

日本薬局方 ニトレンジピン錠

J・P Nitrendipine Tablets

シエトラゾーナ[®]錠 5mg
シエトラゾーナ[®]錠 10mg

処方箋医薬品 (注意 - 医師等の
処方箋により使用すること)

貯 法 : 遮光・気密容器・室温保存
使用期限 : 3年 (外箱に記載)

	錠 5mg	錠 10mg
承認番号	22300AMX00113	21000AMZ00557
薬価収載	2011年6月	1998年7月
販売開始	2011年6月	1998年7月
効能追加	—	2003年6月

【禁 忌 (次の患者には投与しないこと)】

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

【組成・性状】

シエトラゾーナ錠 5mgは、1錠中に日本薬局方ニトレンジピン 5mg、添加物として、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、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、酸化チタン、三二酸化鉄及びカルナウバロウを含有する、淡黄白色のフィルムコーティング錠である。

シエトラゾーナ錠 10mgは、1錠中に日本薬局方ニトレンジピン 10mg、添加物として、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、三二酸化鉄及びカルナウバロウを含有する、淡黄白色で片面割線入りのフィルムコーティング錠である。

	識別コード	大 き さ	外 形
シエトラゾーナ錠 5mg	NS 531	錠径 6.1mm 錠厚 2.8mm 重量 約86mg	
シエトラゾーナ錠 10mg	NS	錠径 7.2mm 錠厚 2.8mm 重量 約110mg	

【効能・効果】

- 高血圧症、腎実質性高血圧症
- 狭心症

【用法・用量】

- 高血圧症、腎実質性高血圧症
ニトレンジピンとして、通常、成人1回5～10mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。
- 狭心症
ニトレンジピンとして、通常、成人1回10mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 過度に血圧の低い患者
 - 重篤な肝機能障害のある患者 [肝硬変患者で血中濃度の増加が報告されている。]
 - 重篤な腎機能障害のある患者 [腎機能が悪化することがある。]
 - 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - まれに過度の血圧低下を起こすことがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に注意させること。
- 相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤	過剰な心筋収縮力低下や血圧低下が起こるおそれがある。	両薬剤の相加・相乗作用によると考えられている。
他の降圧剤	過度の血圧低下が起こることがある。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒 (不整脈、嘔気、嘔吐、視覚障害、めまい等) があらわれるおそれがある。	ジギタリス製剤の腎及び腎外クリアランスを減少させ、ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させると考えられている。
シメチジン ラニチジン	血圧が過度に低下するおそれがある。 減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤は本剤の肝での酸化的代謝を阻害し、また、胃酸分泌を抑制して、吸収を高めることにより本剤の血中濃度を上昇させることが考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビル リトナビル 等	本剤の血中濃度が上昇し、血圧が過度に低下する可能性がある。	本剤は主に肝チトクロームP450 (CYP3A) で代謝されるので、リトナビル、サキナビル等との併用により、代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
リファンピシン	本剤の作用を減弱させることがある。	リファンピシンが肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進して血中濃度を低下させると考えられている。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。 また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝酵素 (チトクロームP450) を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

4. 副作用

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。

- 重大な副作用 (頻度不明)
 - 過度の血圧低下により意識消失、呼吸減弱、顔面蒼白等のショック様症状があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 肝機能障害、黄疸 : AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- その他の副作用

	頻 度 不 明
腎 臓 [※]	クレアチニン上昇、尿酸上昇、BUN上昇
循環器	頭重・頭痛、顔面潮紅、動悸、血圧低下、ほてり、めまい、熱感、浮腫、ふらつき、立ちくらみ、のぼせ、胸痛 [※] 、耳鳴、頻脈、発赤
消化器	悪心、食欲不振、口渇、嘔吐、消化不良、腹痛、胃部不快感、便秘、下痢

	頻度不明
過敏症 ^{①)}	発疹、光線過敏症、痒痒感
口腔 ^{②)}	歯肉肥厚
その他	倦怠感、ふるえ、脱力感、しびれ、眠気、不眠、頻尿、女性化乳房、CK(CPK)上昇、血清カリウム上昇、総コレステロール上昇、血糖値上昇

注) 異常が認められた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は動物実験で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

