


## 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 2013 に準拠して作成

## 持続性Ca拮抗剤（高血圧・狭心症治療剤）

**アダラート<sup>®</sup>CR錠10mg**  
Adalat<sup>®</sup>-CR10**アダラート<sup>®</sup>CR錠20mg**  
Adalat<sup>®</sup>-CR20**アダラート<sup>®</sup>CR錠40mg**  
Adalat<sup>®</sup>-CR40

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬，処方せん医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	アダラート CR 錠 10mg：1 錠中，日局ニフェジピン 10mg アダラート CR 錠 20mg：1 錠中，日局ニフェジピン 20mg アダラート CR 錠 40mg：1 錠中，日局ニフェジピン 40mg
一般名	和名：ニフェジピン 洋名：Nifedipine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1998年4月10日 薬価基準収載年月日：1998年6月12日 発売年月日：1998年6月16日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日，弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/">https://pharma-navi.bayer.jp/</a>

本 IF は 2022 年 12 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は，PMDA ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名
  - (1) 和 名 ..... 3
  - (2) 洋 名 ..... 3
  - (3) 名称の由来 ..... 3
2. 一般名
  - (1) 和 名 (命名法) ..... 3
  - (2) 洋 名 (命名法) ..... 3
  - (3) ステム ..... 3
3. 構造式又は示性式 ..... 3
4. 分子式及び分子量 ..... 3
5. 化学名 (命名法) ..... 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 ..... 3
7. CAS 登録番号 ..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
  - (1) 外観・性状 ..... 4
  - (2) 溶解性 ..... 4
  - (3) 吸湿性 ..... 4
  - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点 ..... 4
  - (5) 酸塩基解離定数 ..... 4
  - (6) 分配係数 ..... 4
  - (7) その他の主な示性値 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
3. 有効成分の確認試験法 ..... 5
4. 有効成分の定量法 ..... 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
  - (1) 剤形の区別, 外観及び性状 ..... 6
  - (2) 製剤の物性 ..... 7
  - (3) 識別コード ..... 7
  - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 ..... 7
2. 製剤の組成
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 ..... 7
  - (2) 添加物 ..... 7
  - (3) その他 ..... 7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 ..... 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 8
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) ..... 8
7. 溶出性 ..... 8
8. 生物学的試験法 ..... 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 10

10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 10
11. 力 価 ..... 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 10
14. その他 ..... 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 11
2. 用法及び用量 ..... 11
3. 臨床成績
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 11
  - (2) 臨床効果 ..... 11
  - (3) 臨床薬理試験 ..... 12
  - (4) 探索的試験 ..... 12
  - (5) 検証的試験 ..... 14
  - (6) 治療的使用 ..... 19

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 20
2. 薬理作用
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 20
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 21
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 23
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 23
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 23
  - (4) 中毒域 ..... 28
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 29
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 ..... 29
2. 薬物速度論的パラメータ
  - (1) 解析方法 ..... 29
  - (2) 吸収速度定数 ..... 29
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 29
  - (4) 消失速度定数 ..... 29
  - (5) クリアランス ..... 29
  - (6) 分布容積 ..... 29
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 29
3. 吸 収 ..... 30
4. 分 布
  - (1) 血液-脳関門通過性 ..... 30
  - (2) 血液-胎盤関門通過性 ..... 30
  - (3) 乳汁への移行性 ..... 30
  - (4) 髄液への移行性 ..... 30
  - (5) その他の組織への移行性 ..... 30

5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	31
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	32
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	32
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	32
(2) 排泄率	32
(3) 排泄速度	32
7. トランスポーターに関する情報	32
8. 透析等による除去率	32
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	34
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	34
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	34
5. 慎重投与と内容とその理由	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	34
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	35
(2) 併用注意とその理由	35
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	38
(2) 重大な副作用と初期症状	38
(3) その他の副作用	38
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	40
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	45
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	46
9. 高齢者への投与	46
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	46
11. 小児等への投与	47
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
13. 過量投与	47
14. 適用上の注意	47
15. その他の注意	48
16. その他	48

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験	49
(2) 副次的薬理試験	49
(3) 安全性薬理試験	49
(4) その他の薬理試験	49
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験	50
(2) 反復投与毒性試験	50
(3) 生殖発生毒性試験	50
(4) その他の特殊毒性	50

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	51
2. 有効期間又は使用期限	51
3. 貯法・保存条件	51
4. 薬剤取扱い上の注意点	51
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	51
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	51
(3) 調剤時の留意点について	51
5. 承認条件等	51
6. 包装	51
7. 容器の材質	51
8. 同一成分・同効薬	52
9. 国際誕生年月日	52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
11. 薬価基準収載年月日	52
12. 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	52
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	52
14. 再審査期間	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
16. 各種コード	53
17. 保険給付上の注意	53

## XI. 文献

1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	56

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	57

## XIII. 備考

その他の関連資料	58
----------	----

# I. 概要に関する項目

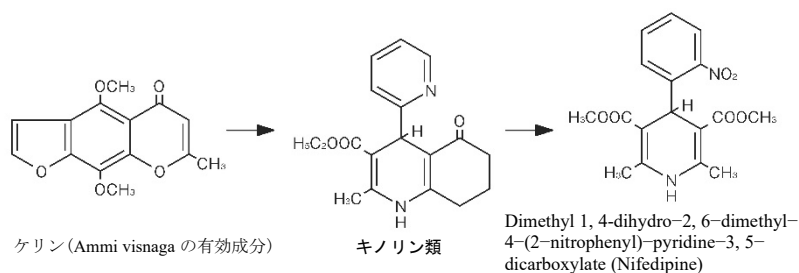
## 1. 開発の経緯

1948年ドイツ・バイエル社の化学者 Bossert はセリ科の薬草 *Ammi visnaga* の果実の有効成分であるケリンを基礎に冠血流障害の治療に適した薬剤の研究を開始し、薬理学者 Vater の協力を得て、ケリンからキノリン類、さらにキノリン類を開環した構造で、強力な冠血管拡張作用を示す 1,4-ジヒドロピリジン誘導体ニフェジピンが 1966 年発見された<sup>1)</sup>。

本邦においては、1976年にアダラートが、1985年に1日2回投与の持続性製剤アダラートL錠が上市され、高血圧症及び狭心症の治療に広く使用され、今日に至っている。

しかしながら、近年、長期薬物療法を必要とする慢性疾患患者において服薬コンプライアンスを改善し、かつ血中濃度の上昇を更に緩徐化して副作用の軽減を図ることが益々重要になっている。

このような背景のもと、ニフェジピン製剤についても1日1回の投与で有用性の期待できる製剤の開発に着手し、ドイツ・バイエル社で開発された徐放化システム(有核錠)を基に、「徐放性製剤(経口投与製剤)の設計及び評価に関するガイドライン」に準拠し、本邦において改良を加え徐放性製剤として優れた特性を有するアダラートCR錠が開発された。



## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤の特徴は、製剤学的・臨床的研究から次のとおりである。

1) 安定したニフェジピンの溶出を示す有核二層錠である。

- アダラートL錠に比べCmaxが低くかつCminは高く、なだらかな血中濃度を維持する。

2) 【高血圧症】1日1回または2回の服用で厳格な降圧効果を示す。

- 1日1回10~40mgの服用でおだやかな降圧効果が24時間持続する。
- 難治例に対しては、80mg/日(40mg錠1日2回投与)に増量することで、より厳格な降圧効果を示す。
- 夜間の過度降圧を来しにくく、早朝の血圧上昇を抑制する。

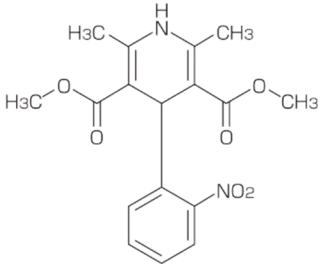
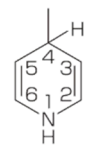
3) 【狭心症】1日1回40~60mgの服薬で労作狭心症・異型狭心症に優れた臨床効果を示す。

- 労作狭心症患者において24時間にわたり運動耐容能を改善する。
- 異型狭心症患者の有痛性、無痛性虚血発作を24時間にわたり抑制する。

4) 承認時及び使用成績調査での調査症例5,745例中639例(11.1%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は頭痛・頭重感159例(2.8%)、顔面潮紅・顔のほてり130例(2.3%)、動悸75例(1.3%)であった。(再審査終了時)

- 重大な副作用として紅皮症（剥脱性皮膚炎）、無顆粒球症、血小板減少、肝機能障害、黄疸が報告されている。本剤での報告はないが、他のニフェジピン製剤で意識障害が報告されている。
- 【80mg/日（40mg 1日2回）投与時】40mg 1日1回投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者に対して80mg/日（1日2回）投与した臨床試験（二重盲検比較試験）において、177例中16例（9.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛3例（1.7%）、便秘2例（1.1%）等であった。二重盲検比較試験対象症例のうち、継続して長期投与（52週まで）の対象となった120例中21例（17.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は浮腫7例（5.8%）、貧血2例（1.7%）、Al-P上昇2例（1.7%）等であった。（用法・用量の一部変更承認時）

## Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	アダラート® CR錠 10mg アダラート® CR錠 20mg アダラート® CR錠 40mg
(2) 洋名	Adalat® CR10 Adalat® CR20 Adalat® CR40
(3) 名称の由来	Ader [á:der] 血管, 脈管 ; adult [adúlt/lat] 成人の, などの医学関連用語を含む用語を用いたコンピュータ合成による。 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, INN)
(3) ステム	ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 : -dipine
3. 構造式又は示性式	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="flex: 1;">  </div> <div style="flex: 1; padding-left: 20px;"> <p>[参考] 1,4-ジヒドロピリジン骨格</p>  </div> </div>
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)	Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	治験番号 : BAY a 1040-0D
7. CAS登録番号	21829-25-4



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶性粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

日局「ニフェジピン」の溶解性

溶 媒	溶解性
アセトン	溶けやすい
ジクロロメタン	溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい
酢酸 (100)	やや溶けにくい
エタノール (95)	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

わずかに吸湿性を示す。

(4) 融点 (分解点), 沸点,  
凝固点

融点 : 172~175°C

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

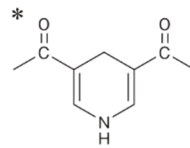
1, 673±64.3 (n-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

旋光度 : 旋光性は示さない

吸光度 : 紫外吸収スペクトル

λ max (nm)	帰 属
236	2'ニトロフェニル-1,4ジヒドロピリジン
350	Cremophore*



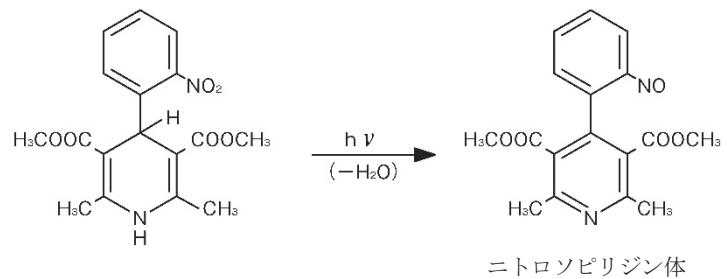
2. 有効成分の  
各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

