

## 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

持続性 Ca 拮抗剤／高血圧・狭心症治療剤  
ニフェジピン徐放錠

ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」

ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」

ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」

NIFEDIPINE CR TABLETS

剤形	フィルムコーティング錠（徐放錠）			
製剤の規制区分	劇薬、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	ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」：1錠中 日局 ニフェジピン 10mg 含有 ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」：1錠中 日局 ニフェジピン 20mg 含有 ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」：1錠中 日局 ニフェジピン 40mg 含有			
一般名	和名：ニフェジピン（JAN） 洋名：Nifedipine（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認 年月日	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
	CR 錠 10 mg	2018年1月29日 （販売名変更による）	2018年6月15日 （販売名変更による）	2005年7月8日
	CR 錠 20 mg	2018年1月29日 （販売名変更による）	2018年6月15日 （販売名変更による）	2004年7月9日
	CR 錠 40 mg	2018年1月29日 （販売名変更による）	2018年6月15日 （販売名変更による）	2004年7月9日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	発売元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社 医薬情報部 ☎ 0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://zensei-med.jp/">https://zensei-med.jp/</a>			

本 IF は 2024 年 1 月改訂の電子添文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。

## 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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの

原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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**

I F 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。I F 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・表現には薬機法の広告規則や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、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 I F 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、I F を活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	9. 透析等による除去率	29
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	29
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	29
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	30
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	30
6. RMP の概要	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	30
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	32
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	34
5. 化学名(命名法)又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 過量投与	35
III. 有効成分に関する項目	3	11. 適用上の注意	36
1. 物理化学的性質	3	12. その他の注意	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX. 非臨床試験に関する項目	37
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 薬理試験	37
IV. 製剤に関する項目	5	2. 毒性試験	37
1. 剤形	5	X. 管理的事項に関する項目	38
2. 製剤の組成	6	1. 規制区分	38
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 有効期間	38
4. 力価	6	3. 包装状態での貯法	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	4. 取扱い上の注意	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 患者向け資材	38
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	6. 同一成分・同効薬	38
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	7. 国際誕生年月日	38
9. 溶出性	10	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	38
10. 容器・包装	18	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	39
11. 別途提供される資材類	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
12. その他	19	11. 再審査期間	39
V. 治療に関する項目	20	12. 投薬期間制限に関する情報	39
1. 効能又は効果	20	13. 各種コード	39
2. 効能又は効果に関連する注意	20	14. 保険給付上の注意	39
3. 用法及び用量	20	XI 文献	40
4. 用法及び用量に関連する注意	20	1. 引用文献	40
5. 臨床成績	20	2. その他の参考文献	41
VI. 薬効薬理に関する項目	22	XII 参考資料	42
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22	1. 主な外国での発売状況	42
2. 薬理作用	22	2. 海外における臨床支援情報	42
VII. 薬物動態に関する項目	24	XIII. 備考	43
1. 血中濃度の推移	24	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	43
2. 薬物速度論的パラメータ	27	2. その他の関連資料	44
3. 母集団(ポピュレーション)解析	28		
4. 吸収	28		
5. 分布	28		
6. 代謝	28		
7. 排泄	28		
8. トランスポーターに関する情報	29		

## 略語表

略語	略語内容
Al-P	Alkaline phpsphatase アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve 濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>(0→48)</sub>	Area under the concentration-time curve from zero to 48 hr 投与0時から48時間までの濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen 血中尿素窒素
C <sub>max</sub>	Maximum blood concentration 最高血中濃度
CP	Creatine phosphate クレアチンリン酸
CR	Controlled release 放出制御
CYP	Cytochrome P450 シトクロム P450
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HIV	Human Immunodeficiency Virus ヒト免疫不全ウイルス
L	Long acting 長時間作用
LD <sub>50</sub>	Lethal dose 50 半数致死量
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
MRT	Mean residence time 平均滞留時間
PTP	Press through package
RMP	Risk management plan 医薬品リスク管理計画
S. D.	Standard deviation 標準偏差
S. E.	Standard error 標準誤差
T <sub>max</sub>	Time to maximum concentration 最高血中濃度到達時間

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ニフェジピンは一連の1,4-ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の原型の薬剤であり、現在なお高血圧及び狭心症の治療に広く用いられている。

弊社では、ニフェジピン製剤として、1992年7月に1日2回投与型（ニフェジピンL錠10・20mg「ZE」）を上市しているが、長期服用を必要とする慢性疾患患者に対し服薬コンプライアンスを改善し、血中濃度の上昇を緩徐化することによって副作用の軽減を図ることを目的とした1日1回投与型の徐放性製剤が開発され、1998年6月市販に供されている。

このような背景のもと、弊社製剤技術を駆使し、膨潤溶解型のニフェジピン徐放性製剤として1日1回投与型ニフェジピンCR錠を開発した。

ニフェジピンCR錠10mg「ZE」、同錠20mg「ZE」及び同錠40mg「ZE」は、全星薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医薬審発第481号（平成11年4月8日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、CR錠20mg製剤及びCR錠40mg製剤は2004年2月に、CR錠10mg製剤は2005年1月に承認を取得、それぞれ前者は2004年7月、後者は2005年7月に上市した。

その後、2018年6月に医療事故防止のための販売名変更を経て現在に至っている。

2013年10月に高血圧症に対する用法・用量に関して、「なお、1日40mgで効果不十分な場合には、1回40mg1日2回まで増量できる。」が追加承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) ニフェジピンを有効成分とする高血圧・狭心症治療剤である。
- (2) 重大な副作用として、紅皮症（はく脱性皮膚炎）、無顆粒球症、血小板減少、肝機能障害、黄疸、意識障害が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 1日1回投与型として開発された徐放性製剤である。
- (2) 製剤的工夫により、提灯状に膨潤し一定の速度で溶解する。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

### 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

ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」

ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」

ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」

## (2) 洋名

NIFEDIPINE CR TABLETS 10mg 「ZE」

NIFEDIPINE CR TABLETS 20mg 「ZE」

NIFEDIPINE CR TABLETS 40mg 「ZE」

## (3) 名称の由来

医薬発第 935 号（平成 12 年 9 月 19 日）に従う「一般名＋剤形＋含量＋屋号」販売名である。  
CR は Controlled Release を示す。

## 2. 一般名

## (1) 和名（命名法）

ニフェジピン（JAN）

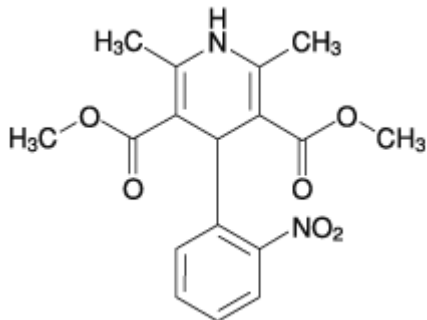
## (2) 洋名（命名法）

Nifedipine（JAN）

## (3) ステム

カルシウム拮抗剤：-dipine

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

分子量：346.33

## 5. 化学名（命名法）又は本質

Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。  
光によって変化する。

##### (2) 溶解性

アセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又は酢酸（100）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

各種 pH 溶媒に対する溶解度（37℃）<sup>1)</sup>

	界面活性剤なし	0.30%ポリソルベート 80 添加
pH1.2	10 μg/mL	57 μg/mL
pH4.0	10 μg/mL	65 μg/mL
pH6.8	10 μg/mL	45 μg/mL
水	10 μg/mL	59 μg/mL

##### (3) 吸湿性

僅かに吸湿性を示す<sup>2)</sup>。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：172～175℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

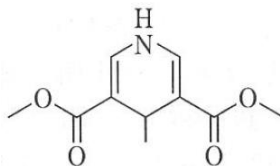
##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

紫外可視吸光度測定法：波長 236nm 付近及び 350nm 付近に 2'-ニトロフェニル-1,4-ジヒドロピリジン及び Cremophore<sup>※</sup>に基づく吸収の極大を示す<sup>3),4)</sup>。

※ Cremophore



#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

水：遮光下、37℃、24 時間まで安定である<sup>1)</sup>。

液性（pH）：遮光下、pH1.2、pH4.0 及び pH6.8、37℃、24 時間まで安定である<sup>1)</sup>。

光：400nm 付近より短波長の光に対し不安定であり、26,700lx・hr で約 95%以上分解する<sup>1)</sup>。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「ニフェジピン」の確認試験

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

日局「ニフェジピン」の定量法  
紫外可視吸光度測定法

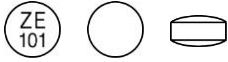


## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

錠剤：素錠部分に三層のフィルムコーティングを施した徐放性のフィルムコーティング錠

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名		ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」	ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」	ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」
性状	色調	帯赤灰色	淡赤色	淡赤褐色
	剤形	フィルムコーティング錠（徐放錠）		
外形				
規格	錠径 (mm)	7.2	7.8	8.4
	厚み (mm)	4.0	4.3	4.5
	重量 (mg)	137	170.5	217
識別コード		ZE101	ZE102	ZE103

## (3) 識別コード

販売名		ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」	ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」	ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」	
本体		ZE101	ZE102	ZE103	
包材 (PTP)	表	色調	無色透明/シルバー	無色透明/水色	無色透明/パープル
		耳	ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」	ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」	ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」
		シート	ニフェジピン CR/ZE101 /10mg	ニフェジピン CR/ZE102 /20mg	ニフェジピン CR/ZE103 /40mg
裏	裏	色調	白色	白色	白色
		耳	NIFEDIPINE CR TABLETS 10mg 「ZE」	NIFEDIPINE CR TABLETS 20mg 「ZE」	NIFEDIPINE CR TABLETS 40mg 「ZE」
		シート	ニフェジピン CR 錠「ZE」 /10mg/高血圧狭心症治 療剤/プラマーク/取り 出しケアマーク/GS1 コ ード	ニフェジピン CR 錠「ZE」 /20mg/高血圧狭心症治 療剤/プラマーク/取り 出しケアマーク/GS1 コ ード	ニフェジピン CR 錠「ZE」 /40mg/高血圧狭心症治 療剤/プラマーク/取り 出しケアマーク/GS1 コ ード

## (4) 製剤の物性

硬度：CR 錠 10mg 平均値 40N 以上

CR 錠 20mg 平均値 40N 以上

CR 錠 40mg 平均値 40N 以上

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	ニフェジピン CR 錠 10mg「ZE」	ニフェジピン CR 錠 20mg「ZE」	ニフェジピン CR 錠 40mg「ZE」
成分・分量 (1錠中)	日局 ニフェジピン 10mg	日局 ニフェジピン 20mg	日局 ニフェジピン 40mg
添加剤	ヒプロメロース、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、ポビドン、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、エチルセルロース、没食子酸プロピル、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、三二酸化鉄		

