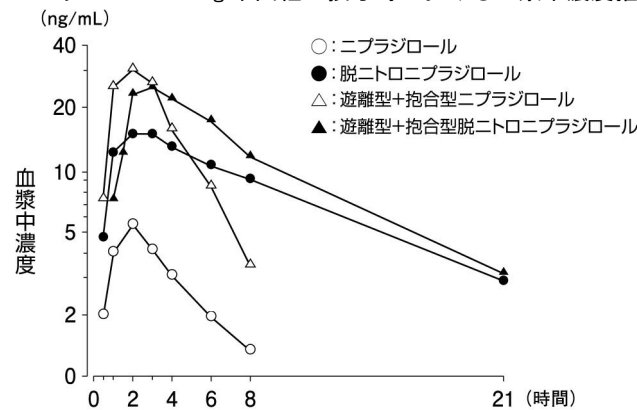
- ヒト血清アルブミン結合率：11%
- ヒト α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白結合率：26%
- ヒト血漿蛋白結合率：34%
- (平衡透析法による)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

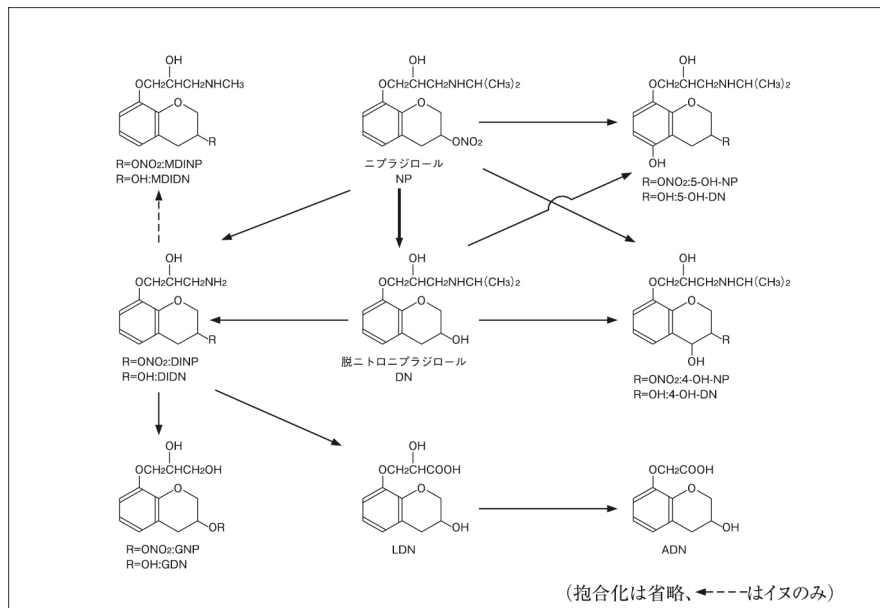
健康成人男性 6 例にハイパジール<sup>®</sup>錠 3 をニプラジロールとして 6mg を軽食摂取 1.5 時間後に水 150mL とともに単回経口投与した結果、主代謝物として脱ニトロニプラジロール、ニプラジロールのグルクロン酸抱合体及び脱ニトロニプラジロールのグルクロン酸抱合体が血漿中に検出され、各々 2.2、2.4 及び 3.2 時間で最高血漿中濃度に達し、半減期は約 7.9、2.7 及び 4.8 時間であった。<sup>43)</sup>

ニプラジロール 6mg 単回経口投与時における血漿中濃度推移



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。<sup>49)</sup>

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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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。<sup>50)</sup>

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過代謝 64.9%<sup>43)</sup>

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 単回経口投与」の項参照

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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  $\beta$  受容体遮断作用を有するが、血管弛緩作用及び  $\alpha$  受容体遮断作用を有しない (モルモット *in vitro*、イヌ *in vitro*)。<sup>21)</sup>

## 7. 排泄

排泄部位及び経路：主に腎

## 単回経口投与時の尿中への排泄 (健康成人男性)

健康成人男性 3 名にニプラジロール 12~24mg<sup>注)</sup> 単回経口投与したときの未変化体及び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。<sup>43)</sup>

注) 本剤の承認された用法及び用量は「1日 6~12mg を 1日 2回に分割経口投与する」である。

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.6.代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