1) 各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存容器	試験成績		
固 体 状 態	長期保存試験	室温	遮光した気密容器	22ヵ月間変化は認められず安定であった。	
	耐熱試験	30℃	蓋付褐色 サンプル瓶	6ヵ月間変化は認められず安定であった。	
		40℃		3ヵ月間変化は認められず安定であった。	
		60℃		3ヵ月間変化は認められず安定であった。	
	耐湿試験	30℃80%RH	褐色サンプル瓶	3ヵ月間変化は認められず安定であった。	
		40℃80%RH	(開放状態)	3ヵ月間変化は認められず安定であった。	
耐光試験	直射日光照射	無色粉末用 アンプル	4日間で外観変化, 含量低下が認められた (含量32.2%)。		
	室内散乱光下		10日間変化は認められず安定であった。		
液 体 状 態	耐熱試験	H <sub>2</sub> O (懸濁状態)	100℃	褐色アンプル	3時間保存後も含量低下は認められず安定であった。
			60℃	"	1ヵ月保存後も含量低下は認められず安定であった。
		HCl	100℃	"	3時間保存後, 含量低下が認められた(含量72.5%)。
			60℃	"	1ヵ月保存後, 含量低下が認められた( # 65.5%)。
	NaOH	100℃	"	3時間保存後, 含量低下が認められた( # 55.5%)。	
		60℃	"	1ヵ月保存後, 含量低下が認められた( # 51.2%)。	
	耐光試験	CH <sub>3</sub> OH	直射日光照射	蓋付褐色サンプル瓶	1.5時間後, すべて分解した。
			室内光照射	"	3時間後, 含量低下が見られた(含量84.2%)。

2) 強制分解による生成物

CH<sub>3</sub>OH 中, 直射日光で 5 分間照射すると光分解物ニトロソピリジン体が生成される。



ニフェジピンの光分解は 340~560nm の波長領域で起こり, 420nm 付近で最も強く起こる<sup>3)</sup>。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ニフェジピン」による




4. 有効成分の定量法

日局「ニフェジピン」による

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

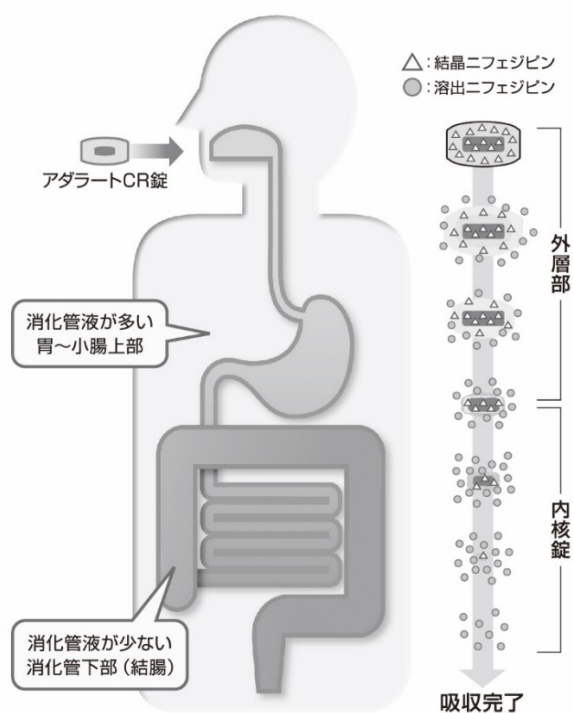
#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	アダラート CR 錠 10mg	アダラート CR 錠 20mg	アダラート CR 錠 40mg
色・剤形	帯赤灰色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤褐色のフィルムコーティング錠
外形 (識別コード)			
直径 (mm)	9.2	7.1	8.1
厚さ (mm)	5.5	4.3	5.0
重さ (mg)	312	151	237

[参考] 製剤上の特徴

- 1) ニフェジピンを一定速度で放出する浸食性マトリックスを用い、外層部と外層部に比べニフェジピンの放出速度が速やかな内核錠の2つの徐放性部分から成る有核二層錠.
- 2) 消化管上部では緩徐にニフェジピンを放出し、消化管下部では放出速度を高めることにより生物学的利用率の低下を防いだ.
- 3) 外層部のフィルムコーティングには水溶性基剤を使用し、内核は素錠から成る.

＜生体内での膨潤・溶出過程（イメージ）＞



(2) 製剤の物性

内核錠のズレ: 本品を水平方向に切断後, 有核錠と内核錠の外周間のもっとも狭い距離を測定し, 25 個中 24 個の個々の値が 0.851mm 以上であるとき適合とする.

[参考]

垂直方向へのズレは, 10mg 錠は 0.9mm 以下の範囲で, 20mg 及び 40mg 錠は 0.5mm 以下の範囲で溶出率に影響を及ぼさなかった.

(3) 識別コード

1 の性状の項参照.

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

(2) 添加物

販売名	アダラート CR 錠 10mg	アダラート CR 錠 20mg	アダラート CR 錠 40mg
成分・含量	1 錠中, 日局 ニフェジピン 10mg 含有	1 錠中, 日局 ニフェジピン 20mg 含有	1 錠中, 日局 ニフェジピン 40mg 含有
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, 三二酸化鉄, アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー, ヒプロメロース, マクロゴール 4000, 酸化チタン		
	乳糖水和物	その他 2 成分	乳糖水和物

(3) その他

特になし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の

各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	規格	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 ヶ月	10mg 錠	無色透明 PTP	24 ヶ月目以降、わずかな膨潤がみられたが、水分含量増加に伴う分解物ニトロピリジン体は約0.1%認められたのみで軽微であり、安定であった。	
苛酷試験	耐熱	50℃	0, 2, 4, 8 ヶ月	10mg 錠	褐色ガラス瓶 (密栓)	分解物ニトロピリジン体を、4 ヶ月目に約 0.1%、8 ヶ月目に約 0.2%認めたのみで安定であった。
	耐湿	40℃ 75%RH	0, 1, 5, 3, 6 ヶ月	10mg 錠	褐色ガラス瓶 (開栓)	1.5 ヶ月目以降、膨潤がみられ、6 ヶ月目には水分含量増加に伴う分解物ニトロピリジン体が0.4~0.5%認められ、不安定であった。
		25℃ 75%RH	0, 2, 4, 6 ヶ月	10mg 錠	無色透明 PTP	わずかな水分含量の増加がみられたが、分解物ニトロピリジン体は認められず安定であった。
	耐光	蛍光灯 (1,040ルクス)	0, 8, 16, 24, 48 日	10mg 錠	無色透明 PTP	48 日間変化は認められず安定であった。
0, 8, 16, 24 日			20mg 錠	無色透明 PTP	24 日間変化は認められず安定であった。	
0, 8, 16, 24, 48 日			40mg 錠	無色透明 PTP	48 日間変化は認められず安定であった。	
加速試験	40℃ 75%RH	0, 2, 4, 6 ヶ月	10mg 錠	無色透明 PTP	2 ヶ月目以降、わずかな膨潤又は膨潤、軟化がみられたが、水分含量増加に伴う分解物ニトロピリジン体は4 ヶ月目以降に約0.1%認められたのみで安定であった。	
			20mg 錠*	無色透明 PTP	2 ヶ月目以降、わずかな水分増加、軟化がみられたが、分解物ニトロピリジン体は0.05%まで、ニトロソピリジン体は0.03%以下の範囲で認められたのみで安定であった。	
			ポリエチレン製容器	2 ヶ月目以降、わずかな水分増加がみられたが、分解物ニトロピリジン体は0.01%までのわずかな生成が認められたのみで安定であった。		
		0, 1, 3, 6 ヶ月	40mg 錠**	無色透明 PTP	わずかな水分増加がみられたが、分解物ニトロピリジン体は0.05%以下、ニトロソピリジン体は0.07%以下の範囲で認められたのみで安定であった。	
				ポリエチレン製容器	分解物ニトロピリジン体が0.01%以下、ニトロソピリジン体は0.05%以下の範囲で認められたのみで安定であった。	

\*2005 年 8 月承認の小型化製剤で実施

\*\*2009 年 4 月承認の小型化製剤で実施

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化  
(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

日局溶出試験法第 2 法 (パドル法/ハンギングシンカー法)

条件: 回転数 100r. p. m.

試験液: pH1.2 日局崩壊試験法第 1 液

+1.4%ラウリル硫酸ナトリウム

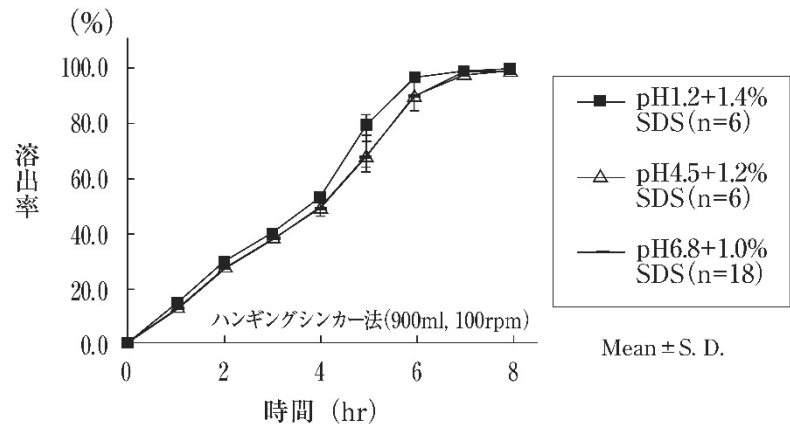
pH4.5 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

+1.2%ラウリル硫酸ナトリウム

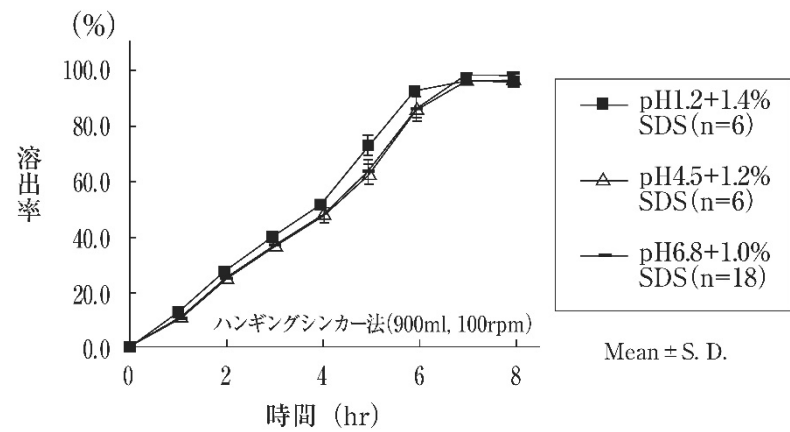
pH6.8 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液

+1.0%ラウリル硫酸ナトリウム

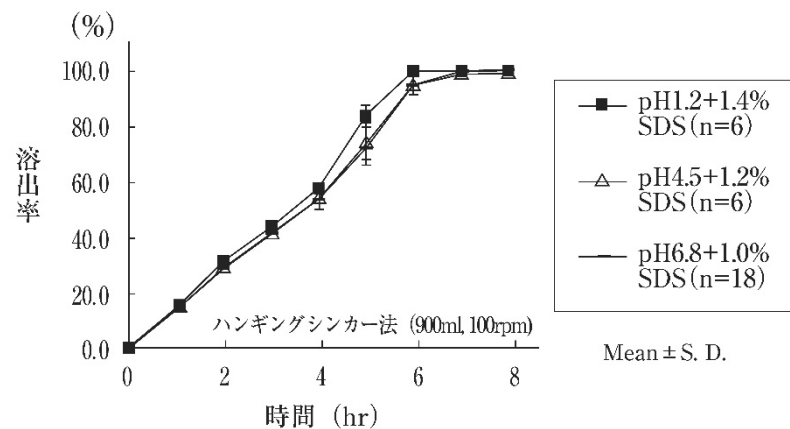
1) 10mg 錠 (ロット番号 D-1)