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

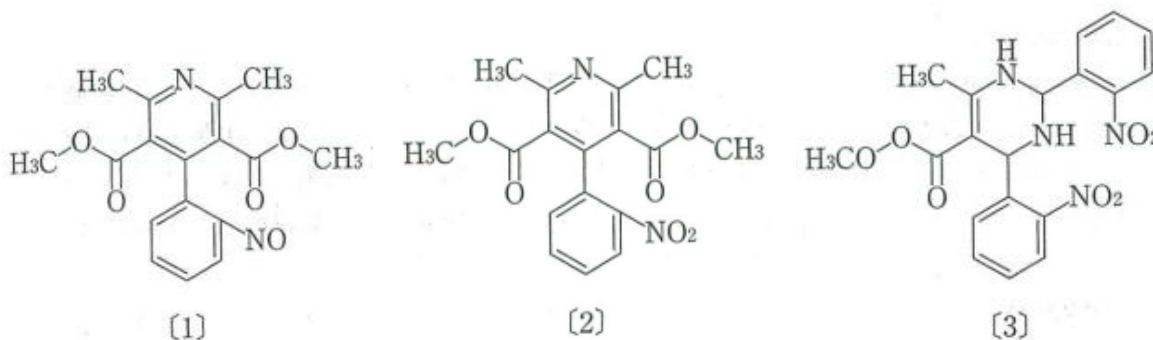
## 3. 添付溶解液の組成及び容量

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

塩基性物質として次の〔1〕〔2〕〔3〕が考えられる<sup>4)</sup>。

ニトロソピリジン体

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

## (1) 加速試験

ニフェジピン CR 錠 10mg「ZE」<sup>5)</sup>

包装形態：PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミニウム箔製袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±1°C/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（帯赤灰色のフィルムコート錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（定性反応、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー）	適合	適合	適合	適合
水分（7%以下）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（120分：20～29%、240分：39～56%、360分：65%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95～105）	99.3～101.8	99.4～101.5	99.5～101.2	99.2～100.9

1ロット n=3 3ロット

ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」<sup>6)</sup>

包装形態：PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミニウム箔製袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±1°C/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（淡赤色のフィルムコート錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（定性反応、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー）	適合	適合	適合	適合
溶出性（120 分：20～29%、240 分：39～56%、360 分：65%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95～105）	99.5～100.1	99.5～100.9	99.7～100.2	100.1～101.0

1 ロット n=3 3 ロット

包装形態：バラ包装（ポリエチレン容器に入れ密栓したもの）

試験条件：40±1°C/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（淡赤色のフィルムコート錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（定性反応、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー）	適合	適合	適合	適合
溶出性（120 分：20～29%、240 分：39～56%、360 分：65%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95～105）	100.2～100.8	99.2～100.2	99.5～100.3	98.7～99.8

1 ロット n=3 3 ロット

ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」<sup>7)</sup>

包装形態：PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミニウム箔製袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±1°C/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（淡赤褐色のフィルムコート錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（定性反応、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー）	適合	適合	適合	適合
溶出性（120 分：20～29%、240 分：39～56%、360 分：65%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95～105）	100.2～100.8	98.7～99.4	99.3～100.6	99.8～100.3

1 ロット n=3 3 ロット

## (2) 長期保存試験

ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」<sup>8)</sup>

包装形態：PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミニウム箔製袋に充填し、紙箱に入れたもの

試験条件：25±1°C/60±5%RH

試験項目	開始時	1 年	2 年	3 年
性状（帯赤灰色のフィルムコート錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（120 分：20～29%、240 分：39～56%、360 分：65%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95～105）	97.4～100.9	95.7～99.6	97.3～100.6	98.8～100.4

1 ロット n=1 3 ロット

ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」<sup>9)</sup>

包装形態：PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミニウム箔製袋に  
充填し、紙箱に入れたもの

試験条件：25±1℃/60±5%RH

試験項目	開始時	1年	2年	3年
性状（淡赤色のフィルムコート錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（120分：20～29%、240分：39～56%、 360分：65%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95～105）	98.7～100.6	98.9～100.7	98.5～100.6	99.3～101.3

1ロット n=1 3ロット

包装形態：バラ包装（乾燥剤を備えたポリエチレン容器に充填し密栓した後、紙箱に入れたもの）

試験条件：25±1℃/60±5%RH

試験項目	開始時	1年	2年	3年
性状（淡赤色のフィルムコート錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（120分：20～29%、240分：39～56%、 360分：65%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95～105）	99.2～101.2	98.2～101.0	97.4～100.4	99.3～100.6

1ロット n=1 3ロット

ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」<sup>10)</sup>

包装形態：PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミニウム箔製袋に  
充填し、紙箱に入れたもの

試験条件：25±1℃/60±5%RH

試験項目	開始時	1年	2年	3年
性状（淡赤褐色のフィルムコート錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（120分：20～29%、240分：39～56%、 360分：65%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95～105）	99.0～100.6	98.7～100.7	99.9～100.8	99.1～100.5

1ロット n=1 3ロット

## (3) 無包装安定性試験

ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」<sup>11)</sup>

保存条件		試験項目	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	性状（帯赤灰色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		水分（%）（7%以下）	2.6	4.2	4.0	3.6	3.4
		溶出性（120分：20～29%、240分：39～56%、 360分：65%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95～105）	97.2	97.4	97.7	98.4	97.7
		硬度*1（N）（40N以上）	92.7	90.3	90.2	91.6	92.4
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放	性状（帯赤灰色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		水分（%）（7%以下）	2.6	8.7*2	8.7*2	8.7*2	8.7*2
		溶出性（120分：20～29%、240分：39～56%、 360分：65%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格外
		定量（%）（95～105）	97.2	97.9	98.6	98.3	98.0
		硬度*1（N）（40N以上）	92.7	56.1	56.4	56.9	57.3

IV. 製剤に関する項目

保存条件		試験項目	開始時	40万 lx・hr	80万 lx・hr	120万 lx・hr
光	1200lx 気密容器	性状（帯赤灰色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		水分 (%) (7%以下)	2.6	4.7	5.5	5.5
		溶出性 (120分: 20~29%、240分: 39~56%、360分: 65%以上)	規格内	規格外	規格外	規格外
		定量 (%) (95~105)	97.2	88.3* <sup>2</sup>	83.2* <sup>2</sup>	82.1* <sup>2</sup>
		硬度* <sup>1</sup> (N) (40N以上)	92.7	90.6	86.3	84.9

\*1: 参考値

\*2: 規格外

ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」<sup>12)</sup>

保存条件		試験項目	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	性状（淡赤色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		水分 (%) (7%以下)	2.5	3.0	2.7	3.1	2.8
		溶出性 (120分: 20~29%、240分: 39~56%、360分: 65%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量 (%) (95~105)	99.5	100.4	100.4	100.2	100.8
		硬度* <sup>1</sup> (N) (40N以上)	110.5	111.4	111.8	111.5	114.3
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放	性状（淡赤色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		水分 (%) (7%以下)	2.5	8.2* <sup>2</sup>	8.4* <sup>2</sup>	8.2* <sup>2</sup>	7.9* <sup>2</sup>
		溶出性 (120分: 20~29%、240分: 39~56%、360分: 65%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量 (%) (95~105)	99.5	100.9	100.6	100.7	101.0
		硬度* <sup>1</sup> (N) (40N以上)	110.5	68.6	68.7	68.2	69.0

保存条件		試験項目	開始時	40万 lx・hr	80万 lx・hr	120万 lx・hr
光	1200lx 気密容器	性状（淡赤色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		水分 (%) (7%以下)	2.5	4.5	4.6	4.6
		溶出性 (120分: 20~29%、240分: 39~56%、360分: 65%以上)	規格内	規格外	規格外	規格外
		定量 (%) (95~105)	99.5	97.6	95.5	92.5* <sup>2</sup>
		硬度* <sup>1</sup> (N) (40N以上)	110.5	103.9	106.1	104.7

\*1: 参考値

\*2: 規格外

ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」<sup>13)</sup>

保存条件		試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	2 箇月	3 箇月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	性状（淡赤褐色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		水分 (%) (7%以下)	3.4	2.9	2.9	2.9	3.0
		溶出性 (120 分：20～29%、240 分：39～56%、360 分：65%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量 (%) (95～105)	99.1	98.6	98.6	98.7	99.1
		硬度* (N) (40N 以上)	115.9	113.3	113.8	112.1	113.3
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放	性状（淡赤褐色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		水分 (%) (7%以下)	3.4	6.9	6.8	7.0	6.8
		溶出性 (120 分：20～29%、240 分：39～56%、360 分：65%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量 (%) (95～105)	99.1	98.4	98.8	98.7	98.8
		硬度* (N) (40N 以上)	115.9	76.4	76.9	78.3	78.7

保存条件		試験項目	開始時	40 万 lx・hr	80 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	1200lx 気密容器	性状（淡赤褐色のフィルムコーティング錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		水分 (%) (7%以下)	3.4	3.6	3.7	3.8
		溶出性 (120 分：20～29%、240 分：39～56%、360 分：65%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量 (%) (95～105)	99.1	98.8	98.4	98.4
		硬度* (N) (40N 以上)	115.9	111.7	111.9	111.0

\*：参考値

## 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）

該当しない

## 9. 溶出性

## (1) 規格及び試験方法の「溶出性」に対する適合性

溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法（ただし、シンカーを用いる）

試験条件：回転数：100rpm

試験液：pH6.8リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液にラウリル硫酸ナトリウムを1% (w/v) 添加した液

試験液量：900mL

測定法：液体クロマトグラフィー（測定波長：230nm）

結果：本剤は以下の規格に適合した<sup>14)-16)</sup>。

規定時間	溶出率
120 分	20～29%
240 分	39～56%
360 分	65%以上

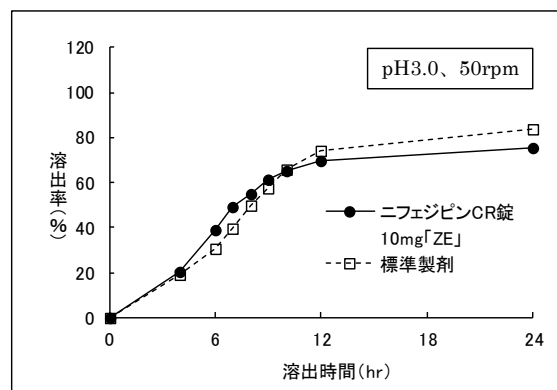
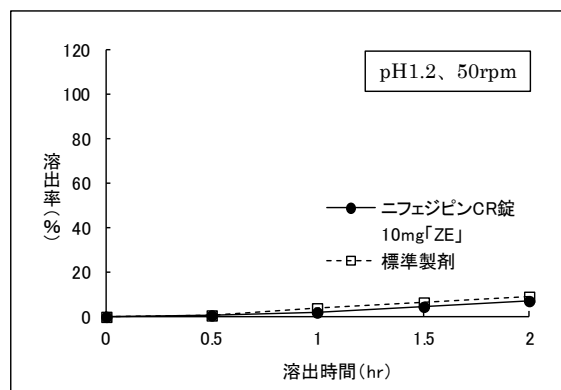
## (2) 溶出挙動における類似性