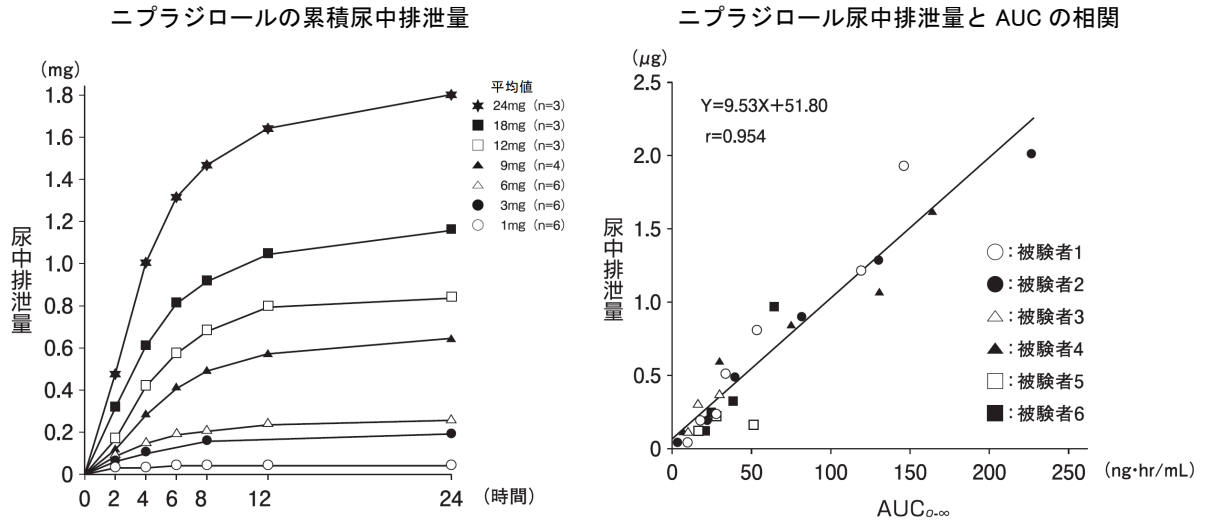
ニプラジロール投与量 12~24mg の代謝物の平均値

n.d. : 検出限界以下

また、健康成人男性 3~6 例にニプラジロールとして 1~24mg<sup>注)</sup> 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、Cl<sub>r</sub> は 0.18L/min、腎以外のクリアランス (Cl<sub>p</sub>-Cl<sub>r</sub>) 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、Cl<sub>r</sub>: 腎クリアランス、Cl<sub>p</sub>: 血漿クリアランス)

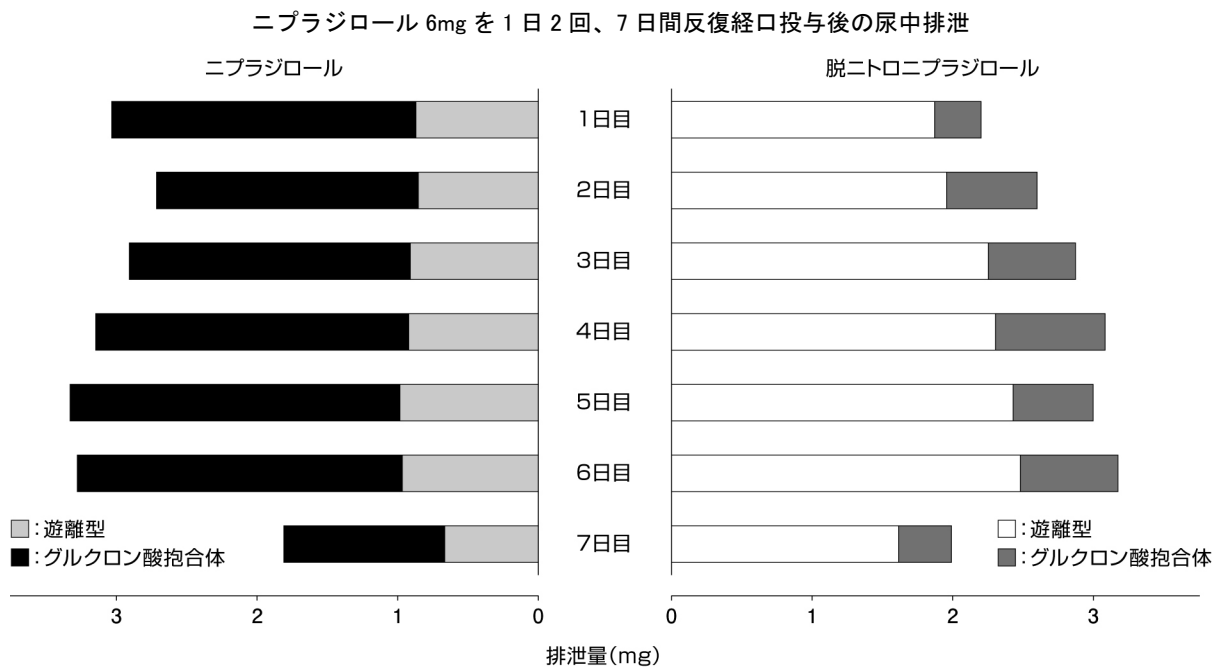
尿中に排泄されたニプラジロール未変化体量は、用量に依存することなく、6.3%であった。尿中排泄量の経時変化は血漿中濃度の経時変化と近似していた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「1 日 6~12mg を 1 日 2 回に分割経口投与する」である。



反復投与時の尿中への排泄 (健康成人男性)

健康成人男性 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。<sup>43)</sup>





## 尿及び糞中への排泄（ラット）

雄性ラットに [ $^{14}\text{C}$ ] ニブラジロールを 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。<sup>50)</sup>

## 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

血液透析患者 10 例において、透析開始時にニブラジロール 6mg を経口投与した結果、ニブラジロール及び脱ニトロニブラジロールの透析膜通過性が示された。<sup>44)</sup>（「VII.10.特定の背景を有する患者 腎不全患者」の項参照）

## 10. 特定の背景を有する患者

腎不全患者<sup>44)</sup>

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<sub>ユー</sub>錠 3 を 2 錠（ニブラジロールとして 6mg）単回経口投与し、血漿中ニブラジロール及び脱ニトロニブ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<sub>ユー</sub>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ブラジロール及び脱ニトロニブラジロール濃度を測定した。

## ・非透析時投与

血漿中ニブ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。血漿中脱ニトロニブラジロール濃度は 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、ニブラジロール、脱ニトロニブラジロールともに  $C_{\max}$  の増大、 $AUC_{0-\infty}$  の増大、 $T_{1/2}$  の延長が認められた。

ニブラジロール 6mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ（非透析時投与）

|             | $T_{\max}$ (hr) | $C_{\max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL) | $T_{1/2}$ (hr) |
|-------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|----------------|
| ニブラジロール     | 3.43±0.37       | 8.2±0.8            | 76.34±8.87                  | 5.629±0.337    |
| 脱ニトロニブラジロール | 5.43±1.13       | 19.9±1.9           | 813.91±121.15               | 25.581±2.924   |

mean±S.E.