2) 20mg 錠 (ロット番号 E-1)



3) 40mg 錠 (ロット番号 F-1)



(バイエル薬品 社内資料)

[参考]

剤型小型化のため、2005年8月に20mg錠が、2009年4月に40mg錠が医薬品製造販売承認事項一部変更承認を受け、変更時に実施した溶出試験の結果、小型化製剤の溶出挙動は従来製剤と同等であると判断された。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

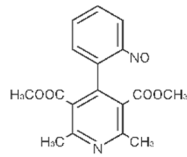
液体クロマトグラフィー

11. カ 価

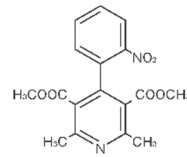
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

光分解生成物\*

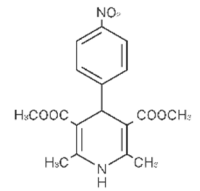
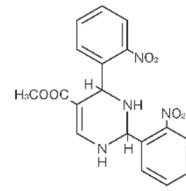


ニトロソピリジン体



ニトロピリジン体

副生成物



\*ニトロピリジン体は、光分解反応においてニトロソピリジン体の中間体として生成されるが、即時、さらに分解を受けてニトロソピリジン体となる。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし

## 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. 用法及び用量

- 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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

総計 702 例について実施された二重盲検試験及び一般臨床試験のうち，有効性評価対象 655 例における成績は次のとおりである。

対 象	有効率
本態性高血圧症 (10～40mg 1 日 1 回投与時，漸増法)	89.77% (386 / 430)
腎実質性高血圧症	72.97% (27 / 37)
腎血管性高血圧症	77.78% (7 / 9)
狭心症	73.44% (94 / 128)
異型狭心症	88.24% (45 / 51)

#### 【本態性高血圧症における 80mg/日 (40mg 1 日 2 回) 投与】<sup>4)</sup>

本剤 40mg 1 日 1 回投与にて降圧効果不十分な 119 例における 40mg 1 日 2 回投与時の 52 週までの最終来院における降圧目標達成率は次のとおりである。

	降圧目標値	達成率
全体 (最大の解析対象集団)		38.7% (46/119 例)
合併症なし・高齢者 (65 歳以上)	SBP 140mmHg 未満かつ DBP 90mmHg 未満	58.3% (7/12 例)
合併症なし・65 歳未満	SBP 130mmHg 未満かつ DBP 85mmHg 未満	40.4% (36/89 例)
合併症あり*	SBP 130mmHg 未満かつ DBP 80mmHg 未満	16.7% (3/18 例)

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧

\*糖尿病または慢性腎臓病の合併，または心筋梗塞の既往



### (3) 臨床薬理試験

#### 1) 単回投与試験<sup>5)</sup>

健康成人男子 12 例に、本剤 20mg 及び 40mg をクロスオーバー法により空腹時単回投与した結果、1 例に頭痛、顔のほてりが認められたが、軽度であり、その後速やかに消失した。血圧、脈拍、臨床検査値、心電図所見に関してはいずれも臨床上問題となる変化は認められなかった。

#### 2) 反復投与試験<sup>6)</sup>

健康成人男子 12 例に、本剤 40mg を 1 日 1 回 7 日間、朝食後に反復投与した結果、4 例に頭痛、頭重感、顔のほてりが認められたが、いずれも軽度～中等度であり、その後速やかに消失した。血圧、脈拍、臨床検査値、心電図所見に関してはいずれも臨床上問題となる変化は認められなかった。

### (4) 探索的試験

#### 1) パイロット試験

##### 本態性高血圧症<sup>7)</sup>

軽・中等症本態性高血圧症を対象（評価対象 46 例）に、アダラート CR錠の降圧効果、安全性、有用性について検討し、臨床での至適用量を推定した。本剤 20mg 1 日 1 回を初期投与量とし、降圧効果不十分で忍容性良好の場合には、2～4 週間後に 40mg を 1 日 1 回に漸増し、8 週間投与した。その結果、20mg～40mg 1 日 1 回投与で、期待すべき降圧効果が得られ、安全性に関しても重篤な副作用や臨床検査値異常を認めず、投与量に依存した副作用発現の増加は認められなかった。

なお、20mg を 1 日 1 回投与で高い降圧率（68.2%）が認められ、他の降圧薬との併用投与あるいは高齢者へ投与する場合の安全性を考慮し、10mg 1 日 1 回を初期投与量とした臨床効果の検討が望ましいと考えられた。

#### 投与量別累積降圧効果

1日用量	下 降	下 降 傾 向	不 変	上 昇	判 定 不 能	計	累積降圧率* (%)	
							「判定不 能」 を含む	「判定不 能」 を除く
20mg	30	12	2	0	2	46	65.2	68.2
～40mg	39	4	0	0	3	46	84.8	90.7

\* 「下降」と判定された症例の割合

#### 有用度

有 用	やや有用	無 用	禁使用	判定不能	計	有用率* (%)	
						「判定不 能」 を含む	「判定不 能」 を除く
35	7	3	0	1	46	76.1	77.8

\* 「有用」と判定された症例の割合

注) 本剤の高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症に対し承認されている用法・用量は、「通常、成人にはニフェジピンとして20mg～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。」である。

なお、高血圧症に対しては、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。

#### 狭心症<sup>8)</sup>

狭心症（労作狭心症，労作安静狭心症）を対象（有効性評価対象32例）に、本剤の有効性，安全性，有用性について検討し，臨床での至適用量を推定した．本剤20mg 1日1回を初期投与量とし，発作が発現し忍容性が良好な場合には2週毎に40mg，さらに60mgを1日1回に漸増し，2～6週間投与した．その結果，20mg 1日1回投与より効果が認められ，40mg 1日1回投与で満足すべき効果が認められた．安全性に関しては重篤な副作用や臨床検査値異常を認めず，投与量に依存した副作用発現の増加は認められなかった．以上のことから，40mgを1日1回が至適用量と考えられた．

#### 投与量別の累積自覚症状改善度

投与量	評価						計	改善率* (%)
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化			
20mg/日	12	8	8	4	0	32	62.5	
～40mg/日	20	7	3	1	1	32	84.4	
～60mg/日	21	9	1	0	1	32	93.8	

\* 「改善」以上と判定された症例の割合

#### 有用度

極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	使用に耐えない	計	有用率* (%)
15	15	1	1	1	33	90.9

\* 「有用」以上と判定された症例の割合

注) 本剤の狭心症，異型狭心症に対し承認されている用法・用量は，「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．」である．

#### 異型狭心症<sup>9)</sup>

異型狭心症を対象（有効性評価対象24例）に、本剤の有効性，安全性，有用性について検討し，臨床での至適用量を推定した．本剤20mg 1日1回を初期投与量とし，発作が発現し忍容性が良好な場合には翌日より40mg，さらに60mgを1日1回に漸増し，7日間投与した．その結果，20mg 1日1回投与より効果が認められ，40mg 1日1回投与で満足すべき効果が認められた．安全性に関しては重篤な副作用や臨床検査値異常を認めず，投与量に依存した発現の増加は認められなかった．以上のことから，40mgを1日1回が至適用量と考えられた．

投与量別の累積自覚症状改善度

投与量	評価						計	改善率* (%)
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化			
20mg/日	9	5	4	6	0	24	58.3	
~40mg/日	13	5	2	3	1	24	75.0	
~60mg/日	14	5	2	2	1	24	79.2	

\* 「改善」以上と判定された症例の割合

有用度

極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	使用に耐えない	計	有用率* (%)
14	3	4	3	0	24	70.8

\* 「有用」以上と判定された症例の割合

注) 本剤の狭心症、異型狭心症に対し承認されている用法・用量は、「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。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験：二重盲検群間比較試験

本態性高血圧症<sup>10)</sup>

① 10~40mg/日投与時

軽・中等症本態性高血圧症を対象（評価対象229例）に、本剤の有用性、至適用量について、1日2回投与のニフェジピン製剤（アダラートL錠）を対照とした無作為化二重盲検比較試験により検討した。本剤10mg1日1回、又は対照薬10mg1日2回を初期投与量とし、効果不十分で忍容性が良好な場合には4週毎にそれぞれ40mgを1日1回、又は20mgを1日2回まで漸増し、12週間投与した。その結果、対照薬と比較して、降圧効果、安全性、有用性いずれも同等であることが証明された。また、投与開始用量としては、10mgを1日1回が妥当であり、通常用量として20~40mgを1日1回が適切と考えられた。

降圧効果

薬剤	下降	下降傾向	不変	上昇	判定不能	合計	有効率* (%) : Fisherの直接確率計算法			
							「判定不能」を含む場合		「判定不能」を除く場合	
アダラートCR錠	91	10	1	0	8	110	82.7% (74.3~89.3)	N. S. p=0.735	89.2% (81.5~94.5)	N. S. p=0.831
アダラートL錠	96	12	1	0	10	119	80.7% (72.4~87.3)		88.1% (80.5~93.5)	

\* 「下降」と判定された症例の割合 ( ): 95%信頼区間

有用度

薬剤	有用	やや有用	無用	禁使用	判定不能	合計	有用率* (%) : Fisherの直接確率計算法			
							「判定不能」を含む場合		「判定不能」を除く場合	
アダラートCR錠	82	14	4	2	8	110	74.5% (65.4~82.4)	N. S. p=0.381	80.4% (71.4~87.6)	N. S. p=0.258
アダラートL錠	82	22	7	1	7	119	68.9% (59.8~77.1)		73.2% (64.0~81.1)	

\* 「有用」と判定された症例の割合 ( ): 95%信頼区間

② 80mg/日 (40mg 1日2回) 投与時<sup>11,12)</sup>

本剤 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 352 例を 2 群に分け、二重盲検比較試験により 40mg を 1日 2回または 1日 1回 8 週間投与したときの降圧効果、および脈拍数をはじめとする安全性を検討した。有効性の解析対象 351 例 (最大の解析対象集団) における収縮期およ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 ( $p < 0.0001$ ) (下表)。

また、40mg 1日 2回投与群では、治療開始 2 週間後に一過性の脈拍数の増加がみられたが、徐々に減少し、8 週間後にはベースラインとほぼ同程度となり、有意な影響は認められなかった。

安全性について、40mg 1日 2回投与群では 177 例中 16 例 (9.0%) に、40mg 1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。40mg 1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。

二重盲検終了時 (8 週間までの最終来院) におけるベースライン血圧からの変化量

	投与群	平均* ± 標準誤差 (mmHg)	95% 信頼区間 (mmHg)	群間差 (1日2回投与群 - 1日1回投与群)		
				平均* (mmHg)	95% 信頼区間 (mmHg)	p 値**
収縮期血圧	アダラートCR錠 80mg/日 (40mg1日2回) n=177	-11.1 ± 0.9	-12.8, -9.4	-7.3	-9.7, -4.9	<0.0001
	アダラートCR錠 40mg/日 (40mg1日1回) n=174	-3.7 ± 0.9	-5.5, -2.0			
拡張期血圧	アダラートCR錠 80mg/日 (40mg1日2回) n=177	-7.7 ± 0.6	-8.8, -6.5	-4.1	-5.7, -2.4	<0.0001
	アダラートCR錠 40mg/日 (40mg1日1回) n=174	-3.6 ± 0.6	-4.8, -2.4			