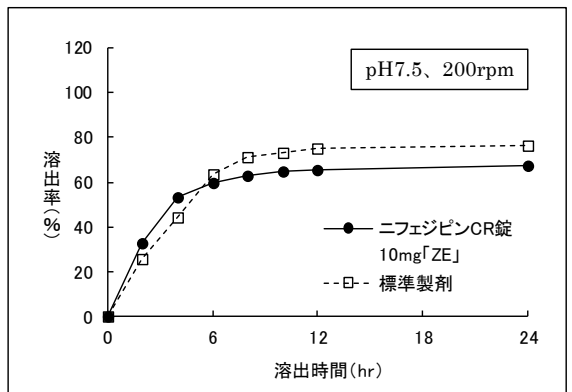
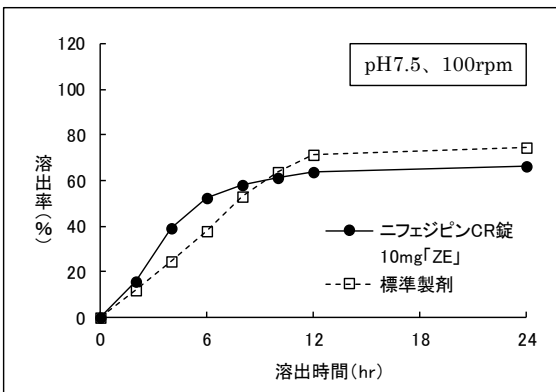
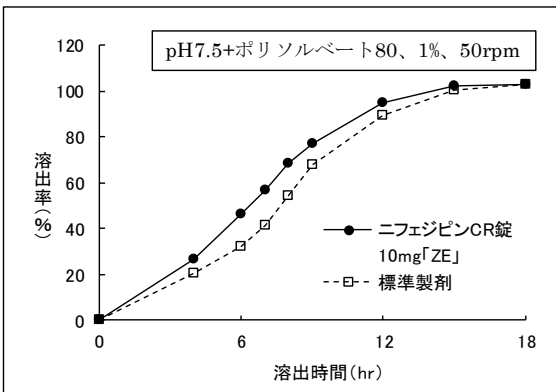
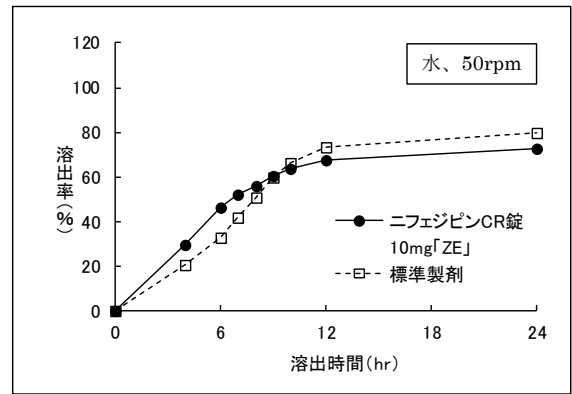
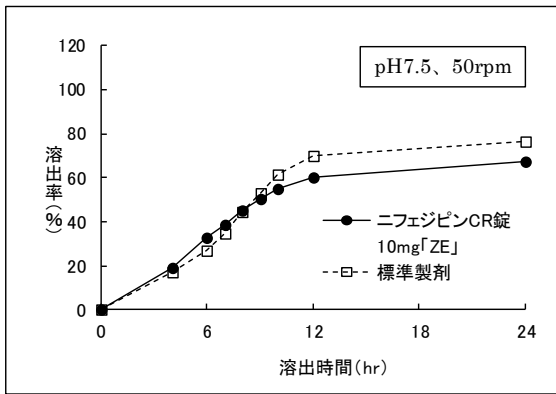
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成13年5月31日付医薬審発第786号)に従い、製剤比較試験を行った。

### ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」<sup>14)</sup>

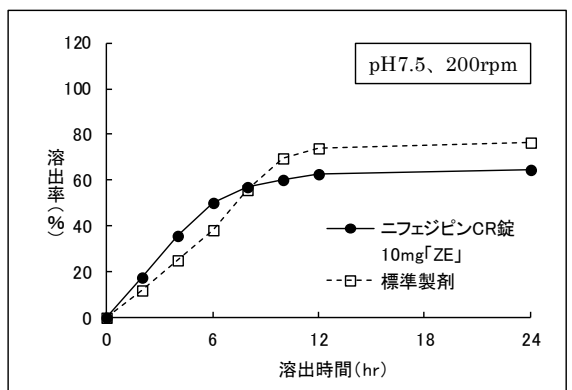
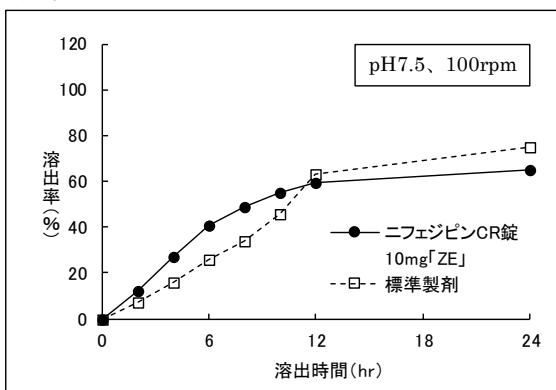
試験製剤	ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」	
標準製剤	アダラート CR 錠 10mg	
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法及び回転バスケット法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	パドル法： 50rpm (pH1.2、pH3.0、pH7.5、水、pH7.5+ポリソルベート 80、1%)、100rpm (pH7.5)、200rpm (pH7.5) 回転バスケット法： 100rpm (pH7.5)、200rpm (pH7.5)
	試験液	pH1.2: 日本薬局方溶出試験の第1液
		pH3.0: 薄めた McIlvaine の緩衝液
		pH7.5: 薄めた McIlvaine の緩衝液
水		
界面活性剤添加	50rpm (pH7.5) では、2つの条件 (ポリソルベート 80、1% (w/v) の添加及び無添加) で試験を実施した。	
	標準製剤の平均溶出率が 85% を超えた時点で終了とする。	
判定基準	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80% 附近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にある。但し、標準製剤が規定された時間内に平均溶出率が 80% に達しない場合には、最終時間においても平均溶出率を比較する。	

### <パドル法>





<回転バスケット法>



溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				標準製剤 (錠剤、10mg)	ニフェジピン CR 錠 10mg 「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
パドル法	50rpm	pH1.2	2時間	9.0	7.1	適合
		pH3.0	6時間	31.0	39.3	適合
			8時間	50.2	55.2	適合
			24時間	83.6	75.3	適合
		pH7.5	6時間	27.2	32.7	適合
			9時間	53.3	50.7	適合
			24時間	76.2	67.6	適合
		水	6時間	32.7	46.1	適合
			8時間	51.0	56.0	適合
			24時間	79.9	73.0	適合
		pH7.5+ポリ ソルベート 80、1%	6時間	32.1	46.5	適合
			8時間	54.1	68.2	適合
	12時間		89.5	95.0	適合	
	100rpm	pH7.5	4時間	24.8	39.4	適合
			8時間	53.3	58.1	適合
			24時間	74.9	66.1	適合
	200rpm	pH7.5	2時間	25.9	32.6	適合
			4時間	44.4	53.4	適合
24時間			76.4	67.3	適合	
回転バス ケット法	100rpm	pH7.5	8時間	34.0	48.8	適合
			10時間	45.6	54.9	適合
			24時間	75.1	64.8	適合
	200rpm	pH7.5	4時間	25.4	36.0	適合
			8時間	55.5	57.0	適合
			24時間	76.5	64.4	適合

(n=12)

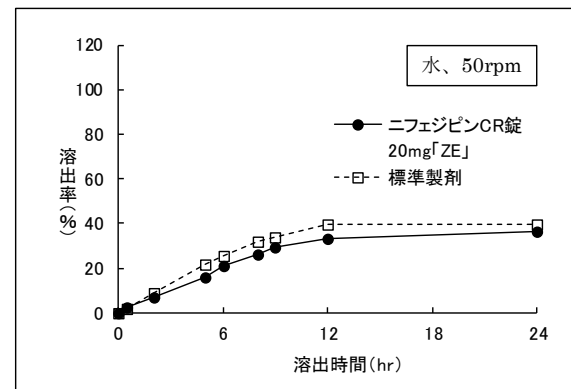
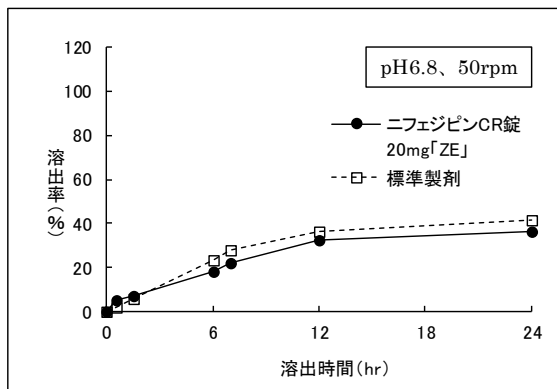
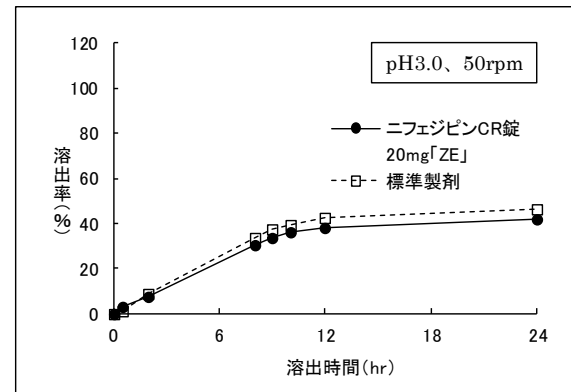
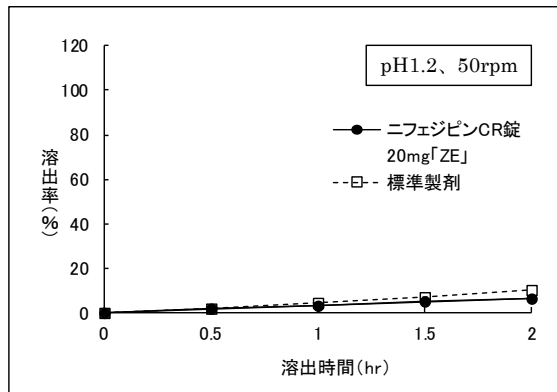
## &lt;結果&gt;

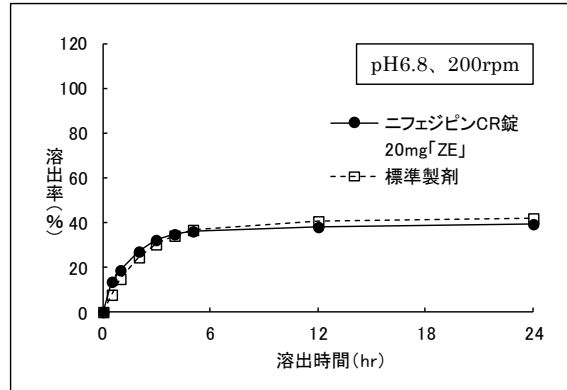
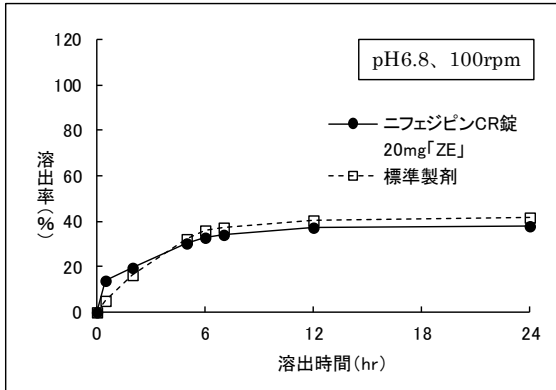
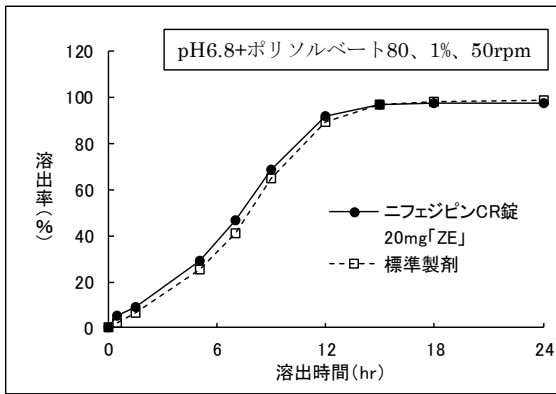
試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤の類似性が確認された。

ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」<sup>15)</sup>

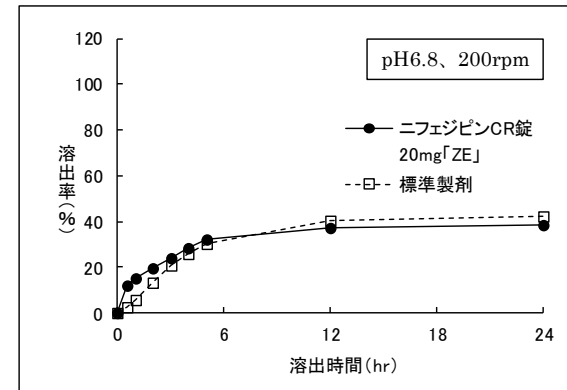
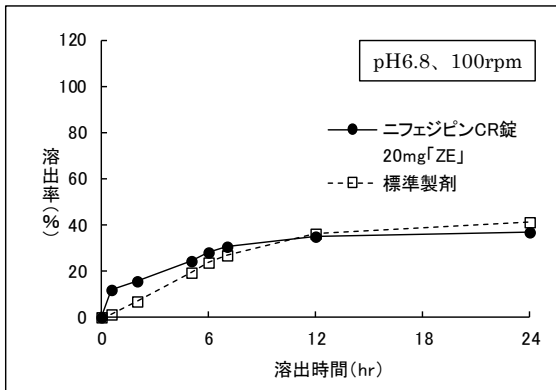
試験製剤	ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」	
標準製剤	アダラート CR 錠 20mg	
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法及び回転バスケット法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	パドル法： 50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水、pH6.8+ポリソルベート 80、1%)、100rpm (pH6.8)、200rpm (pH6.8) 回転バスケット法： 100rpm (pH6.8)、200rpm (pH6.8)
	試験液	pH1.2: 日本薬局方溶出試験の第1液
		pH3.0: 薄めた McIlvaine の緩衝液
		pH6.8: 日本薬局方崩壊試験の第2液
水		
界面活性剤添加	50rpm (pH6.8) では、2つの条件 (ポリソルベート 80、1% (w/v) の添加及び無添加) で試験を実施した。	
	標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で終了とする。	
判定基準	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%附近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。但し、標準製剤が規定された時間内に平均溶出率が 80%に達しない場合には、最終時間においても平均溶出率を比較する。	

<パドル法>





<回転バスケット法>



溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				標準製剤 (錠剤、20mg)	ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」	判定	
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
パドル法	50rpm	pH1.2	2時間	9.9	6.0	適合	
		pH3.0	8時間	33.6	30.5	適合	
			24時間	46.2	41.9	適合	
		pH6.8	7時間	28.1	21.9	適合	
			24時間	41.8	36.6	適合	
		水	8時間	31.8	26.4	適合	
			24時間	39.7	36.5	適合	
		pH6.8+ポリソ ルベート 80、 1%	5時間	25.5	29.3	適合	
			7時間	40.8	46.6	適合	
			12時間	89.5	92.0	適合	
		100rpm	pH6.8	5時間	32.0	30.1	適合
				24時間	41.3	37.9	適合
200rpm	pH6.8	3時間	30.3	32.2	適合		
		24時間	42.2	39.6	適合		
回転バス ケット法	100rpm	pH6.8	7時間	26.7	30.3	適合	
			24時間	40.8	36.8	適合	
	200rpm	pH6.8	5時間	30.4	32.1	適合	
			24時間	42.1	38.5	適合	

(n=12)

## &lt;結果&gt;

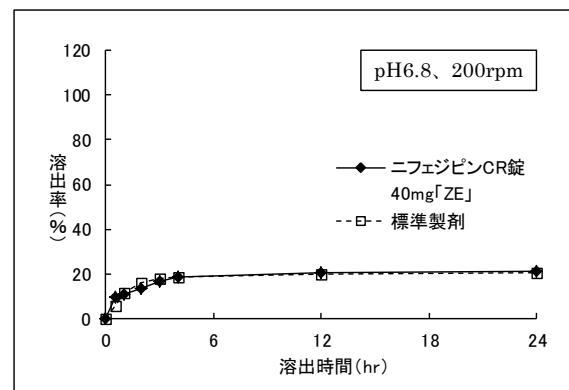
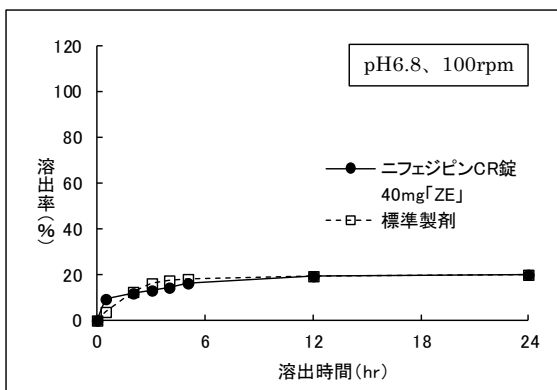
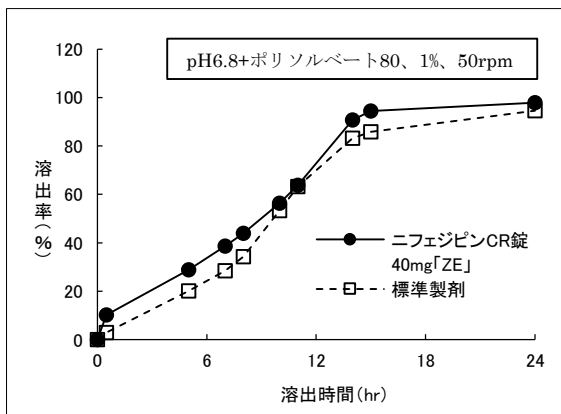
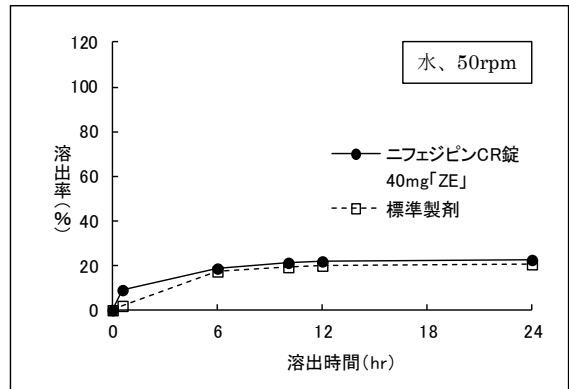
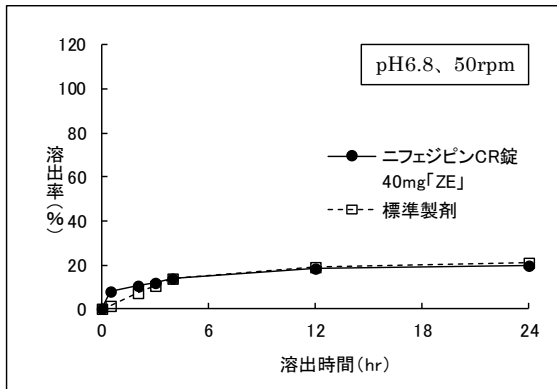
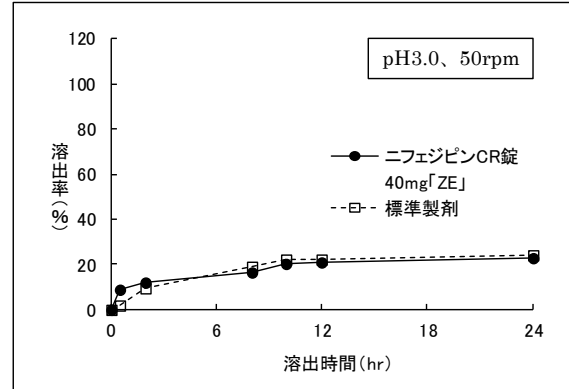
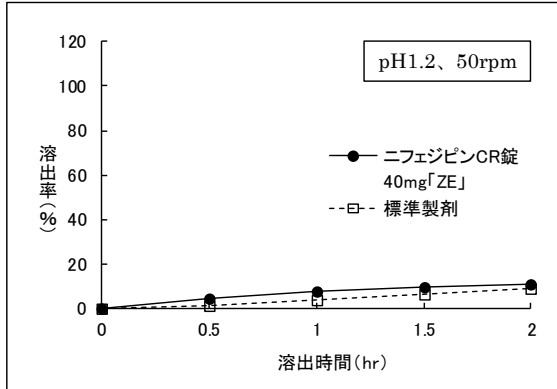
試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤の類似性が確認された。

ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」<sup>16)</sup>

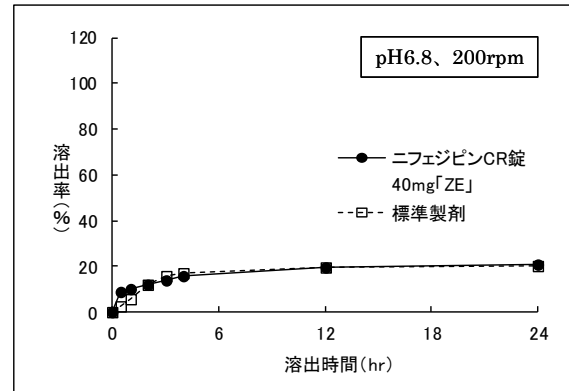
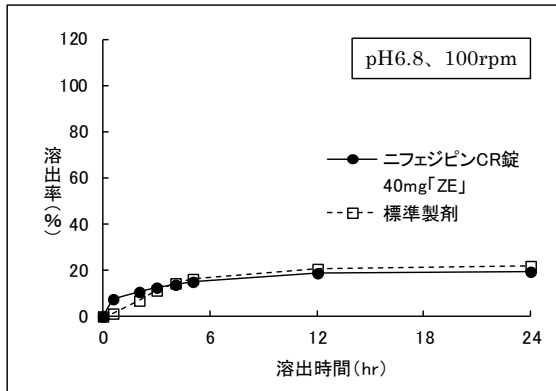
試験製剤	ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」	
標準製剤	アダラート CR 錠 40mg	
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法及び回転バスケット法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	パドル法： 50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水、pH6.8+ポリソルベート 80、1%)、100rpm (pH6.8)、200rpm (pH6.8) 回転バスケット法： 100rpm (pH6.8)、200rpm (pH6.8)
	試験液	pH1.2: 日本薬局方溶出試験の第1液
		pH3.0: 薄めた McIlvaine の緩衝液
		pH6.8: 日本薬局方崩壊試験の第2液
		水
	界面活性剤添加	50rpm (pH6.8) では、2つの条件 (ポリソルベート 80、1% (w/v) の添加及び無添加) で試験を実施した。
	標準製剤の平均溶出率が 85% を超えた時点で終了とする。	