## ・透析時投与

ニブラジロール投与後 4 時間での透析器の動脈血漿中濃度はニブラジロールが 6.83±0.96ng/mL、脱ニトロニブラジロールが 13.49±0.91ng/mL であった。静脈/動脈の血漿中濃度比はニブラジロールで 0.70~0.77、脱ニトロニブラジロールで 0.64~0.82 であり、ニブラジロール及び脱ニトロニブラジロールは透析膜を通過することが示された。また、ニブラジロール及び脱ニトロニブラジロールのクリアランス<sup>※</sup>は 56.7±3.9mL/min 及び 62.3±4.3mL/min となった。（「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意（2）」の項参照）

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

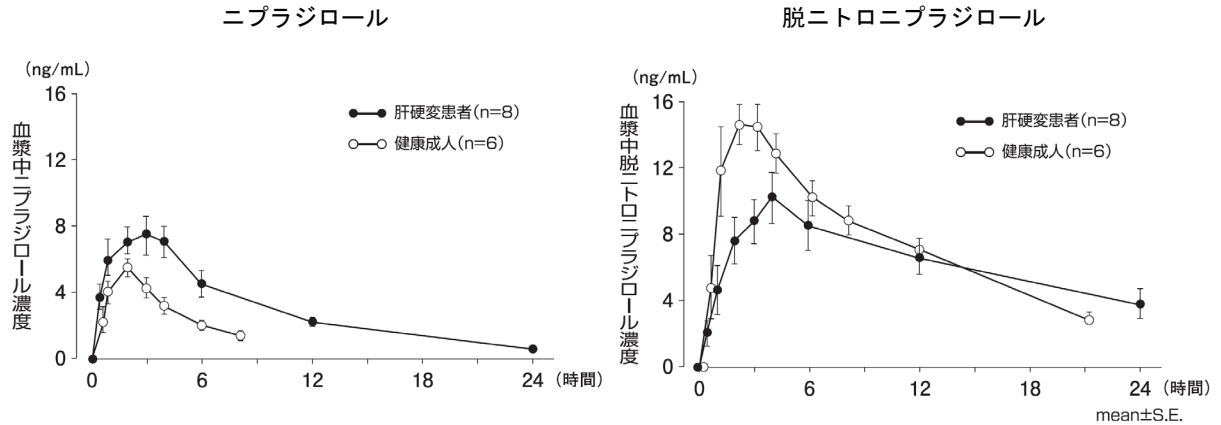
肝硬変患者<sup>45)</sup>

代償性肝硬変患者 8 例にハイパジール<sub>ユー</sub>錠 3 をニブラジロールとして 6mg 単回経口投与し、24 時間までの血漿中及び尿中ニブラジロール及び脱ニトロニブラジロールを測定した。

肝硬変患者の血漿中ニブ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、脱ニトロニブラジロールは、 $T_{\max}$  が 4.4±1.1 時間、 $C_{\max}$

が  $11.19 \pm 1.27 \text{ ng/mL}$ 、 $T_{1/2}$  が  $11.49 \pm 1.38$  時間であった ( $\text{mean} \pm \text{S.E.}$ )。健康成人男性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、 $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $X_u$  が増大していることが示された。

ニプラジロール 6mg 単回経口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

|                | $T_{\text{max}}$<br>(hr) | $C_{\text{max}}$<br>(ng/mL) | $\text{AUC}_{0-\infty}$<br>(ng · hr/mL) | $T_{1/2}$<br>(hr)       | F                         | $X_u$<br>(mg)          | Clr<br>(L/min)     | Clp<br>(L/min)          | Vd<br>(L)           |
|----------------|--------------------------|-----------------------------|---|-------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| 肝硬変患者<br>(n=8) | 2.8<br>$\pm 0.4^*$       | 8.43<br>$\pm 0.98$          | 73.89<br>$\pm 8.98^{**}$                | 4.43<br>$\pm 0.23^{**}$ | 0.521<br>$\pm 0.028^{**}$ | 0.459<br>$\pm 0.062^*$ | 0.11<br>$\pm 0.01$ | 0.74<br>$\pm 0.04^{**}$ | 281.5<br>$\pm 18.0$ |
| 健康成人<br>(n=6)  | 1.7<br>$\pm 0.2$         | 5.72<br>$\pm 0.65$          | 31.12<br>$\pm 4.71$                     | 3.34<br>$\pm 0.28$      | 0.315<br>$\pm 0.030$      | 0.254<br>$\pm 0.037$   | 0.15<br>$\pm 0.02$ | 1.06<br>$\pm 0.06$      | 277.5<br>$\pm 17.0$ |

mean  $\pm$  S.E.