トラフ時、座位血圧

\*最小二乗平均, \*\*共分散分析

狭心症<sup>13)</sup>

狭心症 (労作狭心症, 労作安静狭心症) を対象 (有効性評価対象 141 例) に、本剤の有用性、至適用量について、1日 2回投与のニフェジピン製剤 (アダラートL錠) を対照とした無作為化二重盲検三群間比較試験により検討した。本剤 20mg 1日 1回, 40mg 1日 1回, 又は対照薬 20mg 1日 2回を 4 週間投与した。その結果、本剤 40mg 1日 1回投与は、対照薬 20mg 1日 2回投与と比較して、同等以上の改善度、安全度、有用度を示し、40mg を 1日 1回が至適用量と考えられた。

### 全般改善度

薬 剤	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善率* (%)	検 定		
								Fisher	U	
アダラート CR錠20mg	8	22	12	7	4	53	56.6	CR20 vs CR40	p=0.0290	p=0.0353
アダラート CR錠40mg	9	25	5	4	0	43	79.1	CR20 vs L	p=1.0000	p=0.3281
アダラート L錠	9	17	17	2	0	45	57.8	CR40 vs L	p=0.0405	p=0.2062

\* 「改善」以上と判定された症例の割合

### 有用度

薬 剤	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	使用に耐えない	計	有用率* (%)	検 定		
								Fisher	U	
アダラート CR錠20mg	8	22	11	13	0	54	55.6	CR20 vs CR40	p=0.0330	p=0.0453
アダラート CR錠40mg	9	25	5	5	0	44	77.3	CR20 vs L	p=1.0000	p=0.5549
アダラート L錠	8	17	16	5	0	46	54.3	CR40 vs L	p=0.0275	p=0.1189

\* 「有用」以上と判定された症例の割合

注) 本剤の狭心症，異型狭心症に対し承認されている用法・用量は，「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。」である。

### 異型狭心症<sup>14)</sup>

異型狭心症を対象（有効性評価対象53例）に，本剤の有用性，至適用量について，ニソルジピンを対照とした無作為化二重盲検比較試験により検討した。本剤20mg 1日1回，又は対照薬5mg 1日1回を初期投与量とし，発作が発現し忍容性が良好な場合には，3日間以上投与の後本剤40mg，さらに60mg，又は対照薬10mg，さらに15mgを1日1回まで漸増した。その結果，本剤は対照薬と比較して，同等以上の改善度，安全度，有用度を示し，40mgを1日1回が至適用量と考えられた。

### 全般改善度

薬 剤	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善率* (%)	検 定	
								Fisher	U
アダラート CR錠	23	3	0	1	0	27	96.3	N. S.	p=0.0031
バイミカード錠	12	9	2	3	0	26	80.8		

\* 「改善」以上と判定された症例の割合

### 有用度

薬 剤	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	使用に耐えない	計	有用率* (%)	検 定	
								Fisher	U
アダラート CR錠	21	4	0	2	0	27	92.6	N. S.	p=0.0232
バイミカード錠	12	9	2	3	0	26	80.8		

\* 「有用」以上と判定された症例の割合

注) 本剤の狭心症、異型狭心症に対し承認されている用法・用量は、「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。」である。

### 3) 安全性試験

#### 長期投与試験

#### 本態性高血圧症

##### ① 10～40mg/日投与時<sup>15)</sup>

軽・中等症本態性高血圧症を対象に、本剤10～40mgを1年間長期投与した場合の単独療法（評価対象61例）あるいは併用療法（評価対象74例）における有用性を検討した。その結果、1年間の長期投与においても、良好な降圧効果を維持し、安全性にも問題はなく、本態性高血圧症の長期にわたる治療において有用な薬剤と考えられた。

##### ② 80mg/日（40mg 1日2回）投与時<sup>4, 16, 17)</sup>

本剤40mg 1日2回と1日1回を比較した二重盲検試験の症例の中から40mg 1日2回投与の継続に同意の得られた120例につき、さらに通算して52週目まで投与し、長期投与における有用性を検討した。有効性の解析対象となった119例（最大の解析対象集団）では、収縮期および拡張期血圧のベースライン（147.8/96.4mmHg）からの変化量の平均値は、16.8/12.0mmHgの低下を示した。52週までの最終来院時の降圧目標達成率は全体で38.7%（46/119例）であった（下表）。

脈拍数については、40mgの1日1回投与から1日2回投与に増量した2週間後に一過性の増加がみられたが、52週までの最終来院まで大きな変化は認められなかった。

安全性について、投与開始後52週までに21例（17.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は浮腫7例（5.8%）、貧血2例（1.7%）、Al-P上昇2例（1.7%）等であった<sup>4)</sup>。

#### 52週までの最終来院における降圧目標達成率

	降圧目標値	達成率
全体（最大の解析対象集団）		38.7%（46/119例）
合併症なし・高齢者（65歳以上）	SBP 140mmHg 未満かつ DBP 90mmHg 未満	58.3%（7/12例）
合併症なし・65歳未満	SBP 130mmHg 未満かつ DBP 85mmHg 未満	40.4%（36/89例）
合併症あり*	SBP 130mmHg 未満かつ DBP 80mmHg 未満	16.7%（3/18例）

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧

\*糖尿病または慢性腎臓病の合併，または心筋梗塞の既往

また、本剤40mgを1日1回とCa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72例に40mgを1日2回と他の降圧剤を52週目まで併用投与し、長期の併用療法における有用性を検証した。有効性の解析対象となった71例（最大の解析対象集団）における収縮期およ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。

脈拍数は、長期併用治療期開始後 2 週から 6 週にかけてやや増加したが、その後ベースラインとほぼ同程度となった。

安全性について、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>16)</sup>。

#### 狭心症・異型狭心症<sup>18)</sup>

狭心症 (労作・労作安静狭心症) 及び異型狭心症を対象 (有効性評価対象 35 例) に、本剤 20~60mg を 1 年間長期投与した場合の有効性について検討した。その結果、両疾患に対して 1 年間の長期投与においても有用な薬剤であると考えられた。

注) 本剤の狭心症、異型狭心症に対し承認されている用法・用量は、「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。」である。

#### 4) 患者・病態別試験

##### 腎性高血圧症<sup>19)</sup>

腎性高血圧症 (腎実質性高血圧症、腎障害を伴う高血圧症、腎血管性高血圧症) を対象 (評価対象 60 例) に、本剤の降圧効果、安全性、有用性について検討した。本剤 10mg 1 日 1 回を初期投与量とし、効果不十分で忍容性が良好な場合には 3~5 日毎 (入院) 又は 2 週毎 (外来) に 20mg、さらに 40mg を 1 日 1 回まで漸増し、3 週間 (入院) 又は 8~10 週間 (外来) 投与した。その結果、本剤はいずれの病態においても、腎機能に悪影響を及ぼさず、良好な降圧効果を示した。また安全性に関しても特に問題となるものはなかった。

##### 重症高血圧症<sup>20)</sup>

未治療時の拡張期血圧が 115mmHg 以上で、降圧薬 1 剤以上投与しても、なお 110mmHg 以上の重症高血圧症を対象 (評価対象 32 例) に、本剤の有用性を検討した。本剤 10mg 1 日 1 回を初期投与量とし、効果不十分で忍容性が良好な場合には 3~5 日毎 (入院) 又は 1~2 週毎 (外来) に 20mg、さらに 40mg まで漸増し、4 週間 (入院) 又は 8 週間 (外来) 投与した。その結果、本剤は 1 日 1 回の投与で十分な降圧効果を示し、安全性に関しても特に問題となるものはなかった。

##### 高齢者高血圧症<sup>21)</sup>

65 歳以上の高齢者本態性高血圧症を対象 (評価対象 7 例) に、本剤 20mg 1 日 1 回、6 日間連続投与し、血圧日内変動に及ぼす影響及び有用性を非高齢者 (60 歳未満) と検討した。その結果、夜間の過度降圧は認められず、心拍数の有意な上昇や、重篤な副作用は認められなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査（再審査申請資料概要より）

【安全性】

安全性評価対象例 5,043 例における副作用発現率は 10.39%（524 例，799 件）であり，承認申請時の 16.38%（115/702 例，200 件）に比し低下した。

主な副作用は，頭痛，めまい，頭重（感）等の中枢・末梢神経系障害が 3.69%（186 例）と最も多く，次いで顔面潮紅，顔のほてり，のぼせ（感）等の一般の全身障害 3.21%（162 例），動悸等の心拍数・心リズム障害 1.43%（72 例）等であった。

【有効性】

高血圧症

「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン 1989」の降圧度判定基準に準じて評価した降圧効果について，「下降」以上の症例率（判定不能例を除く）は，高血圧症 68.0%（2,881/4,238 例），腎実質性高血圧症 53.5%（23/43 例），腎血管性高血圧症 60.0%（3/5 例）であった。降圧効果及び自覚症状改善度から総合的にみた治療効果について，「改善」以上の症例率（判定不能例を除く）は，高血圧症 81.6%（3,380/4,141 例），腎実質性高血圧症 60.0%（24/40 例），腎血管性高血圧症 60.0%（3/5 例）であった。

狭心症・異型狭心症

自覚症状改善度及び心電図改善度からみた治療効果について，「改善」以上の症例率（判定不能例を除く）は，狭心症 68.2%（229/336 例），異型狭心症 68.3%（41/60 例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない



## 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化合物（ニソルジピン、ニトレンジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニルバジピン等）

ベンゾジアゼピン系化合物（ジルチアゼム塩酸塩）

フェニルアルキルアミン系化合物（ベラパミル塩酸塩）

### 2. 薬理作用

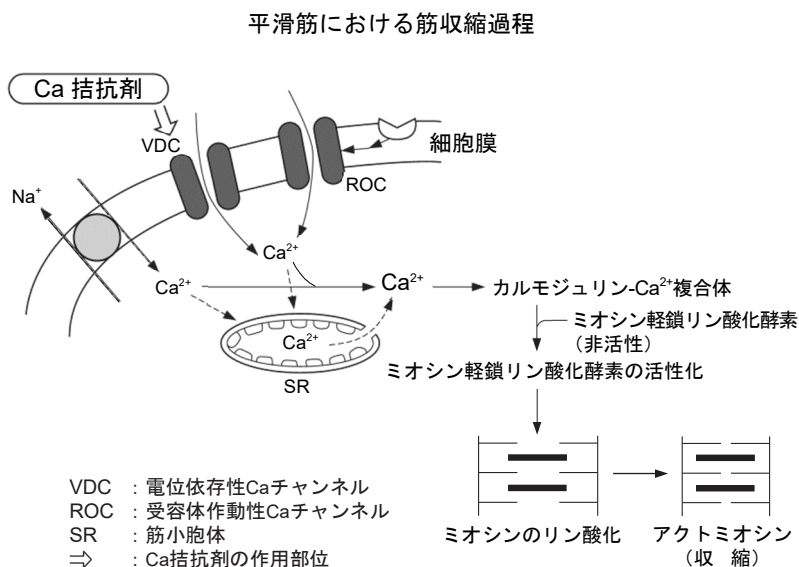
#### (1) 作用部位・作用機序

**作用部位** 血管平滑筋及び心筋の細胞膜

**作用機序** 本剤は膜電位依存性L型Ca<sup>2+</sup>チャンネルを介する細胞外Ca<sup>2+</sup>の血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を特異的に遮断し、筋原繊維ATPaseの活性化を阻害することにより筋の機械的収縮を抑制する<sup>22)</sup>。

これにより、全身細動脈及び冠動脈を拡張し、血管抵抗の減少と血流量の増加をもたらす。

[参考]



(遠藤政夫, 1987)

[参考] 薬理学的特徴

本剤のCa<sup>2+</sup>拮抗作用は、ベラパミル、ジルチアゼムに比べ強力で、かつ血管平滑筋に高い選択性を示す。

本作用により、全身細動脈及び冠動脈は拡張し、心機能を抑制することなく、抗高血圧作用、抗狭心症作用が得られる。

[参考]

①ブタ冠血管条片を用いたK<sup>+</sup>拘縮に対するニフェジピンの作用程度は、ベラパミル、ジルチアゼムの約100倍である<sup>23)</sup>。

②ニフェジピン1μgを麻醉犬に冠動脈内投与することにより、冠血管抵抗は50%以上減少し、これはパパペリンの100~1000倍の強さである<sup>24)</sup>。

③本剤の心筋収縮力抑制作用は血管拡張作用の1/7である<sup>25)</sup>。

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績

1) 血圧降下作用と心臓後負荷の軽減作用

①DOCA/NaCl (1.0%) 高血圧ラット (平均血圧 190mmHg) に  $3 \times 10^{-8} \sim 10^{-7}$ mol/kg 静脈内投与すると, 著明かつ持続的な降圧が認められた.  $3 \times 10^{-9} \sim 10^{-8}$ mol/kg 投与では正常血圧ラットの血圧に有意の影響を与えなかった<sup>26)</sup>.