判定基準	標準製剤の平均溶出率が 30%、50%、80%附近の適当な 3 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。但し、標準製剤が規定された時間内に平均溶出率が 80%に達しない場合には、最終時間においても平均溶出率を比較する。
------	--

<パドル法>



## ＜回転バスケット法＞



溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				標準製剤 (錠剤、40mg)	ニフェジピン CR錠 40mg「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
パドル法	50rpm	pH1.2	2時間	8.8	10.6	適合
		pH3.0	24時間	24.1	22.6	適合
		pH6.8	24時間	21.2	19.9	適合
		水	24時間	20.6	22.7	適合
		pH6.8+ポリ ソルベート 80、1%	7時間	28.5	38.6	適合
			10時間	53.3	56.4	適合
	14時間	83.2	90.7	適合		
	100rpm	pH6.8	24時間	20.2	20.2	適合
200rpm	pH6.8	24時間	20.4	21.0	適合	
回転バス ケット法	100rpm	pH6.8	24時間	21.8	19.3	適合
	200rpm	pH6.8	24時間	20.4	20.6	適合

(n=12)

## ＜結果＞

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤の類似性が確認された。

## 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

## ＜ニフェジピン CR 錠 10mg「ZE」＞

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

## ＜ニフェジピン CR 錠 20mg「ZE」＞

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [容器、バラ、乾燥剤入り]

700錠 [14錠 (PTP) ×50]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

## 〈ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

700 錠 [14 錠 (PTP) ×50]

## (3) 予備容量

該当しない

## (4) 容器の材質

包装	容器	材質
PTP 包装	PTP	ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
	ピロー包装	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
バラ包装 (乾燥剤入り)	ボトル	ポリエチレン
	キャップ	ポリエチレン又はポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 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

### 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

##### 〈高血圧症〉

通常、成人にはニフェジピンとして 20～40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 10～20mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。なお、1 日 40mg で効果不十分な場合には、1 回 40mg 1 日 2 回まで増量できる。

##### 〈腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症〉

通常、成人にはニフェジピンとして 20～40mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、1 日 10～20mg より投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。

##### 〈狭心症、異型狭心症〉

通常、成人にはニフェジピンとして 40mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 60mg とする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

〈高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症〉

国内第Ⅲ相試験（高用量）

##### ①第Ⅲ相二重盲検比較試験

ニフェジピン CR 錠 40mg を 1 日 1 回 4～6 週間投与後に、拡張期血圧が降圧目標に達しなかった本態性高血圧症患者 351 例を 2 群に分けて、ニフェジピン CR 錠 40mg を 1 日 2 回又は 1 日 1 回 8 週間投与したときの収縮期及び拡張期血圧のベースライン（1 日 2 回投与群：148.7/95.3mmHg、1 日 1 回投与群：146.4/95.6mmHg）からの変化量の最小二乗平均値は、1 日 2 回投与群で 11.1/7.7mmHg の低下、1 日 1 回投与群で 3.7/3.6mmHg の低下であり、両群間に統計学的に有意な差がみられた。

40mg1 日 2 回投与群では 177 例中 16 例 (9.0%) に、40mg1 日 1 回投与群では 175 例中 17 例 (9.7%)

に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。40mg1日2回投与群での主な副作用は、頭痛3例（1.7%）、便秘2例（1.1%）等であった<sup>17),18)</sup>。

## ②第Ⅲ相長期併用投与試験

ニフェジピンCR錠40mgを1日1回とカルシウム拮抗剤以外の降圧剤を2週間併用投与した後に、拡張期血圧が降圧目標に達しなかった本態性高血圧症患者71例にニフェジピンCR錠40mgを1日2回と他の降圧剤を52週間併用投与したとき、収縮期及び拡張期血圧のベースライン（150.6/93.5mmHg）からの変化量の平均値は、19.1/13.1mmHgの低下を示した。

投与開始後52週までに72例中21例（29.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻脈5例（6.9%）、歯肉肥厚3例（4.2%）等であった<sup>19),20)</sup>。

## 〈狭心症、異型狭心症〉

### 国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験

国内で狭心症、異型狭心症患者それぞれを対象としてニフェジピンCR錠20～60mg1日1回漸増法による前期第Ⅱ相試験を実施した<sup>21),22)</sup>。また、狭心症を対象にニフェジピンCR錠40mg1日1回、20mg1日1回、及びニフェジピンの1日2回投与製剤（ニフェジピンL錠）20mg1日2回を比較する第Ⅲ相試験<sup>23)</sup>、異型狭心症を対象にニフェジピンCR錠（20mg1日1回より開始し、40mgさらに60mgまで増量）と、ニソルジピン（5mg1日1回より開始し、10mgさらに15mgまで増量）を比較する第Ⅲ相試験<sup>24)</sup>を実施した。

狭心症に対する有効率は73.4%（94/128）、異型狭心症に対する有効率は88.2%（45/51）であった。

副作用は196例中13例（6.6%）に認められ、主な副作用は頭痛7例（3.6%）、顔面潮紅・顔のほてり4例（2.0%）、頭重感2例（1.0%）等であった<sup>21)-24)</sup>。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (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

該当資料なし

### 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

該当資料なし

## 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

1, 4-ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（アムロジピンベシル酸塩、ニトレンジピン、ニカルジピン塩酸塩等）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質である Ca の血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす<sup>25), 26)</sup>。

- ① 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する<sup>26), 27)</sup>。
- ② 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血行路の発達を促進し、また冠血管攣縮を抑制することにより心筋虚血部への酸素供給を増加する<sup>28)-30)</sup>。
- ③ ATP、CP 等高エネルギーリン酸化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める<sup>31)</sup>。
- ④ 血管平滑筋の細胞内 Ca 過負荷による動脈壁への Ca 沈着の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する<sup>32), 33)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血圧に及ぼす作用

- ① 軽・中等症本態性高血圧症患者 43 例に 1 回 20～40mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与した場合、収縮期及び拡張期血圧は投与前の 169/101mmHg より、投与後 2 週目には 149/89mmHg、4 週目には 143/88mmHg、6 週目には 144/86mmHg、8 週目には 141/85mmHg と、有意な降圧が認められている<sup>34)</sup>。
- ② 軽・中等症本態性高血圧症患者 27 例に 1 回 20～40mg を 1 日 1 回経口投与した場合、血圧日内変動のパラメータである血圧の日内較差及び標準偏差に影響を及ぼすことなく、24 時間にわたり有意な降圧が持続する<sup>27)</sup>。

##### 2) 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に 5  $\mu$ g/kg を静脈内投与した実験では、投与 3 分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない<sup>26)</sup>。

##### 3) 冠循環に及ぼす作用

- ① 麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は 1～5  $\mu$ g/kg で、3  $\mu$ g/kg の場合、総冠血流量はほぼ 100%増加する。また 300  $\mu$ g/kg を経口投与した場合、総冠血流量は投与 10 分後から増加しはじめ、作用は 2 時間以上持続する<sup>28)</sup>。
- ② 正常成犬に 1 日 60mg を約 4 ヶ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の結紮 1 週間後における摘出心の冠動脈造影から冠動脈間吻合の数、口径の大きさともに有意に発達する<sup>29)</sup>。

##### 4) 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

- ① 麻酔開胸犬に 1、3、10  $\mu$ g/kg を静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ 10、20、31%低下し、同時に心筋酸素消費量は 8、20、33%減少する<sup>35)</sup>。
- ② 家兎に 2mg/kg を 1 日 2 回、4～5 日間あらかじめ皮下投与した後の摘出心では、90 分間の虚血時及び虚血後 30 分間の再灌流時にみられる酸化リン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内の Ca 含量の増加が抑制される。また同時に心筋細胞内の高エネルギーリン酸化合物（ATP、CP）が保持される<sup>31)</sup>。

## 5) 血管・臓器に及ぼす作用

- ① 高血圧自然発症ラット（生後 4 週齢）に 1 日 50～150mg/kg を 5 ヶ月間経口投与した実験では大動脈及び腸間膜動脈壁の Ca の異常蓄積（Mönckeberg 型動脈硬化症）は有意に抑制される<sup>32)</sup>。
- ② Dahl 食塩感受性高血圧ラットに 8%NaCl を負荷し、ニフェジピン 300ppm を 6 週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心、腎、腸間膜の動脈における内膜の肥厚や類線維壊死の発生を抑制するとともに修復する<sup>33)</sup>。

## 6) その他の作用

## ① 血小板

麻酔犬に 1 分間当り 4  $\mu$ g/kg を静脈内に持続投与した実験では、両側大腿動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での <sup>111</sup>In 標識自家血小板の沈着及び血小板沈着総数は有意に低下する<sup>36)</sup>。

## ② 房室伝導

麻酔開胸犬に総冠血流量を 100%増加する用量の 3  $\mu$ g/kg から 10  $\mu$ g/kg を静脈内投与した実験では、in situ 心臓の房室伝導は抑制されずむしろ軽度促進する。30  $\mu$ g/kg まで増量すると房室伝導時間と房室伝導系の機能不応期はともに延長するが、それぞれ約 20、30 ミリ秒の延長にとどまり、何ら障害を及ぼさない<sup>37)</sup>。

## (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

## 1) 単回投与

健康成人（12例）に20、40mgを単回経口投与したとき、ニフェジピンの血漿中濃度は二峰性に推移し、投与後約3時間と約12時間後にピークとなった。最高血漿中濃度（平均±S.E.）は20mg投与で25.7±2.8ng/mL、40mg投与で48.2±4.3ng/mLであった<sup>38)</sup>。

本態性高血圧症患者に40mgを1日1回又は1日2回2週間経口投与したときのトラフ時血中未変化体濃度は、1日1回投与で26.7ng/mL、1日2回投与で68.1ng/mLであった<sup>39)</sup>。

## 2) 生物学的同等性試験

## 〈ニフェジピンCR錠10mg「ZE」〉

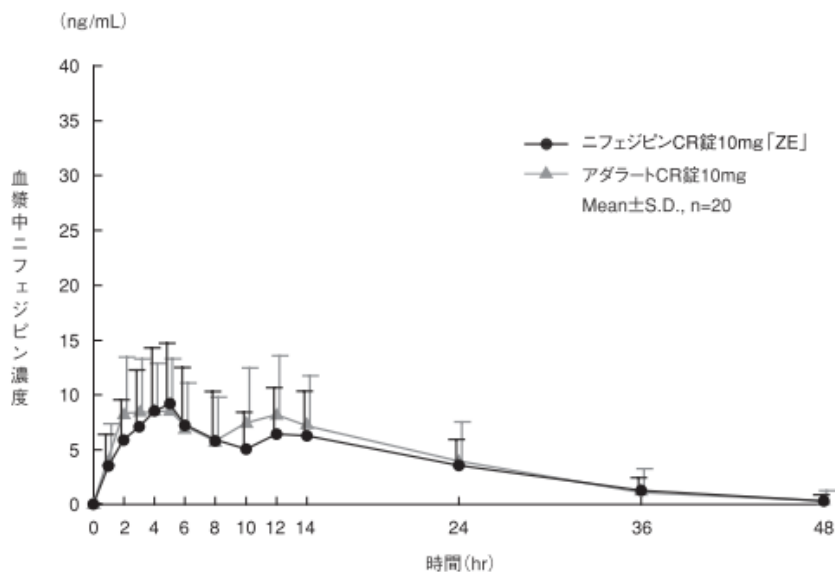
ニフェジピンCR錠10mg「ZE」とアダラートCR錠10mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ニフェジピンとして10mg）健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>40)</sup>。