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (健康成人男性との比較)

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

Clr : 腎クリアランス Clp : 血漿クリアランス

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 単回経口投与」の項参照

## 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 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。〕

2.2 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。〕

2.3 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。〕

2.4 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。〕

2.5 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。〕

2.6 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。〕

2.7 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者[7.、9.1.7 参照]

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

2.9 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、バルデナフィルクエン酸塩水和物、タダラフィル）又はリオシグアトを投与中の患者[8.5、10.1 参照]

（解説）

2.1-2.6, 2.8 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。

2.7 1999年2月自主改訂及び2023年8月自主改訂に基づく。

2.9 シルдена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Ca<sup>2+</sup>濃度を低下させ、血管拡張作用を示す。一方、シルдена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月自主改訂及び2021年11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

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 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 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、必要に応じて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。
- 8.2 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症のある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。[9.8.2 参照]
- 8.3 手術前24時間は投与しないことが望ましい。
- 8.4 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。
- 8.5 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、バルデナフィルクエン酸塩水和物、タダラフィル）又は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。[2.9、10.1 参照]

（解説）

- 8.1-8.3 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。
- 8.4 1999年2月自主改訂に基づく。
- 8.5 「VIII.2.禁忌内容とその理由 2.9」の項参照

## 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

## 9.特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 甲状腺中毒症のある患者

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。急に投与を中止すると、症状が悪化させることがある。

## 9.1.2 うっ血性心不全のおそれのある患者

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。[11.1.1 参照]

## 9.1.3 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

血糖値に注意すること。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。

## 9.1.4 徐脈、房室ブロック（I度）のある患者

心機能の悪化に注意すること。心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。[11.1.1 参照]

## 9.1.5 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。

## 9.1.6 異型狭心症のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

## 9.1.7 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者

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。[2.7、7.参照]

（解説）

- 9.1.1 1999年2月自主改訂に基づく。
- 9.1.2-9.1.3 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。
- 9.1.4-9.1.6 1999年2月自主改訂に基づく。

9.1.7 1999年2月自主改訂及び2023年8月自主改訂に基づく。

(2) 腎機能障害患者

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

本剤の排泄が遅延することがある。

(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。

(3) 肝機能障害患者

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

本剤の代謝が遅延することがある。

(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。

(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。[2.8 参照]

(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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中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。

(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。

(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。

(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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 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。脳梗塞等が起こるおそれがあるため、一般に過度の降圧は好ましくないとされている。

9.8.2 休薬を要する場合は、徐々に減量すること。[8.2 参照]

(解説)

1994年4月自主改訂に基づく。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

| 10.相互作用   |                                   |   |
|---|-----------------------------------|---|
| 10.1 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<br>シルденаフィルクエン酸塩<br>（バイアグラ）<br>（レバチオ）<br>バルデナフィル塩酸塩水和物<br>（レビトラ）<br>タダラフィル<br>（シアリス）<br>（アドシルカ）<br>（ザルティア）<br>[2.9、8.5 参照] | 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。 | 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。 |
| リオシグアト<br>（アデムパス）<br>[2.9、8.5 参照]   |                                   | 本剤とリオシグアトは、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.禁忌内容とその理由 2.9」の項参照

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。

アデムパス：2014年8月自主改訂及び2021年11月自主改訂に基づく。

## (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                                    |
| 交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤<br>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<br>インスリン<br>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ため、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<br>ベラパミル塩酸塩<br>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 <sub>2</sub> 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<br>ジソピラミド<br>プロカインアミド等 | 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。                       |  |
| 非ステロイド性抗炎症剤<br>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。   |
| ペルイシグアト                          | 症候性低血圧を起こすおそれがある。血圧等患者の状態を継続的に観察しながら慎重に投与すること。           | 細胞内cGMP濃度が増加し、降圧作用を増強するおそれがある。   |
| 降圧作用を有する他の薬剤<br>(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。

ペルイシグアト：2021年11月自主改訂に基づく。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 心不全、完全房室ブロック、洞停止、高度徐脈（0.1%未満）[9.1.2、9.1.4 参照]

(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）。

## (2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |                    |  |                       |
|--------------|--------------------|--|-----------------------|
|              | 0.1～1.0%           | 0.1%未満   | 頻度不明                  |
| 過 敏 症        |                    | 発疹、そう痒感  |                       |
| 精神神経系        | めまい・ふらつき、<br>頭痛・頭重 | しびれ感、もうろう状態、眠気、不眠                                    |                       |
| 眼            |                    | 霧視   | 涙液分泌減少等 <sup>注)</sup> |
| 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、<br>胸やけ、下痢、便秘、口渇                 |                       |
| 肝 臓          |                    | AST、ALT、 $\gamma$ GTP、LAP、LDHの上昇                     |                       |
| 代 謝 系        |                    | 尿酸値の上昇、CK、AL-Pの上昇、糖尿病<br>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、<br>不整脈感、不整脈、房室解離、PQ延長、<br>熱感、浮腫 |                       |
| 呼 吸 器        |                    | 喘息様症状、息切れ、咳、咽頭不快感、鼻<br>閉、鼻出血                         |                       |
| 血 液          |                    | 白血球増多、白血球減少、好酸球増多、血<br>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）、<br>肩こり、頸部硬直、嗄声                   |                       |

発現頻度は使用成績調査を含む。

注)  $\beta$ 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、嗄声：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。