②麻酔開胸犬に  $5 \mu$ g/kg 静脈内投与すると, 投与3分後には平均血圧が著明低下し, 左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と総末梢血管抵抗の低下がみられる. 左室外部仕事及び心拍数は不変であり, 容量血管には有意の影響を認めなかった<sup>27)</sup>.

2) 冠血管拡張作用・冠動脈攣縮寛解作用

①麻酔開胸犬に静注した場合, 冠血管を2倍に拡張する用量はほぼ  $3 \mu$ g/kg であり, 冠血流量増加効果はジピリダモール, ベラパミルの約100倍, ニトログリセリンの約50倍の強さを示す<sup>28)</sup>.

②麻酔したサル又はヒヒの左前下行枝にアセチルコリンを持続注入して誘発した冠血管の持続性収縮に対し, ニフェジピン  $0.3 \sim 3 \mu$ g の冠動脈内投与は収縮を寛解し, 冠血流量を増加した<sup>29)</sup>.

3) 側副血行路の発達促進効果

イヌに 60mg/日を4カ月間経口投与した場合, 非投与の対照群に比し冠動脈吻合部の口径の拡大及びその数の著明な増加が認められた<sup>30)</sup>.

4) 心筋エネルギー代謝の改善効果

家兎に 2mg/kg, 1日2回4~5日間予め皮下投与した後の摘出心では, 左冠動脈結紮による90分間の虚血及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化的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>.

[参考] その他の作用

①抗動脈硬化作用

高血圧自然発症ラット (生後4週齢) に  $50 \sim 150$ mg/kg/日を5カ月間経口投与すると, 投薬期間中, 加齢に伴う血圧上昇は抑制されるとともに, 大動脈及び腸間膜動脈壁のCa異常蓄積 (Mönckeberg型動脈硬化症) は完全に抑制された<sup>32)</sup>.

②脳血流量増加作用

麻酔犬 (7~10kg 体重) に 0.2mg を静脈内投与すると脳血流量は約40%増加し, その効果は90分以上持続した<sup>33)</sup>.

③抗血小板作用

麻酔犬の両側大腿動脈に人工血管を移植した後, 3時間血液を灌流させたときの人工血管内血小板沈着及び血栓形成は, ニフェジピン  $4 \mu$ g/kg/min を移植前から血液灌流終了時まで静脈内投与することにより有意に抑制された<sup>34)</sup>.

(3) 作用発現時間・持続時間

降圧作用及び抗狭心症作用の目安（「VII. 1. 血中濃度の推移 1）」を参照）  
アダラート CR 錠 20mg, 40mg

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
—	—	24 時間 <sup>35)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

#### 最小有効血中濃度

高血圧症：12ng/mL（平均血圧を 13mmHg 下降させる血漿中濃度）<sup>36)</sup>。

[参考]

狭心症：心筋梗塞既往歴のある狭心症患者でアダラート（カプセル）投与後、発作が完全に抑制できなかった患者群の血漿中濃度の平均は約 30ng/mL（5～80ng/mL）、抑制できた群の血漿中濃度の平均は約 39ng/mL（5～100ng/mL）であり、両群に有意差は認められなかった<sup>37)</sup>。狭心症の場合、重症度や狭心症罹患の原因などにより有効血漿中濃度は様々で一概には決められない。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

本態性高血圧症患者<sup>21)</sup>

$T_{max}$ ：5.3 ± 0.6（若年者／単回投与時）

4.5 ± 0.6（若年者／連続投与時）

7.0 ± 1.4（高齢者／単回投与時）

3.3 ± 0.4（高齢者／連続投与時）

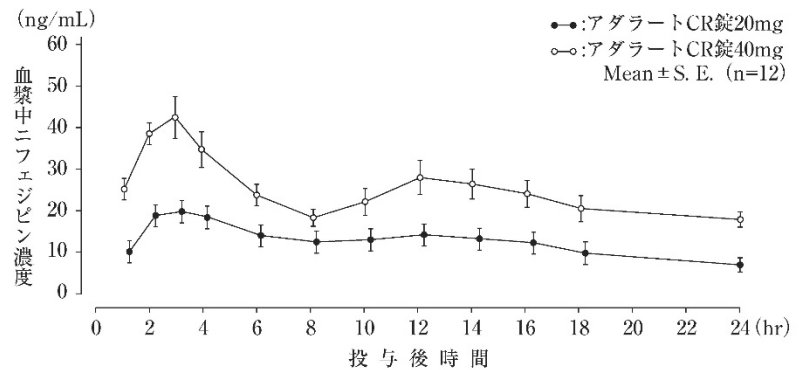
Mean ± S. E.

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 1) 健康成人

##### ① 単回投与<sup>5)</sup>

健康成人男子 12 例に本剤 20mg 及び 40mg をクロスオーバー法により経口投与した。血漿中濃度は二峰性を示し、投与約 3 時間後及び約 12 時間後にピークを示した。最高血漿中濃度は 20mg 錠投与で 25.7 ± 2.8ng/mL, 40mg (20mg 2 錠) 投与で 48.2 ± 4.3ng/mL を示し、平均滞留時間 (MRT) は約 16 時間であった。



アダラート CR 錠 20mg, 40mg の pharmacokinetic parameter

薬 剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	MRT (hr)
アダラート CR 錠 20mg	25.7 ±2.8	373.5 ±43.5	16.0 ±1.4
アダラート CR 錠 40mg	48.2 ±4.3	774.4 ±81.0	16.8 ±0.9

MRT : 平均滞留時間

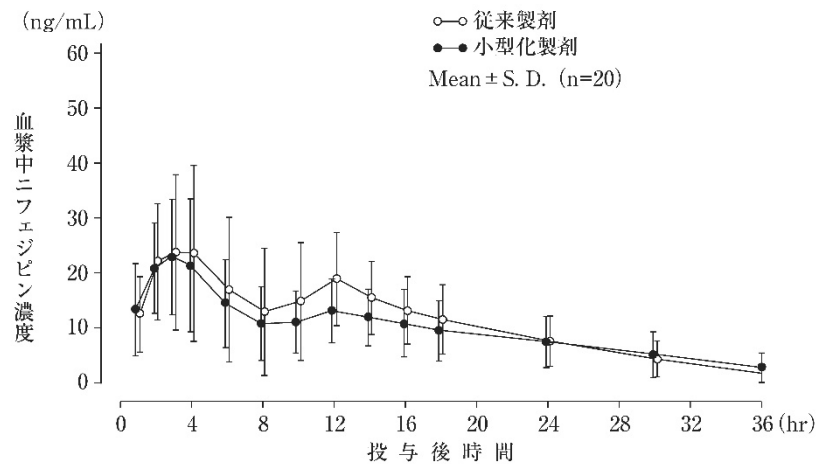
Mean ± S. E. (n=12)

[参考]

剤型小型化のため、2005年8月に20mg錠が、2009年4月に40mg錠が医薬品製造販売承認事項一部変更承認を受け、変更時に実施した生物学的同等性試験の結果は次のとおりである。

・20mg錠<sup>38)</sup>

健康成人男子20例を対象に、クロスオーバー法にて空腹時単回経口投与し、薬物動態を比較した結果、小型化製剤は従来製剤と生物学的に同等と判断された。



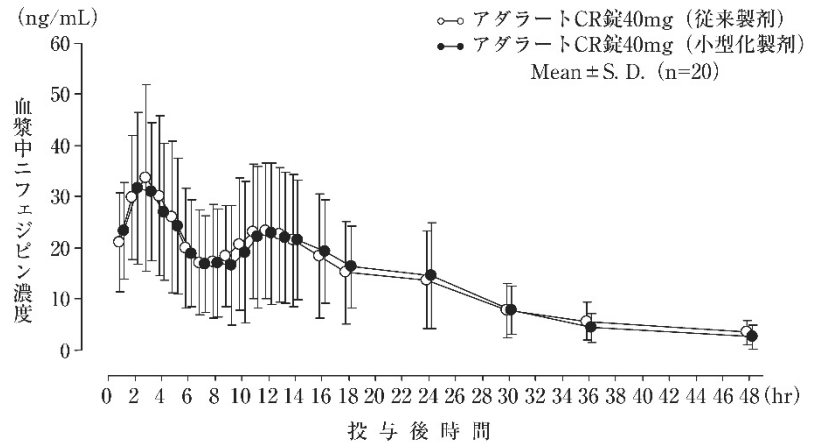
従来製剤及び小型化製剤の pharmacokinetic parameter

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t<sub>n</sub></sub> (ng・hr/mL)	MRT (hr)
従来製剤	30.5 ± 15.7 (27.3/1.6)	407.9 ± 181.0 (375.1/1.5)	15.6 ± 2.9 (15.4/1.2)
小型化製剤	28.1 ± 10.7 (26.1/1.5)	376.9 ± 135.0 (354.2/1.4)	16.7 ± 3.8 (16.2/1.3)

算術平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値/標準偏差)

・40mg錠<sup>39)</sup>

健康成人男子20例を対象に、クロスオーバー法にて空腹時単回経口投与し、薬物動態を比較した結果、小型化製剤は従来製剤と生物学的に同等と判断された。



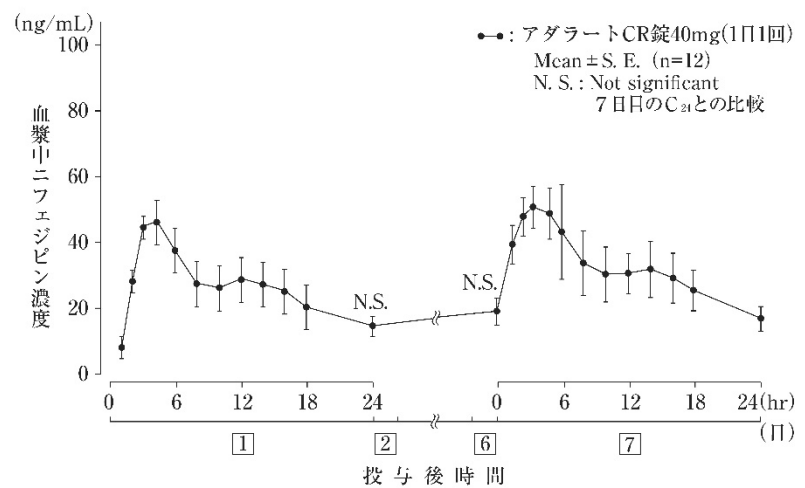
従来製剤及び小型化製剤の pharmacokinetic parameter

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-tn</sub> (ng · hr/mL)	MRT (hr)
従来製剤	39.6 ± 17.5 (35.8/1.6)	614.4 ± 300.8 (547.7/1.6)	20.4 ± 9.3 (19.0/1.4)
小型化製剤	39.6 ± 15.2 (36.5/1.5)	602.4 ± 267.5 (549.1/1.6)	22.3 ± 14.9 (19.4/1.6)