## 薬物動態パラメータ

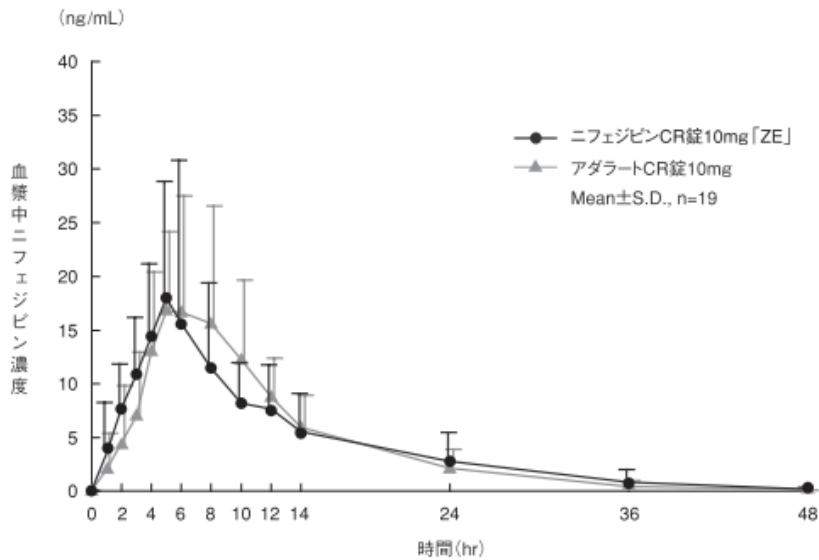
		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>(0→48)</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	MRT (hr)
絶食投与	ニフェジピンCR錠10mg「ZE」	174.8±95.3	11.5±5.9	6.1±3.7	14.7±2.4
	アダラートCR錠10mg	199.4±131.5	12.0±5.0	5.8±4.1	13.4±3.6
食後投与	ニフェジピンCR錠10mg「ZE」	205.1±95.9	22.4±14.0	5.1±2.4	11.4±3.2
	アダラートCR錠10mg	204.0±79.1	21.9±11.1	5.8±2.3	10.8±2.1

(絶食投与：Mean±S.D., n=20)

(食後投与：Mean±S.D., n=19)



絶食経口投与後の血漿中ニフェジピン濃度推移



食後経口投与後の血漿中ニフェジピン濃度推移

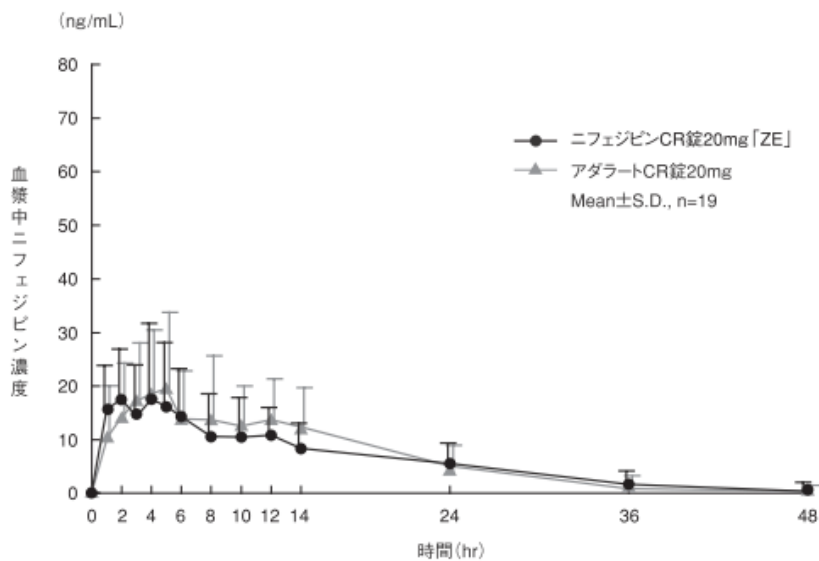
〈ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」〉

ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」とアダラート CR 錠 20mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (ニフェジピンとして 20mg) 健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{max}$ ) について 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<sup>41)</sup>。

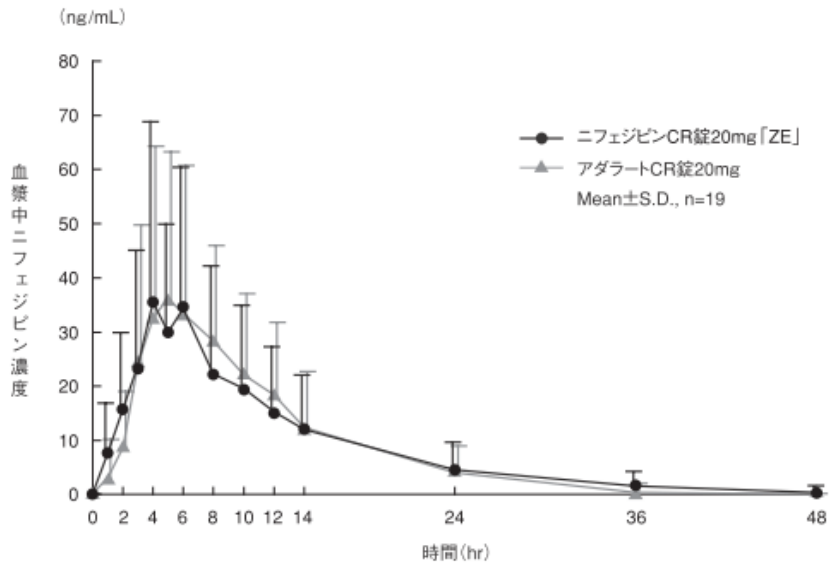
薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>(0→48)</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	MRT (hr)
絶食投与	ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」	315.2 ± 124.8	26.2 ± 12.4	3.1 ± 2.6	13.4 ± 3.4
	アダラート CR 錠 20mg	333.6 ± 151.8	26.6 ± 12.9	4.2 ± 2.5	12.6 ± 3.7
食後投与	ニフェジピン CR 錠 20mg 「ZE」	432.7 ± 297.3	49.5 ± 30.8	4.5 ± 2.4	11.3 ± 3.7
	アダラート CR 錠 20mg	428.5 ± 257.2	49.8 ± 29.1	5.4 ± 2.8	10.2 ± 2.5

(Mean ± S. D., n=19)



絶食経口投与後の血漿中ニフェジピン濃度推移



食後経口投与後の血漿中ニフェジピン濃度推移

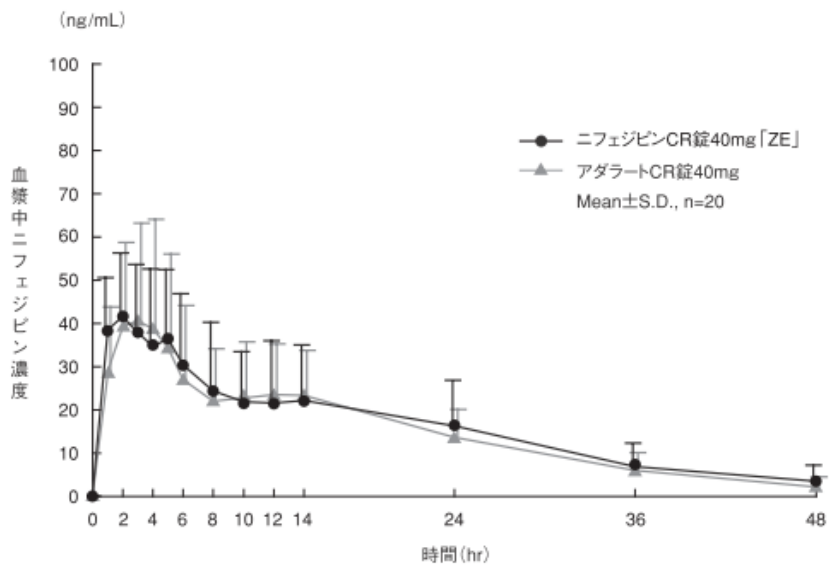
〈ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」〉

ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」とアダラート CR 錠 40mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (ニフェジピンとして 40mg) 健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{max}$ ) について 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<sup>42)</sup>。

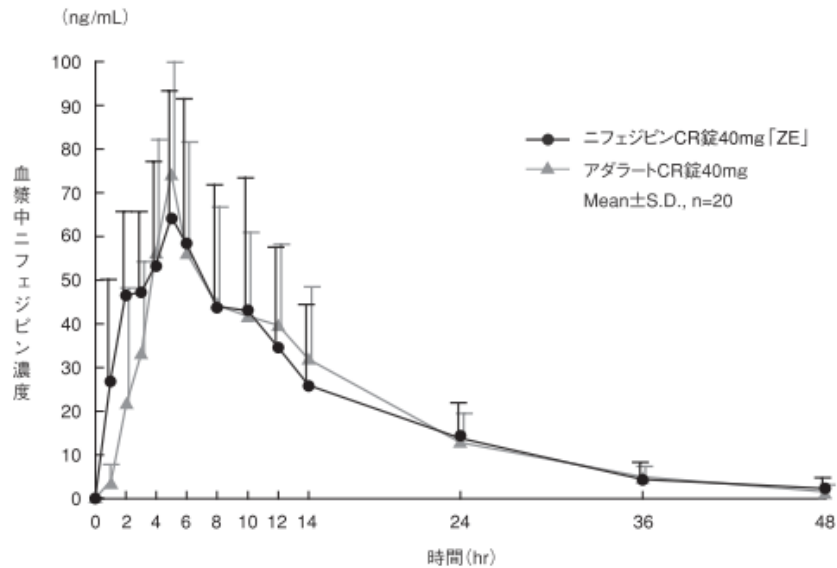
薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>(0→48)</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	MRT (hr)
絶食投与	ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」	794.4 ± 369.2	54.0 ± 13.7	2.2 ± 1.6	14.8 ± 2.8
	アダラート CR 錠 40mg	742.4 ± 275.1	52.3 ± 19.7	3.0 ± 2.8	14.6 ± 3.0
食後投与	ニフェジピン CR 錠 40mg 「ZE」	957.1 ± 401.2	79.1 ± 25.0	5.5 ± 3.0	12.8 ± 3.2
	アダラート CR 錠 40mg	948.6 ± 306.1	80.8 ± 21.5	4.5 ± 1.0	13.3 ± 1.6

(Mean ± S.D., n=20)



絶食経口投与後の血漿中ニフェジピン濃度推移



食後経口投与後の血漿中ニフェジピン濃度推移

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

### (3) 中毒域

該当資料なし

<参考>

毒性（経口致死量）：マウス 1,850mg/kg ヒト換算量 4,625 錠（20mgCR 錠）

アドバイス：

- ・大量摂取時は無症状でも 6 時間、中毒症状がある場合は 24 時間、バイタルサイン、心電図、尿量などを管理すること。
- ・徐放剤の大量摂取では症状が 1 週間持続することがある<sup>43)</sup>。