## 項目別副作用発現頻度

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



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 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    |
| 心拍数・心リズム障害 | 75 (4.62)   | 68 (0.41) |
| 徐脈         | 71 (4.37)   | 64 (0.38) |
| 動悸         | 3 (0.18)    | 1 (0.01)  |
| 不整脈感       | 1 (0.06)    |           |
| 不整脈        |             | 1 (0.01)  |
| 洞停止        |             | 1 (0.01)  |
| 房室解離       |             | 1 (0.01)  |
| PQ 延長      |             | 1 (0.01)  |
| 呼吸器系障害     | 20 (1.23)   | 18 (0.11) |
| 喘息様症状      | 9 (0.55)    | 8 (0.05)  |
| 息切れ        | 6 (0.37)    | 7 (0.04)  |
| 咳          |             | 2 (0.01)  |
| 咽頭不快感      | 3 (0.18)    | 1 (0.01)  |
| 鼻閉         | 2 (0.12)    | 1 (0.01)  |
| 鼻出血        |             | 1 (0.01)  |
| 白血球・網内系障害  | 3 (0.18)    |           |
| 白血球増多      | 1 (0.06)    |           |
| 白血球減少      | 1 (0.06)    |           |
| 好酸球増多      | 1 (0.06)    |           |
| 血小板・出血凝血障害 |             | 1 (0.01)  |
| 血小板減少      |             | 1 (0.01)  |
| 泌尿器系障害     | 5 (0.31)    | 1 (0.01)  |
| BUN 上昇     | 3 (0.18)    |           |
| 尿量減少       | 1 (0.06)    |           |
| クレアチニン上昇   | 1 (0.06)    | 1 (0.01)  |
| 男性生殖（器）障害  | 1 (0.06)    |           |
| 睾丸痛        | 1 (0.06)    |           |
| 一般的全身障害    | 31 (1.91)   | 32 (0.19) |
| 脱力倦怠感      | 24 (1.48)   | 22 (0.13) |
| 胸痛         | 4 (0.25)    | 3 (0.02)  |
| 熱感         | 2 (0.12)    | 8 (0.05)  |
| 疼痛（四肢）     | 1 (0.06)    |           |

調査期間 1988年9月～1994年9月

臨床検査値異常一覧（承認時）

| 項目             |         | 検査例数 | 発現件数 | 発現率 (%) |
|----------------|---------|------|------|---------|
| 血液<br>一般<br>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     |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

|         | 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     |

疾患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)  |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

## 13. 過量投与

## 13.1 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。

## 13.2 処置

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。

- ・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。
  - ・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。
  - ・気管支痙攣：β<sub>2</sub>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。

## 11. 適用上の注意

## 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。

(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）。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

## 15. その他の注意

## 15.1 臨床使用に基づく情報

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。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

| 試験項目                       | 動物         | 投与経路 | 試験成績   |
|----------------------------|------------|------|--|
| <b>中枢神経系に対する作用</b>         |            |      |  |
| 1) 症状観察                    | マウス<br>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<br>オキソトレモリン振戦 | 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        | 経口   | 10~100mg/kg 作用なし   |
|                            | ウサギ        | 経口   | 30、100mg/kg 作用なし   |
| 9) 脊髓反射                    | ネコ         | 静脈内  | 14~1444μg/kg 単及び多シナプス性反射抑制<br>なお、脊髓切断標本では 1444μg/kg 作用なし                             |
| 10) 脳波                     |            |      |  |
| 自発脳波                       | ウサギ        | 静脈内  | 30~1000μg/kg 作用なし  |
| 覚醒脳波                       | ウサギ        | 静脈内  | 1000μg/kg 作用なし   |
| 光誘起反応                      | ウサギ        | 静脈内  | 1000μg/kg 作用なし   |
| <b>末梢神経系に対する作用</b>         |            |      |  |
| 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 <sup>-4</sup> 、8×10 <sup>-4</sup> g/mL 作用なし<br>1.6×10 <sup>-3</sup> g/mL 活動電位抑制 |
| 4) 脊髓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   |