算術平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値 / 標準偏差)

② 反復投与<sup>6)</sup>

健康成人男子 12 例に本剤 40mg を 1 日 1 回 7 日間朝食後連続経口投与した。投与 2 日目より、血漿中濃度は定常状態に達し、投与 7 日目における Cmax 及び Cmin は初回投与時の結果に基づく重ね合わせ法によるシミュレーションの予測濃度域にあり、本剤の蓄積性は認められなかった。また Cmax は低くかつ Cmin が高く維持されており、本剤の血中濃度の日内変動は小さいことが認められた。



連続投与時の pharmacokinetic parameter

Day	用法・用量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)	Dosage form index	C <sub>24</sub> (ng/mL)
1	アダラート CR 錠 20mg 2 錠 40mg (1日1回)	53.9 ±8.7	—	—	14.1 ±2.4
7	アダラート CR 錠 20mg 2 錠 40mg (1日1回)	68.5 ±12.6	14.0 ±3.5	7.2 ±2.4	17.1 ±3.8

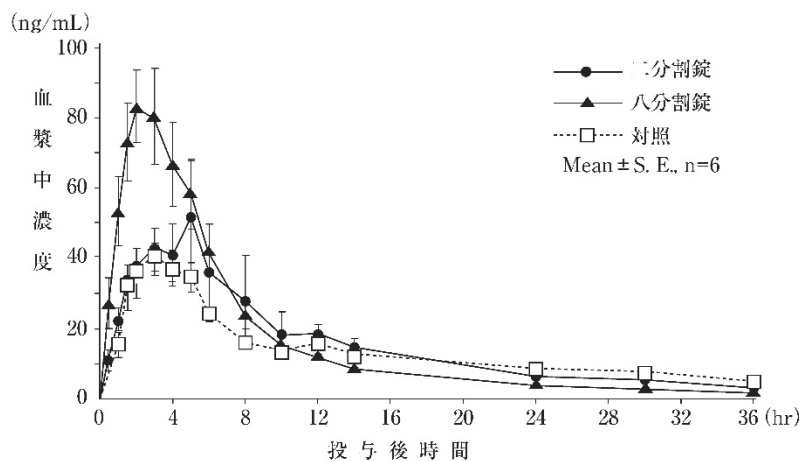
Dosage form index : C<sub>max</sub>/C<sub>min</sub>

Mean±S. E., n=12

\*T<sub>1/2</sub>: 8.1±1.1hr (社内資料)

[参考] かみくだいて服用した場合の血漿中濃度<sup>40)</sup>

健康成人男子 6 例を対象に、服用時に誤ってかみ砕いてしまった場合を想定して、本剤 40mg を二分割した錠剤、八分割した錠剤、分割しない錠剤（対照）の 3 種の錠剤を用い、3 期クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠ずつ空腹時単回経口投与しその薬物動態を比較すると、八分割錠では平均血漿中ニフェジピン濃度推移は対照ならびに二分割錠と比較して明らかに高いピークを示し C<sub>max</sub> の有意な増加が認められた。



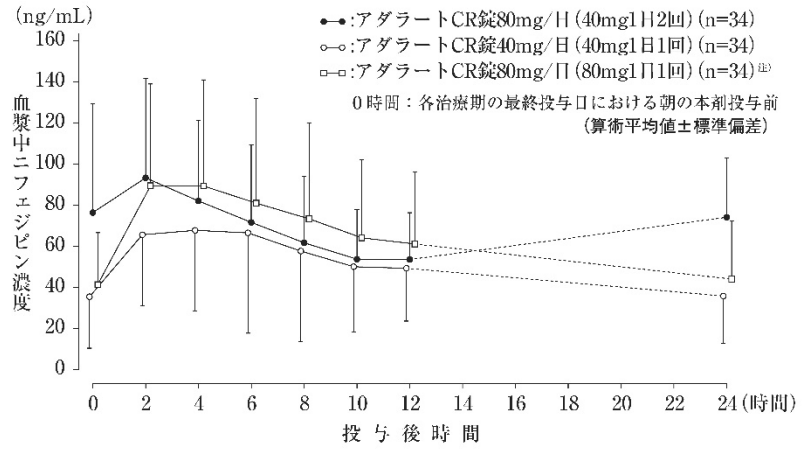
pharmacokinetic parameter

薬 剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng · hr/mL)
二分割錠 二分割錠/対照比 (95%信頼区間)	55.8 ± 15.3 1.09 (0.65 ≤ δ ≤ 1.83)	596.3 ± 88.5 0.98 (0.71 ≤ δ ≤ 1.36)
八分割錠 八分割錠/対照比 (95%信頼区間)	86.9 ± 11.8 1.83 (1.09 ≤ δ ≤ 3.08)	611.3 ± 83.6 1.02 (0.74 ≤ δ ≤ 1.40)
対照	46.0 ± 4.0	607.2 ± 82.5

2) 本態性高血圧症患者 (40mg 1日2回投与)<sup>41)</sup>

本剤 1日 80mg 投与の用法用量設定のために実施された第Ⅱ相試験において、本態性高血圧症患者に本剤 40mg 1日1回、40mg 1日2回、80mg 1日1回の 3つの用法用量にて 2週間経口投与し、経時的に血漿中ニフェジピン濃度を測定した。本剤 40mg 1日2回投与は、高い血漿中ニフェジピン濃度推移を示し、40mg 1日1回、80mg 1日1回投与に比べて約 2倍高いトラフ値（投与 24 時間後）が認められた。

アダラート CR 錠 40mg 1 日 2 回, 40mg 1 日 1 回, 80mg 1 日 1 回<sup>注)</sup> 投与時の  
血漿中ニフェジピン濃度の推移 (2 週間投与後の定常状態)



定常状態の各時点における血漿中ニフェジピン濃度 (n=34)

用法・用量	0 時間 (朝の本剤投与前)	投与 2 時間後	投与 24 時間後 (トラフ時)
80mg/日 (40mg 1 日 2 回)	76.5±53.0 (63.6/66.5)	93.4±48.4 (81.4/59.0)	74.2±28.8 (68.1/46.4)
40mg/日 (40mg 1 日 1 回)	35.5±25.1 (25.6/120)	65.7±34.5 (57.3/58.2)	35.9±23.0 (26.7/112)
80mg/日 (80mg 1 日 1 回) <sup>注)</sup>	41.5±25.3 (33.5/82.4)	89.6±49.5 (75.8/68.2)	44.1±28.5 (33.6/102)

(ng/mL) 算術平均値±標準偏差  
(幾何平均値/幾何変動係数 (%))

注) 本剤 80mg 1 日 1 回投与は、用法用量設定のための第Ⅱ相試験における用法用量であり、本剤の高血圧症に対する承認用法用量は、「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」である。

3) 高齢者<sup>21)</sup>

高齢の本態性高血圧症患者 6 例に本剤 20mg を 1 日 1 回 6 日間連続投与し、各種 pharmacokinetic parameter を単回投与時と比較したところ、いずれのパラメータにも有意な変化は認められなかった。また投与 24 時間後の血漿中ニフェジピン濃度 (トラフレベル) は連続投与により有意な上昇は見られず、本剤の蓄積性は認められなかった。

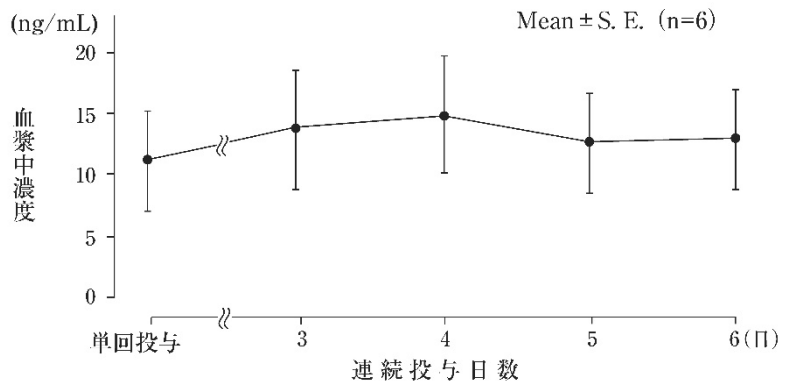
pharmacokinetic parameter

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> * (hr)
単回投与時	40.7±9.1	7.0±1.4	487.9±134.5	11.7±2.0 (n=4)
6 日目	40.8±10.8	3.3±0.4	574.1±175.9	

\*T<sub>1/2</sub>: 単回投与及び連続投与 6 日目の消失相から算出した。 Mean±S. E. (n=6)



血漿中ニフェジピン濃度（トラフレベル）の推移



4) 腎機能障害患者<sup>42)</sup>

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、腎機能障害のない本態性高血圧症患者と比較して C<sub>max</sub> 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。

但し、腎機能障害を伴う本態性高血圧症患者（5 例）及び腎性高血圧症患者（5 例）の本剤 40mg 投与による各種 pharmacokinetic parameter を初回投与時と 1 日 1 回 7 日間連続投与時で比較したところ、いずれのパラメータにも有意な変化は認められなかった。

腎障害を伴う患者における pharmacokinetic parameter

群	n	投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng · hr/mL)	T <sub>1/2</sub> * (hr)
本態性 高血圧症	5	初回投与時	107.5 ± 30.4	6.8 ± 2.3	1250.8 ± 434.5	8.7 ± 2.5
		7日目	136.8 ± 49.6	5.6 ± 1.7	1562.1 ± 688.7	
腎性 高血圧症	5	初回投与時	128.2 ± 26.9	5.6 ± 1.7	1229.8 ± 400.9	7.8 ± 2.9
		7日目	120.1 ± 35.7	4.4 ± 1.7	1359.7 ± 524.2	
全例	10	初回投与時	117.9 ± 29.2	6.2 ± 2.0	1240.3 ± 394.3	8.2 ± 2.6
		7日目	128.5 ± 41.7	5.0 ± 1.7	1460.9 ± 586.8	

\*T<sub>1/2</sub>: 投与 1 日目及び 7 日目の消失相から算出した。

Mean ± S. D.