### (4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 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

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### 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  
「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照
- (3) 乳汁への移行性  
「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照
- (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

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ニフェジピンを 1 回 1mg/kg 経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後 2 日以内に放射活性の 97%以上が排泄された。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない<sup>44)</sup>。

- (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし  
<参考>  
 $96 \pm 1\%$ <sup>45)</sup>

### 6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
該当資料なし  
<参考>  
肝で代謝<sup>4)</sup>
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率  
主にチトクローム P-450 3A4（CYP3A4）により代謝される。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし  
<参考>  
有意の初回通過代謝を受ける<sup>45)</sup>
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率  
該当資料なし

### 7. 排泄

尿中には未変化体は検出されず、投与後 60 時間までに約 60%が代謝物として排泄された<sup>38)</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**

「VIII. 10. 過量投与」の項参照

**10. 特定の背景を有する患者****1) 腎機能障害**

軽～中等度の腎機能障害を伴う高血圧症患者に経口投与したとき、腎障害のない本態性高血圧症患者と比較して  $C_{max}$  及び AUC が約 1.4 倍であり、代謝物の尿中排泄がやや遅延した<sup>46), 47)</sup>。

**2) 肝機能障害**

軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A 8 例) 又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 8 例) のある患者にニフェジピン GITS 錠 (GastroIntestinal Therapeutic System、承認外剤形) 30mg とカンデサルタン シレキセチル 8mg との配合錠 (国内未承認) を単回投与したとき、健康成人と比べてニフェジピンの AUC はそれぞれ 93%、253%上昇し、 $C_{max}$  はそれぞれ 64%、171%上昇した<sup>48)</sup>。(外国人データ)

**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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]

<解説>

(2.2) 心原性ショックの患者は血圧低下や四肢冷感、冷汗、チアノーゼなどの末梢循環不全の徴候に加え、意識障害、乏尿、頻脈などの主要臓器の血流不全の徴候が出現する。このような患者に降圧薬である本剤を投与した場合、より一層の血圧低下をきたし、症状の悪化を招くおそれがある。また心原性ショックの患者はその状態が速やかに改善されないと、不可逆性ショックとなり死亡することもまれではない。従って、本剤投与による症状の悪化は死亡につながるおそれがある<sup>49)</sup>。

## 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

設定されていない

## 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 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。

8.2 まれに過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.8、11.1.4 参照]

8.3 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

<解説>

(8.1) カルシウム拮抗剤共通の注意事項である。

臨床ではほとんど重篤な症状はおこらないといわれているが、カルシウム拮抗剤はβ遮断剤や節遮断剤と同様に、投与を急に中止すると血圧が急激に上昇する報告や、不安定狭心症や心筋虚血発作の報告がある<sup>50)</sup>。

(8.3) 降圧剤を高血圧症等に使用した場合、降圧作用によるめまい等のために、高所作業や自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際に支障をきたすおそれがあり、注意する必要がある<sup>51)</sup>。

## 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

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄のある患者、肺高血圧のある患者

血管拡張作用により重篤な血行動態の悪化を招くおそれがある。

## 9.1.2 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。

## 9.1.3 血液透析療法中の循環血液量減少を伴う高血圧患者

過度に血圧が低下するおそれがある。

## 9.1.4 うっ血性心不全（特に高度の左室収縮機能障害）のある患者

心不全が悪化するおそれがある。

## (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

急速な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。[16.6.1 参照]

## (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

血中濃度が上昇することがある。また門脈圧が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

## &lt;解説&gt;

本剤の主成分であるニフェジピンは肝臓で代謝されるため、慢性肝疾患患者ではその薬物動態が変化すると考えられる<sup>49)</sup>。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

## 9.5 妊婦

## 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において催奇形性及び胎児毒性が報告されている。

投与に際しては、最新の関連ガイドライン等を参照しつつ、急激かつ過度の血圧低下とならないよう、長時間作用型製剤の使用を基本とし、剤形毎の特徴を十分理解した上で投与すること。また、母体や胎児及び新生児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下や胎児胎盤循環の低下等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。妊婦への投与例において、過度の血圧低下等が報告されている。

## 9.5.2 硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する場合には、血圧等を注意深くモニタリングすること。[10.2 参照]

## (6) 授乳婦

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

## (7) 小児等

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (8) 高齢者

## 9.8 高齢者

高血圧症の高齢者に使用する場合には低用量（10mg/日）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。

国内で実施された臨床試験において、65歳以上の高齢者での副作用は206例中21例にみられた。75歳以上の高齢者での使用経験は少ないが、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は4/19例（21.1%）で、頭痛、めまい、総コレステロールの上昇、AST・ALT・LDHの上昇が各1例にみられた。[8.2 参照]

## 7. 相互作用

## 10. 相互作用

本剤は主にチトクローム P-450 3A4（CYP3A4）により代謝される。

## (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (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
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、アセブ 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、本剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>ジルチアゼム</p>	<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。 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、ジルチアゼムが本剤の肝代謝（チトクローム P-450 酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。</p>
<p>トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等</p>	<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。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、本剤を減量又はトリアゾール系抗真菌剤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、トリアゾール系抗真菌剤が本剤の肝代謝（チトクローム P-450 酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。</p>
<p>リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン</p>	<p>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。</p>	<p>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 P-450）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。</p>
<p>タクロリムス</p>	<p>タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。 患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害等の症状が認められた場合、タクロリムス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。</p>	<p>発現機序の詳細は不明であるが、本剤がタクロリムスの肝代謝（チトクローム P-450 酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。</p>
<p>シクロスポリン</p>	<p>歯肉肥厚があらわれやすいとの報告がある。 患者の状態を注意深く観察し、歯肉肥厚が認められた場合、本剤又はシクロスポリン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、両剤の相加的な作用によるものと考えられている。</p>
<p>HIV プロテアーゼ阻害剤 サキナビル、リトナビル等</p>	<p>本剤の AUC が上昇することが予想される。 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、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、本剤とこれらの薬剤の肝代謝酵素が同じ（CYP3A4）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>
<p>キヌプリスチン・ダルホプリスチン</p>	<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。 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>

硫酸マグネシウム水和物（注射剤）[9.5.2 参照]	過度の血圧低下や神経筋伝達遮断の増強があらわれることがある。	併用により降圧作用や神経筋伝達遮断作用が増強され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、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。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が、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。

<解説>

- (2)  $\beta$ -遮断剤：併用による効果も多く多くの患者にみられるが、併用により重篤な低血圧や過剰な心筋収縮力の低下を起こした症例が報告されている<sup>52)</sup>。
- (3) ジゴキシン：カルシウム拮抗剤とジゴキシンの併用によりジゴキシンの血中濃度が上昇したとの報告がある<sup>52)</sup>。
- (4) シメチジン：シメチジンはニフェジピンの肝での酸化的代謝を阻害し、また、胃酸分泌を抑制し、消化管の pH を上昇してニフェジピンのバイオアベイラビリティを高めることにより、ニフェジピンの作用を増強することが考えられる<sup>52)</sup>。
- (5) ジルチアゼム：両剤の代謝には肝代謝酵素 P-450 が関与しており、しかも同じ P-450 の分子種 (CYP3A4) で代謝されることから、併用によりジルチアゼムがニフェジピンの肝代謝を抑制し血中濃度が上昇することが報告されている<sup>53)</sup>。
- (6) トリアゾール系抗真菌剤：ニフェジピンの代謝がイトラコナゾールによって阻害されることにより、ニフェジピンの血中濃度が数倍に上昇し、重篤な下肢浮腫などの副作用が現れる可能性がある。また、イトラコナゾールは半減期が長く (30 時間)、中止した後も体内 (特に肝臓内) に残存していることが考えられるので、ニフェジピンとの相互作用が持続する可能性がある<sup>54)</sup>。
- (7) リファンピシン、フェニトイン：リファンピシンは肝薬物代謝酵素を誘導することが知られている。そのため、リファンピシンとの併用により本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下し、作用が減弱され症例によっては血圧上昇や狭心症発作の悪化を招く可能性がある<sup>49)</sup>。
- (8) タクロリムス：ニフェジピンがタクロリムスの肝代謝を抑制し併用によりタクロリムスの血中濃度が増加する為、症例によっては腎機能障害等が発現する可能性がある<sup>49)</sup>。
- (9) シクロスポリン：両剤の相加的な作用により歯肉肥厚があらわれやすいとの報告がある<sup>49)</sup>。
- (10) HIV プロテアーゼ阻害剤：これらの薬剤はニフェジピンの肝代謝を抑制する可能性があり、併用によりニフェジピンの AUC が上昇することが予想されるので、症例によっては過度の血圧低下等が発現する可能性がある<sup>49)</sup>。
- (12) 硫酸マグネシウム水和物：併用により降圧作用や神経筋伝達遮断作用が増強し、急激な血圧低下や神経筋伝達遮断を増強することがある<sup>55), 56)</sup>。
- (13) グレープフルーツジュース：グレープフルーツに含まれるフラノクマリン化合物が小腸粘膜細胞の CYP3A4 を不可逆的に阻害することが考えられる<sup>57)</sup>。

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

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 紅皮症（はく脱性皮膚炎）（頻度不明）</p> <p>11.1.2 無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）</p> <p>11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明） AST、ALT、<math>\gamma</math>-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。</p> <p>11.1.4 意識障害（頻度不明） 血圧低下に伴う一過性の意識障害があらわれることがある。[8.2 参照]</p>
--

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇		黄疸
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇		
循環器	顔面潮紅、熱感、潮紅、動悸、浮腫（下肢、顔面等）、頻脈、頻尿	のぼせ、血圧低下、起立性低血圧	胸部痛、発汗、悪寒
精神神経系	頭痛、めまい、倦怠感、不眠、異常感覚	振戦	眠気、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感
消化器	悪心・嘔吐、便秘、下痢、腹部不快感、胸やけ	口渇	上腹部痛、食欲不振、鼓腸
過敏症	発疹、そう痒		光線過敏症、紫斑、血管浮腫
口腔	歯肉肥厚		
代謝異常	高血糖		
血液	貧血	白血球減少	血小板減少
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、鼻閉
その他		視力異常（霧視等）、関節痛	女性化乳房、眼痛、筋肉痛、関節腫脹、勃起不全

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

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状 過量投与に関する情報は少ないが、主要な臨床症状として過度の血圧低下等が引き起こされる可能性がある。また肝機能障害があると症状が遷延することがある。</p> <p>13.2 処置 タンパク結合率が高いので、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。</p>
--

## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 本剤は割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用させること。割ったり、かみ砕いたりして服用すると、血中濃度が高くなり、頭痛、顔面潮紅等の副作用が発現しやすくなる可能性がある。
- 14.1.2 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。
- 14.1.3 内核のフィルムコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中にまれに錠剤の形状を残したまま排出されることがある。