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

| 試験項目                   | 動物    | 投与経路 | 試験成績  |
|------------------------|-------|------|---|
| <b>平滑筋に対する作用</b>       |       |      |   |
| 1) 摘出平滑筋               |       |      |   |
| i) 摘出気管                |       |      |   |
| 静止張力                   | モルモット | 摘出   | 10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> g/mL 作用なし、10 <sup>-6</sup> 、3×10 <sup>-6</sup> g/mL 弛緩<br>3×10 <sup>-5</sup> ~3×10 <sup>-4</sup> g/mL 収縮                   |
| ヒスタミン収縮                | モルモット | 摘出   | 10 <sup>-7</sup> g/mL 作用なし、10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL 抑制   |
| アセチルコリン収縮              | モルモット | 摘出   | 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 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 <sup>-6</sup> ~3×10 <sup>-5</sup> g/mL 抑制  |
| 自動運動                   | ウサギ   | 摘出   | 10 <sup>-5</sup> g/mL 作用なし、3×10 <sup>-5</sup> ~3×10 <sup>-4</sup> g/mL 抑制   |
| iii) 摘出子宮              |       |      |   |
| 未妊娠子宮自動運動              | ラット   | 摘出   | 10 <sup>-6</sup> g/mL 作用なし、10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL 振幅増大   |
| 妊娠子宮自動運動               | ラット   | 摘出   | 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL 作用なし、10 <sup>-4</sup> g/mL 振幅減少   |
| オキシトシン収縮               | ラット   | 摘出   | 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL 作用なし、3×10 <sup>-5</sup> ~3×10 <sup>-4</sup> g/mL 抑制   |
| iv) 摘出輸精管              | ラット   | 摘出   | 10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-5</sup> 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<br>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：1~4444μg/kg 作用なし  |
| <b>循環器系に対する作用</b>      |       |      |   |
| 1) 呼吸・血圧・心電図           | イヌ    | 静脈内  | 平均血圧：1、3μg/kg 作用なし、10~3000μg/kg 下降<br>心拍数：1~3000μg/kg 減少<br>呼吸数：1、3μg/kg 作用なし、10~3000μg/kg 増加<br>心電図：R-R、P-Q、Q-T 1μg/kg 作用なし<br>3~3000μg/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：100μg/kg 一過性増加後減少<br>累積投与：1、4μg/kg 減少傾向、14~4444μg/kg 減少  |
| ii) 腎動脈血流              | イヌ    | 静脈内  | 単回投与：100μg/kg 作用なし<br>累積投与：1~444μg/kg 軽度増加、1444、4444μg/kg 減少傾向  |
| iii) 大腿動脈血流            | イヌ    | 静脈内  | 単回投与：100μg/kg 一過性増加後減少<br>累積投与：1~4444μg/kg 減少傾向   |
| iv) 脳血流量               | イヌ    | 静脈内  | 単回投与：100μg/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、4μg/kg 作用なし、14~1444μg/kg 抑制   |
| ii) アドレナリン             | イヌ    | 静脈内  | 1~144μg/kg 増強傾向   |
| iii) 頸動脈洞反射            | イヌ    | 静脈内  | 1、4μg/kg 作用なし、14~1444μg/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、4μg/kg 作用なし、14~1444μg/kg 抑制   |
| ii) ヒスタミン              | イヌ    | 静脈内  | 1~444μg/kg 作用なし、1444~4444μg/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  | 7~20μg/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  |
|-------------------------------------|-------|---------------------|---|
| <b>その他の作用</b>                       |       |                     |   |
| 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   |
| Na <sup>+</sup> 及びK <sup>+</sup> 排泄 | ラット   | 静注                  | 1mg/kg 作用なし   |
|                                     | 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<br>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<br>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<br>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   |

(3) 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<sup>51)</sup>

LD<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub> 値

| 投与経路 | 動物種/系統      | LD <sub>50</sub> 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<br>主に 1~24 時間後<br>30 分~16 時間後<br>死亡例なし <sup>注)</sup> |
|      | 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 1~24 時間後<br>主に 24~48 時間後                                     |
|      | ラット/Wistar  | 920 (793~1067)                       | 850 (746~969)   |   |
| 腹腔内  | マウス/ICR     | 154 (145~163)                        | 147 (137~157)   | 主に 5~20 分後<br>20 分~2 時間後  |
|      | ラット/Wistar  | 144 (138~150)                        | 157 (148~166)   |   |
| 静脈内  | マウス/ICR     | 74 (69~78)                           | 68 (63~73)      | 30 秒~12 分後<br>2~7 分後<br>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<sup>52)</sup>

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 1 日 1 回 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<br>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、<br>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)                                     |    |     |     |                  |
| 尿検査         | 増加傾向 (雌)  |    |     |     |                  |
| 血液学的検査      | 尿量増加傾向  |    |     |     |                  |
|             | 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   |    |     |     |                  |
| 血液生化学的検査    | 好中球比増加  |    |     |     |                  |
|             | 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 1 日 1 回 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。

ニプ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<br>アルブミン量               | 減少 (雌) |     |       |
|             | K 値                           | 上昇     |     |       |
|             | ChE 活性値                       | 低下 (雌) |     |       |

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

| 投与量 (mg/kg) |          | 10 | 30 | 100 | 300      |
|-------------|----------|----|----|-----|----------|
| 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 1 日 1 回 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。

ニブラジロール亜急性毒性試験結果 (SHR 及び WKY、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 |
|             |           | 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              |
|             |           | 増加 (雌)       |    |     |     |                 |
| 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              |
|             |           | 増加 (雌)       |    |     |     |                 |
| 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     |

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<sup>53)</sup>

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 1 日 1 回 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。

ニブ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)      |    |     |     |
|             |                          | 摂水量増加傾向       |    |     |     |
| 尿検査         |                          | 尿量増加傾向        |    |     |     |
| 血液学的検査      | 赤血球数<br>ヘマトクリット値<br>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            |    |     |     |

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

| 投与量 (mg/kg) |     | 25         | 50 | 100 | 200 |
|-------------|-----|------------|----|-----|-----|
| 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<sup>54)</sup>

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 1 日 1 回 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<br>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                                     |
|              |          |    |    |    |     | 摂水量の増加                                     |
| 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)                                     |
| 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<sup>55)</sup>

イヌ（ビーグル、7 ヶ月齢）にゼラチンカプセル充填したニブラジロール 10～100mg/kg を 1 日 1 回 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。