(1) 徴候、症状

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

(2) 処置

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

9. 適用上の注意

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

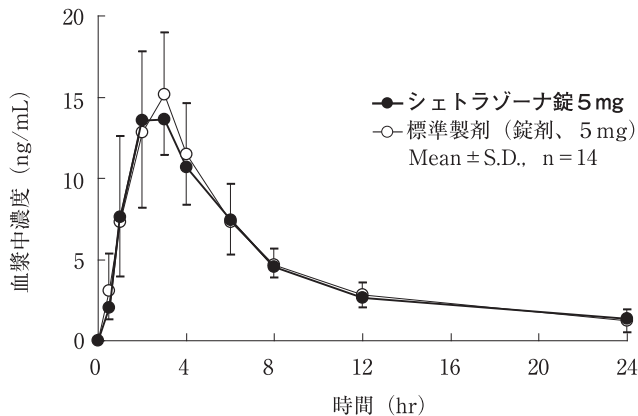
【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験^{①)}

(1) シェトラゾーナ錠5mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠(ニトレンジピンとして10mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
シェトラゾーナ錠 5mg	107.58 ± 11.71	15.91 ± 2.30	2.6 ± 0.6	6.3 ± 1.2
標準製剤 (錠剤、5mg)	110.51 ± 19.25	16.51 ± 3.04	2.7 ± 0.7	5.8 ± 1.1

(Mean ± S.D., n = 14)

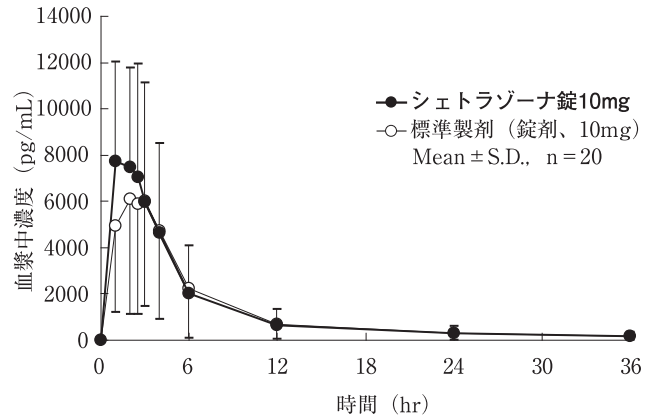


血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) シェトラゾーナ錠10mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ニトレンジピンとして10mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₆ (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
シェトラゾーナ錠 10mg	46473.2 ± 31846.6	9620.2 ± 4717.4	1.6 ± 0.8	5.1 ± 1.4
標準製剤 (錠剤、10mg)	43730.1 ± 33106.9	8118.8 ± 5389.0	2.1 ± 1.1	5.6 ± 1.1

(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. 溶出挙動^{①)}

シェトラゾーナ錠5mg及びシェトラゾーナ錠10mgは、日本薬局方医薬品各条に定められたニトレンジピン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】^{②)}

ニトレンジピンはジヒドロピリジン系のCa拮抗薬である。膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。

【有効成分に関する理化学的知見】

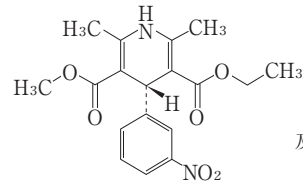
一般名: ニトレンジピン (Nitrendipine)

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

分子式: C₁₈H₂₀N₂O₆

分子量: 360.36

構造式:



及び鏡像異性体

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

融点: 157~161°C

【取扱い上の注意】

**安定性試験³⁾

シエトラゾーナ錠5mgは、最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、遮光保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験(遮光保存、3年3ヵ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、遮光保存における3年間の安定性が確認された。

シエトラゾーナ錠10mgは、最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、遮光保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験(遮光保存、3年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、遮光保存における3年間の安定性が確認された。

*【包装】

シエトラゾーナ錠5mg (PTP包装) 100錠
シエトラゾーナ錠10mg (PTP包装) 100錠 1000錠

【主要文献】

- 1) 日新製薬株式会社 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 2) 第十六改正日本薬局方解説書
- 3) 日新製薬株式会社 社内資料：安定性に関する資料

【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。

日新製薬株式会社 安全管理部
〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号
TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419
E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

製造販売元

 **日新製薬株式会社**

山形県天童市清池東二丁目3番1号