## &lt;解説&gt;

- (14.1.1) 本剤は、1日1回投与型の徐放性製剤である。従って、割ったり、砕いたり、あるいは噛み砕いたりすると徐放性が壊れてしまい、血中濃度が高くなることが予想されるので、注意が必要である。
- (14.1.3) 本剤は素錠に3層のフィルム（溶出制御層、主薬層、遮光層）をコーティングした徐放性製剤であり外層の遮光層及び主薬層は服薬後数分で溶けだすが、溶出制御層内の素錠部（内核）は数時間以上かかって主成分が溶出してくるため、服薬患者の体調により排便が数時間以内であれば糞便中に錠剤の一部が排出されることがある。

## 12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報  
設定されていない
- (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

該当資料なし

## (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

該当資料なし

&lt;参考&gt;

ニフェジピンの LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg) <sup>58), 59)</sup>

投与経路 動物種	経口	腹腔内	静脈内
マウス♂	1850	220	4.2
ラット	1022	—	15.5

## (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

## (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

## (4) がん原性試験

該当資料なし

## (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

## 2. 有効期間

有効期間：3年

## 3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

## 4. 取扱い上の注意

## 20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避け、遮光して保存すること。

## 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：ニフェジピン CR錠「ZE」を服用される患者さんへ（「XⅢ.2. その他の関連資料」の項参照）

## 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：アダラート CR錠 10mg・20mg・40mg（バイエル薬品）

同効薬：1,4-ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（アムロジピンベシル酸塩、ニトレンジピン、ニカルジピン塩酸塩等）

## 7. 国際誕生年月日

1993年8月31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

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
ニフェジピン CR錠 10mg 「ZE」	2018年1月29日	23000AMX00130000	2018年6月15日	2018年6月15日
ニフェランタン CR錠 10 (旧販売名)	2005年1月26日	21700AMZ00038000	2005年7月8日	2005年7月8日
ニフェジピン CR錠 20mg 「ZE」	2018年1月29日	23000AMX00131000	2018年6月15日	2018年6月15日
ニフェランタン CR錠 20 (旧販売名)	2004年2月16日	21600AMZ00208000	2004年7月9日	2004年7月9日
ニフェジピン CR錠 40mg 「ZE」	2018年1月29日	23000AMX00132000	2018年6月15日	2018年6月15日
ニフェランタン CR錠 40 (旧販売名)	2004年2月16日	21600AMZ00209000	2004年7月9日	2004年7月9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

2013年10月21日付

## 「【用法・用量】

・高血圧症

なお、1日40mgで効果不十分な場合には、1回40mg1日2回まで増量できる。」が承認された。

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ニフェジピン CR錠 10mg「ZE」	2171014G3111	2171014G3111	116854901	621685401
ニフェジピン CR錠 20mg「ZE」	2171014G4010	2171014G4118	116215801	621621501
ニフェジピン CR錠 40mg「ZE」	2171014G5017	2171014G5114	116216501	621621601

## 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集 No.9. 薬事日報社；2001：134
- 2) 日本薬剤師研修センター 編：第十八改正 日本薬局方 医薬品情報 JPDI 2021. じほう社；2021：521-522
- 3) 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 編：第十八改正 日本薬局方 技術情報 JPDI 2021. じほう社；2021：953
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2021：C-3916-3922
- 5) 社内資料：加速試験 (CR錠 10mg)
- 6) 社内資料：加速試験 (CR錠 20mg)
- 7) 社内資料：加速試験 (CR錠 40mg)
- 8) 社内資料：長期保存試験 (CR錠 10mg)
- 9) 社内資料：長期保存試験 (CR錠 20mg)
- 10) 社内資料：長期保存試験 (CR錠 40mg)
- 11) 社内資料：無包装状態における安定性試験 (CR錠 10mg)
- 12) 社内資料：無包装状態における安定性試験 (CR錠 20mg)
- 13) 社内資料：無包装状態における安定性試験 (CR錠 40mg)
- 14) 社内資料：溶出試験 (CR錠 10mg)
- 15) 社内資料：溶出試験 (CR錠 20mg)
- 16) 社内資料：溶出試験 (CR錠 40mg)
- 17) 40 mg 1 日 1 回投与で効果不十分な高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験 (アダラート CR錠：2013年6月14日承認、審査報告書)
- 18) Shimamoto K, et al.: *Hypertens Res.* 2014; 37: 69-75 (PMID: 23945965)
- 19) 長期併用投与試験 (アダラート CR錠：2013年6月14日承認、審査報告書)
- 20) Shimamoto K, et al.: *Hypertens Res.* 2015; 38: 695-700 (PMID: 25876832)
- 21) 加藤和三 他：薬理と治療. 1995; 23 (Suppl.2) : s449-s463
- 22) 加藤和三 他：薬理と治療. 1995; 23 (Suppl.2) : s465-s477
- 23) 加藤和三 他：薬理と治療. 1997; 25: 1943-1973
- 24) 加藤和三 他：薬理と治療. 1997; 25: 1975-2005
- 25) Fleckenstein A, et al.: *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1972; 22: 22-32 (PMID: 4259147)
- 26) Hayase S, et al.: *Jpn Circulation J.* 1971; 35: 903-914
- 27) 石井當男 他：薬理と治療. 1997; 25: 1829-1838
- 28) 橋本虎六 他：心臓. 1971; 3: 1294-1304
- 29) Kanazawa T, et al.: *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1974; 24: 1267-1274 (PMID: 4479789)
- 30) Taira N, et al.: In *Proceedings 5th International Adalat®Symposium.* 1983; 17-25
- 31) Nayler WG, et al.: *Am J Cardiol.* 1980; 46: 242-248 (PMID: 7405836)
- 32) Fleckenstein A, et al.: In *Proceedings 5th International Adalat®Symposium.* 1983; 36-52
- 33) Kazda S, et al.: In *Proceedings 5th International Adalat®Symposium.* 1983; 133-143
- 34) 石井當男 他：薬理と治療. 1997; 25: 1817-1828
- 35) Vater W: In *Proceedings 2nd International Adalat®Symposium.* 1975; 77-81
- 36) Pumphrey CW, et al.: *Am J Cardiol.* 1983; 51: 591-595 (PMID: 6823873)
- 37) Taira N, et al.: In *Proceedings 2nd International Adalat®Symposium.* 1975; 40-48
- 38) 中道昇 他：薬理と治療. 1995; 23 (Suppl.2) : s241-s255
- 39) 40mg1日1回投与で効果不十分な高血圧症患者を対象とした臨床薬理試験(アダラート CR錠：2013年6月14日承認、審査報告書)
- 40) 社内資料：生物学的同等性試験 (CR錠 10mg)
- 41) 社内資料：生物学的同等性試験 (CR錠 20mg)
- 42) 社内資料：生物学的同等性試験 (CR錠 40mg)

- 43) 森博美 他編：急性中毒ハンドファイル. 医学書院；2011：120-123
- 44) Duhm B, et al.：Arzneim-Forsch/Drug Res. 1972；22：42-53 (PMID: 5066997)
- 45) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（下）第12版. 廣川書店；2013：2529
- 46) 島本和明 他：薬理と治療. 1995；23 (Suppl.2)：s407-s422
- 47) 藤島正敏 他：臨床と研究. 1995；72：174-190
- 48) Liu Y, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2017；55：246-255 (PMID: 28025965)
- 49) 梅田悦生：常用医薬品の副作用 改訂第2版. 南江堂；1999：521-524
- 50) 千葉幹夫 他：医薬ジャーナル. 1995；31：1520-1525
- 51) 厚生省（現厚生労働省）薬務局安全課：医療用医薬品の使用上の注意事項変更等について（1989.3.1）
- 52) 仲川義人 編：医薬品相互作用 第2版. 医薬ジャーナル社；1998：430-441
- 53) 大橋京一 他：月刊薬事. 1996；38：345-351
- 54) 澤田康文 他：薬局. 2002；53：1623-1625
- 55) Snyder SW, et al.：Am J Obstet Gynecol. 1989；161：35-36 (PMID: 2750819)
- 56) Waisman GD, et al.：Am J Obstet Gynecol. 1988；159：308-309 (PMID: 3407684)
- 57) 永田郁夫：薬局. 2004；55：1400-1406
- 58) 大阪府病院薬剤師会 編：医薬品要覧 第5版. 薬業時報社；1992：673
- 59) THE MERCK INDEX 11th ed. Merck&Co., Inc；1989：1031-1032

## 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

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

ニフェジピン製剤はドイツ、米国などで発売されている。

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において催奇形性及び胎児毒性が報告されている。</p> <p>投与に際しては、最新の関連ガイドライン等を参照しつつ、急激かつ過度の血圧低下とならないよう、長時間作用型製剤の使用を基本とし、剤形毎の特徴を十分理解した上で投与すること。また、母体や胎児及び新生児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下や胎児胎盤循環の低下等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。妊婦への投与例において、過度の血圧低下等が報告されている。</p> <p>9.5.2 硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する場合には、血圧等を注意深くモニタリングすること。[10.2 参照]</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。</p>
---

	分類
オーストラリア分類	C (2024年10月) ※

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

※ Prescribing medicines in pregnancy database (2024/10/10 アクセス)  
 <<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

## 小児等に関する記載

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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する Q&A について（その3）」（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

#### (1) 粉碎

該当資料なし

本剤は、1日1回投与型の徐放性製剤である。従って、割ったり、砕いたり、あるいは噛み砕いたりすると徐放性が壊れてしまい、血中濃度が高くなることが予想されるので、注意が必要である。

医療安全情報 No. 65（PMDA：2023年3月）「徐放性製剤の取り扱い時の注意について」で注意喚起されている。

#### (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

「徐放性が失われる恐れがあり、また、ニフェジピンの血中濃度が急激に上昇して重篤な副作用が発現する恐れがあるので経管投与は避ける。」

医療安全情報 No. 65（PMDA：2023年3月）「徐放性製剤の取り扱い時の注意について」で注意喚起されている。

## 2. その他の関連資料

〔患者向け資材〕

ニフェジピン CR 錠「ZE」を服用される患者さんへお伝えください/ニフェジピン CR 錠「ZE」を服用される患者さんへ

### ニフェジピンCR錠「ZE」を 服用される患者さんへお伝えください

医師又は薬剤師のみなさまへ

本剤は素錠に3層のフィルム（溶出制御層、主薬層、遮光層）をコーティングした徐放剤であり、外層の遮光層及び主薬層は服薬後数分で溶けてきますが、溶出制御層内の素錠部は数時間以上かかって主成分が溶出してきます。そのため、服薬患者さんの体調や体質により排便が数時間以内であれば糞便中に錠剤の一部が排泄されることがありますので、予め患者さんへお伝えいただきますようお願い致します。

全星薬品株式会社  全星薬品工業株式会社

2018.06

### ニフェジピンCR錠「ZE」 を服用される患者さんへ

この錠剤は1日1回～2回の服用で効果が発揮されるように設計された錠剤です。

服用すると錠剤の外側がすぐ溶けて効果を発揮したのち、内側がゆっくりと溶けだして効果を持続させます。

体調（下痢等）により服用後短時間で排便された場合、まれに錠剤の形のまま糞便中に排出されることがあります。

もし、服用期間中に体調の異変を感じられましたら主治医又は薬剤師にその旨をお伝えください。

病院・医院・薬局名

2018.06

全星薬品工業株式会社 医療関係者向け情報サイト <https://zensei-med.jp/materials/>