ニブ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）           |    |    |     |
|             |        | 粘血便                  |    |    |     |
| 糞便検査        |        | 糞便潜血陽性               |    |    |     |
| 血液生化学的検査    |        | 中性脂肪量増加傾向            |    |    |     |
|             |        | ChE 活性値の低下           |    |    |     |
|             |        | 総コレステロール値上昇（雌）       |    |    |     |
| その他の検査      | 心電図    | 心拍数減少                |    |    |     |
|             | 血圧     | 低下                   |    |    |     |
|             | 性機能検査  | 精子数減少                |    |    |     |
| 病理解剖学的検査    | 直腸     | 粘膜剥離、出血（雄）           |    |    |     |
|             | 回腸     | 粘膜び慢性充出血（雄）          |    |    |     |
|             | 脾臓     | 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） |    |    |     |
| 回復試験（13 週間） |        | 皮質束状帯細胞の腫大（雌）        |    |    |     |
|             |        | 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) 遺伝毒性試験

変異原性試験（*in vitro*、マウス）<sup>59)</sup>

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、マウス腹腔内にニブ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髓細胞標本を作製してマウス 1 匹につき 1,000 個の多染性赤血球及び正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。

(4) がん原性試験

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 (雌雄各 n=52) | 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。その他にニブ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。 |

| 動物種 / 系統        | 投与経路 期間      | 投与量 (mg/kg/日)              | 試験結果  |
|-----------------|--------------|----------------------------|---|
| ラット /F344 (SPF) | 経口<br>104 週間 | 5, 12, 30<br>(雌雄各<br>n=50) | 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。<br>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。<br>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。<br>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。<br>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。 |

(5) 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) <sup>56)</sup>

| 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<br>雄：60 日間以上<br>雌：交配 14 日前から<br>妊娠 7 日まで | 25, 50,<br>100, 300<br>(各 n=20~<br>21) | 300mg/kg 投与群において雌雄ともに体重増加の抑制及び摂餌量の減少、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) <sup>57)</sup>

| 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<br>妊娠 7 日から<br>17 日まで | 50, 100,<br>200, 400<br>(各 n=20) <sup>a</sup><br>(各 n=10) <sup>b</sup><br><br>a 胎仔観察<br>b 育成仔観察 | 200mg/kg 以上投与群において母体の体重増加の抑制及び自発運動の減少が認められ、胎仔に及ぼす影響として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。<br>400mg/kg 投与群において母体の投与開始数日経過後の被毛の変化、眼瞼下垂、妊娠期間の延長及び分娩率の低下が観察され、胎仔に及ぼす影響として子宮重量の低下、生存胎仔数、胎仔体重及び胎仔体長の減少が認められた。また育成仔に及ぼす影響として分娩仔数の減少、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。<br>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<br>妊娠 6 日から<br>18 日まで | 5, 10, 20<br>(各 n=10)   | 10mg/kg 投与群において胎仔に及ぼす影響として総死亡胎仔数の増加傾向が認められた。<br>20mg/kg 投与群において流産が 1 例認められた。また、胎仔に及ぼす影響として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) <sup>58)</sup>

| 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<br>妊娠 17 日から<br>分娩後 21 日まで | 50, 100,<br>200<br>(各 n=20) | 100mg/kg 以上投与群において母体の摂水量の減少が認められ、育成仔に及ぼす影響として眼瞼開裂の遅延が用量に関連して認められた。<br>200mg/kg 投与群において母体の摂餌量の減少、育成仔に及ぼす影響として生産仔数の減少傾向、死産仔数の増加及び生後 7 日目の生存率の低下が認められた。無毒性量は 50mg/kg。 |

(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。

## 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<sub>ユーワ</sub>錠3・錠6 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ニプラジロール 劇薬<sup>注)</sup>

注) 劇薬指定はニプ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錠中ニプラジロールとして6mg以下を含有するもの
- (2) ニプラジロールとして0.25%以下を含有する点眼剤

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

|  |
|--|
| <p>20.取扱い上の注意<br/>〈錠6〉<br/>アルミピロー包装開封後は遮光して保存すること。</p> |
|--|

(解説)

ハイパジール<sub>ユーワ</sub>錠6をPTP包装・白色蛍光灯下及びPTP包装・D65光源下で保存したとき、120万lx・hrにて黄変を認めた。「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

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

なし

### 7. 国際誕生年月日

1988年9月20日

### 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

#### ハイパジール<sub>ユーワ</sub>錠3

| 履歴                                   | 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     |
|--------------------------------------|------------------------|------------------|-------------|-------------|
| 旧販売名<br>ハイパジール <sub>ユーワ</sub><br>錠   | 1988年9月20日             | (63AM) 0952      | 1988年11月16日 | 1988年11月22日 |
| 販売名変更<br>ハイパジール <sub>ユーワ</sub><br>錠3 | 2001年2月15日<br>(代替新規承認) | 21300AMZ00146000 | 2001年7月6日   | 2001年7月6日   |

#### ハイパジール<sub>ユーワ</sub>錠6

| 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    |
|-----------------------------|------------|-------------------------------------|-----------|------------|
| ハイパジール <sub>ユーワ</sub><br>錠6 | 1990年2月20日 | 20200AMZ00216000<br>(旧：(02AM) 0216) | 1990年6月1日 | 1990年9月28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

該当しない

## 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：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

1988年9月20日～1994年9月19日（終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

| 販売名             | 厚生労働省薬価<br>基準収載医薬品<br>コード               | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|-----------------|---|---------------------|-------------|----------------------|
| ハイパジールユーワ<br>錠3 | 2149021F1031<br>(旧販売名：<br>2149021F1023) | 2149021F1031        | 102966602   | 610453089            |
| ハイパジールユーワ<br>錠6 | 2149021F2020                            | 2149021F2020        | 102967302   | 612140521            |