5) 肝機能障害患者 [参考: 外国人]

軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) 患者 8 例及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) 患者 8 例を対象に、ニフェジピン GITS 錠 (GastroIntestinal Therapeutic System<sup>注)</sup>, 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) を単回投与したところ、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<sub>max</sub> はそれぞれ 64%, 171% 上昇した。

注) 浸透誘因剤を半透膜で包んだものを内部に収めた錠剤で、浸透圧を利用してニフェジピンを放出する。

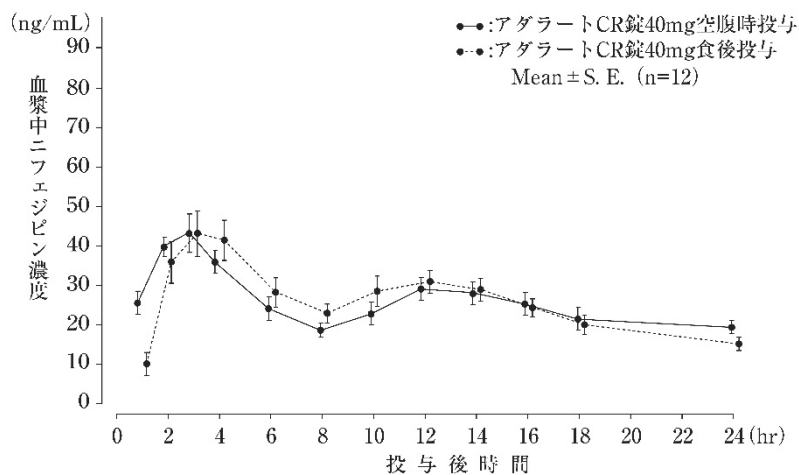
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響<sup>5)</sup>

健康成人男子 12 例に本剤 40mg を空腹時及び食後 30 分に単回経口投与したところ、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、MRT（平均滞留時間）等いずれのパラメータにも有意な差は認められず摂食による影響はほとんど認められなかった。



pharmacokinetic parameter

薬 剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)	MRT (hr)
アダラート CR 錠 40mg (空腹時)	48.2 ± 4.3	774.4 ± 81.0	16.8 ± 0.9
アダラート CR 錠 40mg (食後)	50.9 ± 4.5	724.2 ± 65.1	15.0 ± 0.6

MRT : 平均滞留時間

Mean ± S. E. (n=12)

(6) 母集団（ポピュレーション）  
解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論のパラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

92～98%<sup>43,44)</sup>

### 3. 吸 収

吸収部位 消化管（主として小腸～結腸）

吸収率 該当資料なし

〔参考〕ラット

ラットに<sup>14</sup>C-ニフェジピンを経口投与したところ、消化管から90%以上吸収された<sup>45)</sup>。

### 4. 分 布

#### (1) 血液－脳関門通過性

〔参考〕ラット

ラットに<sup>14</sup>C-ニフェジピン 1mg/kg を経口投与したところ、最大で0.20 μg/g 以下であった<sup>45)</sup>。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

〔参考〕ラット

ラットに<sup>14</sup>C-ニフェジピン 30, 200, 250mg/kg を経口投与したところ、放射活性は少量が胎盤関門を通過した<sup>46)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

〔参考〕外国人

出産後、ニフェジピンにて高血圧及び狭心症治療中の女性の母乳からニフェジピンが検出され、母乳中への移行が認められている<sup>47,48)</sup>。

〔参考〕ラット

ラットに<sup>14</sup>C-ニフェジピン 3mg/kg を静注したところ、24時間以内に採取した乳汁中の放射活性は血中値の1/2～1/4であった<sup>49)</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

〔参考〕ラット

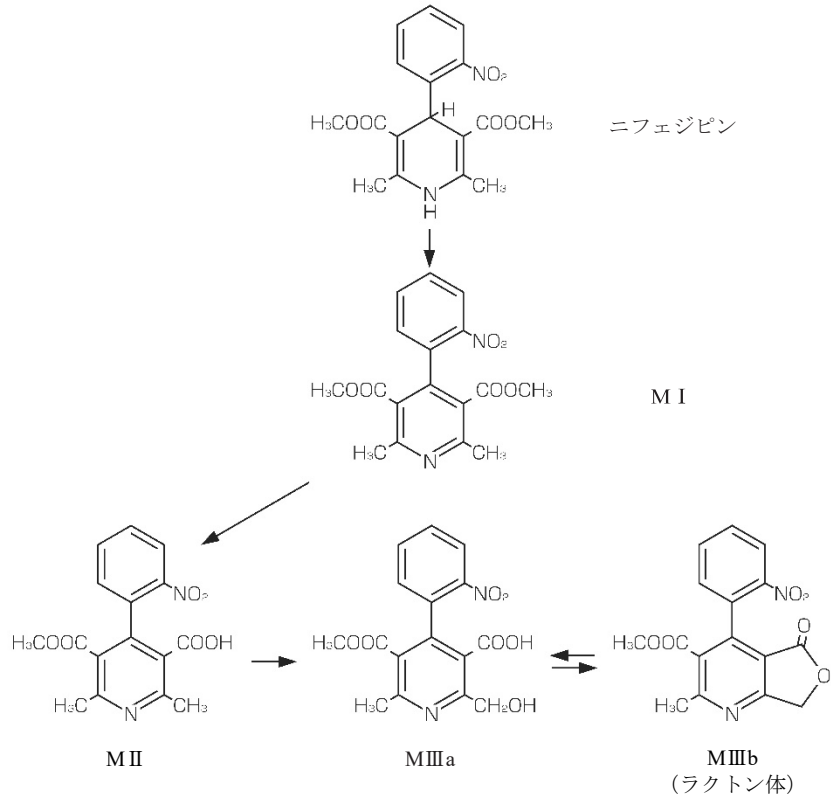
<sup>14</sup>C-ニフェジピンを用いて、ラットについて組織別測定を行った実験（1mg/kg 静注又は経口投与後2分～16日）では、全期間を通じて極度に高濃度を示す組織はなかった。比較的高濃度を示す組織は血清・肝・腎・肺であり、比較的低濃度の組織は脳・骨格筋・辜丸であった。また全組織とも濃度の時間的経過はよく一致していた<sup>45)</sup>。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

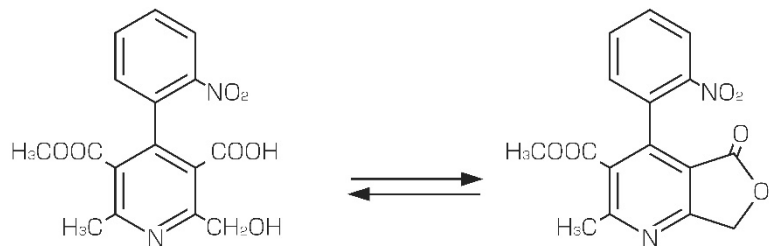
[参考] 外国人

肝臓でほとんど完全に代謝され、未変化物質は痕跡程度が腎臓から排泄される<sup>50, 51)</sup>.



[参考] ラット, イヌ

ラット, イヌに<sup>14</sup>C-ニフェジピンを経口投与したところ, 尿中代謝物として以下の2種が認められた. 未変化体は大量投与した場合にのみ尿中に認められたが, 投与量の0.2%以下にすぎなかった<sup>45)</sup>.



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝される<sup>52)</sup>.

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

[参考] 外国人

ニフェジピンは肝での初回通過効果により, 30~40%が代謝される<sup>50)</sup>.

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

薬理的にはほとんど不活性である<sup>50, 53)</sup>.

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

健康成人にアダラート CR錠 20mg 及び 40mg (20mg × 2) を経口投与した場合、投与量の約 60%が尿中に排泄され、その大部分は投与後 36 時間までに排泄された。また、尿中の主要代謝産物は M-II、M-IIIが大部分であり、未変化体及び M-I はほとんど排泄されなかった<sup>5, 6)</sup>。

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

### 単回経口投与時の尿中排泄率

用法・用量	M-II (%)	M-III (%)	総排泄率 (%)
アダラート CR錠 20mg 1錠 空腹時投与	54.2 ± 3.4	7.6 ± 0.4	61.7 ± 3.4
アダラート CR錠 20mg 2錠 (40mg) 空腹時投与	53.5 ± 3.3	6.8 ± 0.2	60.3 ± 3.4
アダラート CR錠 20mg 2錠 (40mg) 食後投与	50.8 ± 2.7	6.4 ± 0.3	57.2 ± 2.8

### 連続経口投与時の尿中排泄量

投与日	用法・用量	M-II (mg)	M-III (mg)	総排泄量 (mg)
1日目 (投与24時間後)	アダラート CR錠 20mg 2錠 (40mg) 1日1回投与	17.70 ± 0.97	2.19 ± 0.14	19.89 ± 1.09
7日目 (投与72時間後)	アダラート CR錠 20mg 2錠 (40mg) 1日1回投与	25.52 ± 1.16	5.25 ± 0.28	30.77 ± 1.32

Mean ± S. E. (n=12)

[参考] ラット

<sup>14</sup>C-ニフェジピンをラットに静脈内 (0.03~3mg/kg) あるいは経口 (0.3~3mg/kg) 投与したところ、48 時間以内に投与放射活性量の 50~70%が尿中に、30~40%が糞便中に排泄された。また、1mg/kg 及び 3mg/kg を静脈内あるいは経口投与したところ、投与放射活性量の 44~55%が胆汁中に排泄され、約 2 時間半後には胆汁中への排泄は完了した (腸肝循環)<sup>45)</sup>。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

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

## 8. 透析等による除去率

1) 腹膜透析

[参考] 外国人

1%未満<sup>54)</sup>

2) 血液透析

[参考] 外国人

約 2%<sup>55)</sup>

### 3) 直接血液灌流

該当資料なし

[参考]

ニフェジピンは血漿蛋白結合率が高く（92～98%）、結合している状態では分子量が大きいため透析膜を通過しないが、遊離のニフェジピンは分子量が小さいために透析膜を通過して除去されニフェジピン血漿中濃度は低下することが考えられる。しかし、透析治療を行う程の重症腎機能障害患者では、排泄機能がかなり低下しているため、生体内に種々の老廃物が滞留し、このような老廃物がニフェジピンの蛋白結合を阻害し、非透析時には遊離のニフェジピン濃度が上昇していることが考えられる。

## 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

該当する記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

#### 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) 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。〕

### 3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 大動脈弁狭窄<sup>56)</sup>、僧帽弁狭窄のある患者、肺高血圧のある患者<sup>57~59)</sup>〔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。〕
- 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。〕
- 3) 血液透析療法中の循環血液量減少を伴う高血圧患者<sup>60,61)</sup>〔過度に血圧が低下するおそれがある。〕
- 4) 重篤な腎機能障害のある患者<sup>62,63)</sup>〔急速な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。〕（「薬物動態」の項、参照）
- 5) 重篤な肝機能障害のある患者<sup>64,65)</sup>〔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。〕
- 6) 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。〕
- 7) 高齢者（「高齢者への投与」の項、Ⅷ.9.参照）

### 6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

- 1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、**本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。**また患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- 2) まれに**過度の血圧低下**を起こし、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。
- 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

(2) 併用注意とその理由

**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。

該当しない

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 <sup>66)</sup> ， メチルドパ水和物 <sup>66)</sup> ， ブラゾシン塩酸塩 <sup>67)</sup> 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 <sup>68)</sup> 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 <sup>69)</sup>	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 <sup>70)</sup>	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。
ジルチアゼム <sup>71, 72)</sup>	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。	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。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアゾール系 抗真菌剤 イトラコナゾール <sup>73)</sup> 、 フルコナゾール <sup>74)</sup> 等	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。	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。
リファンピシン <sup>75,76)</sup> フェニトイン <sup>77)</sup> カルバマゼピン <sup>78)</sup>	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。
タクロリムス <sup>79)</sup>	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。	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。
シクロスポリン <sup>80)</sup>	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。	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。
HIV プロテアーゼ阻 害剤 <sup>81)</sup> サキナビル、 リトナビル等	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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キヌプリスチン・ダルホプリスチン <sup>82,83)</sup>	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。	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。
硫酸マグネシウム水和物（注射剤） <sup>84,85)</sup>	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。 〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項、VIII. 10. 参照]	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 <sup>86)</sup>	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。

