

* 承認番号	錠5mg	22600AMX00643000
	錠10mg	22600AMX00644000
* 薬価収載		2015年6月
販売開始		2002年7月

持効性Ca拮抗剤

***ニソルジピン錠5mg「JG」**
***ニソルジピン錠10mg「JG」**

(ニソルジピン錠)

劇薬
処方箋医薬品^(注)

【貯法】
遮光保存、室温保存、気密容器
【使用期限】
外箱に表示の
期限内に使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (3)心原性ショックの患者[血圧低下により症状が悪化するおそれがある。]
- (4)イトラコナゾール、ミコナゾールを投与中の患者(「3. 相互作用」(1)の項参照)

***【組成・性状】**

販売名	ニソルジピン錠 5mg「JG」	ニソルジピン錠 10mg「JG」
成分・含量 (1錠中)	ニソルジピン 5mg	ニソルジピン 10mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄	
剤形・性状	淡赤色のフィルムコーティング錠	
外形		
大きさ(mm)	直径:7.2 厚さ:3.3	直径:7.2 厚さ:3.3
重量(mg)	135	135
識別コード	ch5	ch10

【効能・効果】

- ・高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症
- ・狭心症、異型狭心症

【用法・用量】

- ・高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症：
通常、成人にはニソルジピンとして5～10mgを1日1回経口投与する。
- ・狭心症、異型狭心症：
通常、成人にはニソルジピンとして10mgを1日1回経口投与する。
症状に応じ適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)過度に血圧の低い患者[更に血圧が低下するおそれがある。]
- (2)重篤な肝機能障害のある患者[血中濃度が上昇することがある。また類薬(ニフェジピン)で、門脈圧が上昇するおそれのあることが報告されている。]
- (3)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- (2)降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は主にチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。

(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
イトラコナゾール イトリゾール等 ミコナゾール フロリド等	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤が、CYP3A4を阻害し、本剤の初回通過効果及びクリアランスを低下させるためと考えられている。

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤 レセルピン、メチルドパ水和物、プラゾシン塩酸塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 アテノロール、アセプトロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩等	相互に作用を増強することがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。 ジゴキシン中毒症状(悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等)が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や頻脈等の症状が認められた場合、本剤を減量又はシメチジンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	シメチジンが肝血流量を低下させ、肝薬物代謝酵素を抑制する一方で、胃酸を低下させ、本剤の吸収を増加させるためと考えられている。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の有効血中濃度が得られず、作用が減弱することがある。 患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇や狭心症発作の悪化等の症状が認められた場合、他剤への変更又はリファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンにより誘導された肝薬物代謝酵素(チトクロームP450)が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジルチアゼム	<p>類薬（ニフェジピン）の血中濃度が上昇することが報告されている。</p> <p>患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量又はジルチアゼムの投与を中止するなど適切な処置を行う。</p>	<p>発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムがニフェジピンの肝薬物代謝酵素（チトクロームP450）を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。</p>
HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビル、リトナビル等	<p>本剤のAUCが上昇することが予想される。</p> <p>患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。</p>	<p>発現機序の詳細は不明であるが、本剤とこれらの肝薬物代謝酵素（CYP3A4）が同じであるため、競合的に拮抗し、本剤の代謝が阻害される可能性があると考えられている。</p>
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	<p>本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。</p> <p>患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。</p>	<p>キヌプリスチン・ダルホプリスチンが、CYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスを低下させるためと考えられている。</p>
フルコナゾール ホスフルコナゾール	<p>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤が、CYP3A4を阻害し、本剤の初回通過効果及びクリアランスを低下させるためと考えられている。</p>
グレープフルーツジュース	<p>本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。</p> <p>患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。なお、グレープフルーツジュースを常飲している場合、飲用中止4日目から投与することが望ましい。</p>	<p>グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害し、初回通過効果を減弱させるためと考えられる。</p>

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（類薬）（頻度不明）

類薬（ニフェジピン）で、次のような副作用があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1) 紅皮症（剥脱性皮膚炎）

2) 無顆粒球症

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ適切な処置を行うこと。

	頻度不明
肝 臓 ^{※1)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇等
腎 臓 ^{※1)}	BUN 上昇、クレアチニン 上昇等
血 液 ^{※1)}	ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少等
循 環 器	顔面潮紅、のぼせ、熱感、動悸、浮腫、血圧低下、頻脈、潮紅、胸部痛等 ^{※1)}
精神神経系	頭痛、めまい、倦怠感、しびれ感、肩こり、耳鳴、眠気、不眠、脱力感等
消 化 器	悪心・嘔吐、腹痛、便秘等
過 敏 症 ^{※1)}	発疹、痒疹、光線過敏症等
口 腔 ^{※1)}	歯肉肥厚（類薬）等
そ の 他	尿酸上昇、CK (CPK) 上昇、女性化乳房 ^{※1)} 、頻尿、眼球充血