## 14. 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. 1985; 16: 1100-11.
- 2) 筒井末春.: 薬理と治療. 1985; 13: 6645-57.
- 3) 加藤和三他.: 薬理と治療. 1985; 13: 6659-75.
- 4) 上田英雄他.: Prog Med. 1986; 6: 523-42.
- 5) 山田和生他.: Prog Med. 1986; 6: 737-56.
- 6) 上田英雄他.: Ther Res. 1986; 4: 763-81.
- 7) 金子好宏他.: Ther Res. 1986; 5: 135-54.
- 8) 加藤和三他.: Ther Res. 1986; 5: 415-26.
- 9) 梶山梧朗他.: Ther Res. 1985; 3: 847-62.
- 10) 石井當男他.: Prog Med. 1986; 6: 1611-20.
- 11) 土肥和紘他.: Ther Res. 1986; 4: 793-802.
- 12) 田川皓一他.: Ther Res. 1991; 12: 1487-94.
- 13) 上田英雄他.: 医学のあゆみ. 1986; 139: 537-56.
- 14) 上田英雄他.: 臨床評価. 1987; 15: 73-106.
- 15) 山田和生他.: Ther Res. 1986; 4: 1289-320.
- 16) 上田英雄他.: 臨床と研究. 1986; 63: 4109-24.
- 17) 柳沼健之他.: Ther Res. 1986; 4: 1321-32.
- 18) 上田英雄他.: 薬理と治療. 1985; 13: 5139-58.
- 19) 上田英雄他.: 診断と治療. 1986; 74: 392-402.
- 20) 山田和生他.: Ther Res. 1986; 5: 119-33.
- 21) Uchida Y, et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1983; 262: 132-49. (PMID: 6135395)
- 22) 白沢義暲他.: 応用薬理. 1985; 30: 1027-44.
- 23) Hisa H, et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1984; 271: 169-76. (PMID: 6149735)
- 24) 海老原昭夫他.: 臨床薬理. 1986; 17: 391-401.
- 25) Uchida Y.: Jpn Heart J. 1982; 23: 981-8. (PMID: 6131152)
- 26) Kou K, et al.: Br J Pharmacol. 1983; 79: 285-95. (PMID: 6409193)
- 27) Sakanashi M, et al.: Pharmacology. 1984; 29: 241-6. (PMID: 6149568)
- 28) Kawada M, et al.: Jpn J Pharmacol. 1986; 42: 9-18. (PMID: 2879055)
- 29) Shirasawa Y, et al.: Jpn J Pharmacol. 1985; 39: 77-82. (PMID: 2866266)
- 30) 藤井幹雄他.: 基礎と臨床. 1986; 20: 133-40.
- 31) 築山久一郎他.: Ther Res. 1985; 3: 1121-9.
- 32) 清水貞宏他.: 薬理と治療. 1986; 14: 609-23.
- 33) Yamauchi Y, et al.: 応用薬理. 1988; 35: 345-50.
- 34) 上田英雄他.: Ther Res. 1985; 2: 739-53.
- 35) 古田豊他.: Ther Res. 1994; 15: 379-85.
- 36) 斉藤俊弘他.: 臨床薬理. 1985; 16: 727-33.
- 37) 木之下正彦他.: 脈管学. 1986; 26: 271-5.
- 38) Noguchi K, et al.: Br J Pharmacol. 1987; 91: 411-9. (PMID: 2886171)
- 39) Higuchi M.: J Cardiovasc Pharmacol. 1989; 14: 157-65. (PMID: 2475707)
- 40) Fujii M, et al.: Jpn Heart J. 1986; 27: 233-50. (PMID: 2873263)
- 41) 木之下正彦他.: 臨床薬理. 1986; 17: 685-92.
- 42) 山辺裕他.: 心臓. 1992; 24: 523-8.
- 43) Yoshimura M, et al.: 臨床薬理. 1985; 16: 679-91.
- 44) 三浦靖彦他.: 腎と透析. 1993; 35: 989-92.
- 45) 荒牧琢己他.: 臨床薬理. 1991; 22: 67-8.
- 46) Yoshimura M, et al.: J Pharmacobiodyn. 1985; 8: 738-50. (PMID: 4087134)

- 
- 47) 小出高志他.: 応用薬理. 1986; 31: 423-9.
  - 48) 鈴木準之助他.: 応用薬理. 1986; 31: 409-21.
  - 49) Yoshimura M, et al.: Chem Pharm Bull. 1985; 33: 3456-68. (PMID: 2867833)
  - 50) 米光正博他.: 基礎と臨床. 1986; 20: 126-32.
  - 51) 大久保正人他.: 応用薬理. 1985; 29: 725-31.
  - 52) 鶴田強他.: 応用薬理. 1985; 29: 733-45.
  - 53) 加藤靖他.: 応用薬理. 1985; 29: 987-1003.
  - 54) 垣下奉史他.: 応用薬理. 1985; 30: 221-37.
  - 55) 鶴田強他.: 応用薬理. 1985; 29: 1005-22.
  - 56) 太田隆雄他.: 応用薬理. 1985; 29: 761-8.
  - 57) 古賀照二他.: 応用薬理. 1985; 29: 747-59.
  - 58) 菅沢学他.: 応用薬理. 1985; 30: 1-11.
  - 59) 服部幸男他.: 応用薬理. 1985; 30: 293-98.

## 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

海外では発売されていない（2023年8月時点）

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## 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

該当資料なし