注1) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で胎児の発育抑制が、また類薬の動物実験で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

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

処置: 本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄若しくは催吐、下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また必要に応じて輸液、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

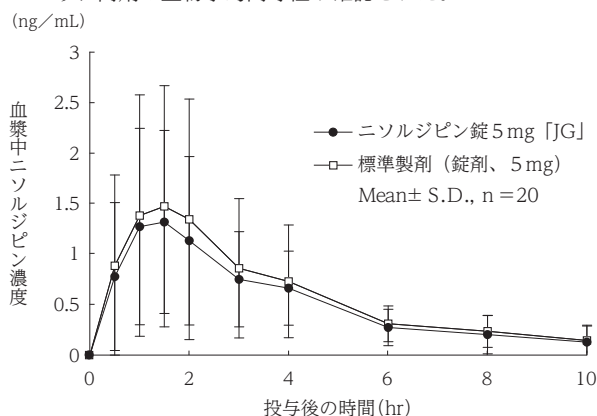
シサプリドとの併用により、類薬（ニフェジピン）の血中濃度が上昇したとの報告がある。

*【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

(1) ニソルジピン錠 5mg [JG]

ニソルジピン錠 5mg [JG] と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠（ニソルジピンとして10mg）健康成人男子に空腹時単回経口投与して血漿中ニソルジピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾



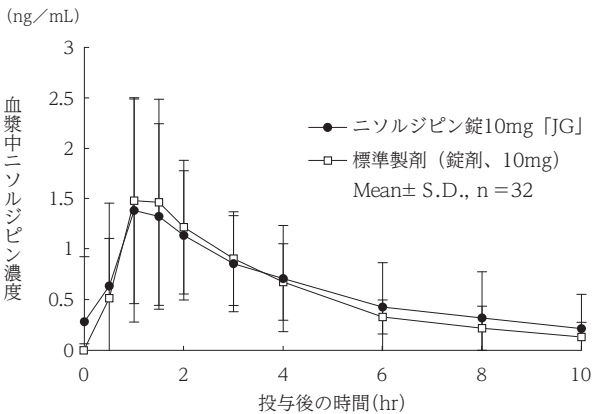
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₀ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ニソルジピン錠 5mg [JG]	5.36±3.19	1.49±0.99	1.58±0.91	3.29±1.97
標準製剤 (錠剤, 5mg)	6.06±4.12	1.65±1.38	1.85±1.37	4.07±2.85

(Mean ± S.D., n=20)

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

(2) ニソルジピン錠10mg [JG]

ニソルジピン錠10mg [JG] と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ニソルジピンとして10mg）健康成人男子に空腹時単回経口投与して血漿中ニソルジピン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₀ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ニソルジピン錠10mg [JG]	6.23±4.63	1.69±1.05	1.73±0.90	3.54±2.85
標準製剤 (錠剤, 10mg)	5.80±2.98	1.78±1.03	1.67±0.87	2.82±0.92

(Mean±S.D., n=32)

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

2. 溶出挙動

ニソルジピン錠5mg [JG] 及びニソルジピン錠10mg [JG] は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたニソルジピン5mg錠及びニソルジピン10mg錠の溶出規格に適合していることが確認されている。³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ニソルジピン (Nisoldipine)

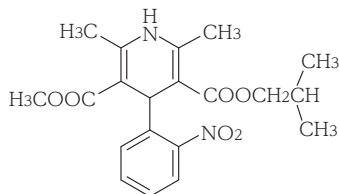
化学名：Isobutyl methyl(±)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(*o*-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate

分子式：C₂₀H₂₄N₂O₆

分子量：388.41

融点：149~152℃

構造式：



性状：ニソルジピンは黄色の結晶性の粉末である。

テトラヒドロフランに溶けやすく、メタノール、エタノール（99.5）又は酢酸エチルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

光によって徐々に着色する。

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

*【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温保存、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ニソルジピン錠5mg [JG] 及びニソルジピン錠10mg [JG] の室温保存における3年間の安定性が確認された。⁴⁾

**【包装】

ニソルジピン錠5mg [JG]

PTP：100錠（10錠×10）

ニソルジピン錠10mg [JG]

PTP：100錠（10錠×10）

【主要文献】

- 1) 長生堂製薬株式会社 社内資料（生物学的同等性試験に関する資料）
- 2) 長生堂製薬株式会社 社内資料（生物学的同等性試験に関する資料）
- 3) 長生堂製薬株式会社 社内資料（溶出試験に関する資料）
- 4) 長生堂製薬株式会社 社内資料（安定性試験に関する資料）


【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
日本ジェネリック株式会社 お客様相談室
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

販売元

 **日本ジェネリック株式会社**
東京都千代田区丸の内一丁目9番1号

製造販売元

 **長生堂製薬株式会社**
徳島市国府町府中92番地