#### 食物、嗜好品等による影響

グレープフルーツジュースの同時服用で、ニフェジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。（「相互作用」の項VIII. 7. (2) 参照）

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 副作用<sup>注1)</sup>

承認時及び使用成績調査での調査症例 5,745 例中 639 例 (11.1%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められ、主な副作用は頭痛・頭重感 159 例 (2.8%), 顔面潮紅・顔のほてり 130 例 (2.3%), 動悸 75 例 (1.3%) であった。(再審査終了時)

40mg 1日1回で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象に 40mg を1日1回又は1日2回投与した二重盲検比較試験において、40mg 1日2回投与群では 177 例中 16 例 (9.0%) に、40mg 1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。40mg 1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。二重盲検比較試験対象症例のうち、継続して 40mg 1日2回投与の長期投与試験の対象となった 120 例では、投与開始後 52 週までに 21 例 (17.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は浮腫 7 例 (5.8%), 貧血 2 例 (1.7%), Al-P 上昇 2 例 (1.7%) 等であった。また、40mg 1日1回とカルシウム拮抗剤以外の降圧剤の併用投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象に 40mg 1日2回を他の降圧剤と併用投与した長期併用投与試験において、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。(用法・用量の一部変更承認時)

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用 (0.1%未満)

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, 血小板減少
- 3) 肝機能障害, 黄疸: AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -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。
- 4) 意識障害: 他のニフェジピン製剤で、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ので、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。

### (3) その他の副作用

#### 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。太字の副作用については投与を中止すること。

	0.1～5%未満	0.1%未満
肝 臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ-GTP 上昇, AI-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, のぼせ, 潮紅, 動悸, 血圧低下, 起立性低血圧, 浮腫 (下 肢, 顔面等)	胸部痛 頻脈, 頻尿, 発汗, 悪寒
精神神経系	頭痛, めまい, 倦怠感	眠気, 不眠, 脱力感, 筋 痙攣, 四肢しびれ感, 異 常感覚, 振戦
消 化 器	悪心・嘔吐, 便秘	上腹部痛 下痢, 腹部不快感, 口渇, 胸やけ, 食欲不振, 鼓腸
過 敏 症	発疹, 癢痒	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		血小板減少, 貧血, 白血 球減少
呼 吸 器		呼吸困難, 咳嗽, 鼻出血, 鼻閉
そ の 他		女性化乳房, 視力異常 (霧視等), 眼痛, 筋肉 痛, 関節痛, 関節腫脹, 勃起不全

注 1) 発現頻度は、ニフェジピン製剤の承認時までの臨床試験 (ただし、本剤の用法・用量の一部変更承認時の臨床試験を除く) 及び使用成績調査の成績等に基づく。

(4) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一覧

項 目	時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の 累計	合 計
調査施設数		173	930	1080
調査症例数		702	5043	5745
副作用等の発現症例数		115	524	639
副作用等の発現件数		200	799	999
副作用等の発現症例率		16.38%	10.39%	11.12%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の 累計	合 計
皮膚・皮膚付属器障害	6 (0.85)	14 (0.28)	20 (0.35)
痒痒	5 (0.71)	—	5 (0.09)
発疹	3 (0.43)	—	3 (0.05)
紅斑	—	1 (0.02)	1 (0.02)
湿疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
水疱性発疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
痒痒（症）	—	2 (0.04)	2 (0.03)
かゆみ	—	2 (0.04)	2 (0.03)
顔面痒痒症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
痒痒感	—	2 (0.04)	2 (0.03)
発汗	—	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面皮疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
中毒疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
薬疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
アレルギー性皮膚炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
筋・骨格系障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
頸部異和感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	33 (4.70)	186 (3.69)	219 (3.81)
肩こり	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
眩暈	—	2 (0.04)	2 (0.03)
もうろう状態	—	3 (0.06)	3 (0.05)
冷感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
手指冷感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
神経痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
手指振戦	1 (0.14)	—	1 (0.02)
ふるえ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	25 (3.56)	97 (1.92)	122 (2.12)
頭重（感）	4 (0.57)	32 (0.63)	36 (0.63)
頭部圧迫感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
頭部不快感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
舌しびれ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
手指しびれ（感）	—	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面しびれ（感）	—	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	2 (0.28)	40 (0.79)	42 (0.73)
頭のふらつき	—	1 (0.02)	1 (0.02)
立ちくらみ	—	6 (0.12)	6 (0.10)
ふらつき（感）	4 (0.57)	17 (0.34)	21 (0.37)
ふらふら（感）	—	2 (0.04)	2 (0.03)
めまい感	—	2 (0.04)	2 (0.03)
ふわふわ感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
灼熱感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害	1 (0.14)	7 (0.14)	8 (0.14)
眼窩疼痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
結膜充血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
眼の充血	—	2 (0.04)	2 (0.03)
視覚異常	—	1 (0.02)	1 (0.02)
視力低下	1 (0.14)	—	1 (0.02)
眼の乾燥	—	1 (0.02)	1 (0.02)
眼窩部不快感	—	1 (0.02)	1 (0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の 累計	合 計
視覚・前庭障害	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
耳鳴	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
精神障害	2 (0.28)	7 (0.14)	9 (0.16)
無気力	－	1 (0.02)	1 (0.02)
傾眠	－	1 (0.02)	1 (0.02)
眠気	－	5 (0.10)	5 (0.09)
不眠（症）	2 (0.28)	－	2 (0.03)
消化管障害	15 (2.14)	41 (0.81)	56 (0.97)
胃潰瘍	－	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔気	6 (0.85)	5 (0.10)	11 (0.19)
悪心	－	3 (0.06)	3 (0.05)
嘔吐	－	3 (0.06)	3 (0.05)
下痢	2 (0.28)	1 (0.02)	3 (0.05)
口内炎	1 (0.14)	－	1 (0.02)
口渇	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
胃不調	－	2 (0.04)	2 (0.03)
胃もたれ感	－	1 (0.02)	1 (0.02)
胸やけ	1 (0.14)	5 (0.10)	6 (0.10)
食欲不振	－	1 (0.02)	1 (0.02)
舌炎	－	1 (0.02)	1 (0.02)
胃不快感	－	5 (0.10)	5 (0.09)
上腹部痛	－	3 (0.06)	3 (0.05)
心窩部痛（心窩部の 疼痛）	－	2 (0.04)	2 (0.03)
胃重感	1 (0.14)	－	1 (0.02)
便秘	4 (0.57)	8 (0.16)	12 (0.21)
腹部膨満感	－	1 (0.02)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	22 (3.13)	51 (1.01)	73 (1.27)
肝機能異常	－	5 (0.10)	5 (0.09)
肝機能障害	－	8 (0.16)	8 (0.14)
肝機能障害の増悪	－	1 (0.02)	1 (0.02)
GOT上昇	11 (1.57)	12 (0.24)	23 (0.40)
GPT上昇	21 (2.99)	19 (0.38)	40 (0.70)
γ-GTP上昇	4 (0.57)	23 (0.46)	27 (0.47)
代謝・栄養障害	20 (2.85)	46 (0.91)	66 (1.15)
AIP上昇	5 (0.71)	17 (0.34)	22 (0.38)
LDH上昇	7 (1.00)	17 (0.34)	24 (0.42)
CPK上昇	4 (0.57)	－	4 (0.07)
血糖上昇	－	2 (0.04)	2 (0.03)
血糖値上昇	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
血清コレステロール 上昇	3 (0.43)	3 (0.06)	6 (0.10)
血清脂質増加	－	5 (0.10)	5 (0.09)
血中尿酸上昇	2 (0.28)	1 (0.02)	3 (0.05)
低カリウム血症	3 (0.43)	－	3 (0.05)
尿糖陽性	－	1 (0.02)	1 (0.02)
HDL上昇	－	1 (0.02)	1 (0.02)
高トリグリセライド 血症	－	1 (0.02)	1 (0.02)
トリグリセライド上昇	－	3 (0.06)	3 (0.05)
ビタミンK欠乏（症）	－	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘモグロビンA1c上昇	－	1 (0.02)	1 (0.02)
内分泌障害	－	1 (0.02)	1 (0.02)
女性型乳房	－	1 (0.02)	1 (0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の 累計	合 計
心・血管障害 (一般)	5 (0.71)	57 (1.13)	62 (1.08)
起立性低血圧	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血圧上昇	-	1 (0.02)	1 (0.02)
低血圧	-	4 (0.08)	4 (0.07)
血圧降下	-	6 (0.12)	6 (0.10)
血圧低下	-	24 (0.48)	24 (0.42)
浮腫	1 (0.14)	5 (0.10)	6 (0.10)
はれぼったい	-	2 (0.04)	2 (0.03)
下肢浮腫	2 (0.28)	8 (0.16)	10 (0.17)
四肢腫脹	-	1 (0.02)	1 (0.02)
手指腫脹感	1 (0.14)	-	1 (0.02)
心胸比増大	1 (0.14)	-	1 (0.02)
手掌浮腫	-	1 (0.02)	1 (0.02)
下腿浮腫	-	4 (0.08)	4 (0.07)
心筋・心内膜・心膜・ 弁膜障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
狭心症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	11 (1.57)	72 (1.43)	83 (1.44)
心悸亢進	-	1 (0.02)	1 (0.02)
動悸	11 (1.57)	63 (1.25)	74 (1.29)
心房細動	-	2 (0.04)	2 (0.03)
頻脈	-	4 (0.08)	4 (0.07)
脈拍数増加	-	4 (0.08)	4 (0.07)
血管 (心臓外) 障害	2 (0.28)	9 (0.18)	11 (0.19)
潮紅 (フラッシング)	-	4 (0.08)	4 (0.07)
下腿発赤	-	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面発赤	2 (0.28)	1 (0.02)	3 (0.05)
発赤	-	2 (0.04)	2 (0.03)
脳梗塞	-	1 (0.02)	1 (0.02)
四肢冷感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
咳	-	1 (0.02)	1 (0.02)
咽頭痛	1 (0.14)	-	1 (0.02)
鼻閉	-	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	1 (0.14)	15 (0.30)	16 (0.28)
赤血球増加症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
貧血	-	9 (0.18)	9 (0.16)
赤血球減少	-	4 (0.08)	4 (0.07)
ヘマトクリット値減少	1 (0.14)	3 (0.06)	4 (0.07)
ヘモグロビン減少	1 (0.14)	-	1 (0.02)
ヘマトクリット値増加	-	1 (0.02)	1 (0.02)
白血球・網内系障害	3 (0.43)	7 (0.14)	10 (0.17)
白血球減少 (症)	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
白血球増多 (症)	2 (0.28)	5 (0.10)	7 (0.12)
血小板・出血疑血障害	-	6 (0.12)	6 (0.10)
血小板増加	-	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板減少 (症)	-	4 (0.08)	4 (0.07)
出血傾向	-	1 (0.02)	1 (0.02)
泌尿器系障害	5 (0.71)	28 (0.57)	33 (0.57)
血中クレアチニン上昇	2 (0.28)	6 (0.12)	8 (0.14)
クレアチニンクリア ランス低下	1 (0.14)	-	1 (0.02)
腎機能異常	-	1 (0.02)	1 (0.02)
腎障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
腎機能障害の増悪	-	1 (0.02)	1 (0.02)
尿検査異常 (赤血球沈渣)	1 (0.14)	-	1 (0.02)
BUN 上昇	2 (0.28)	22 (0.44)	24 (0.42)
頻尿	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
男性生殖 (器) 障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
インポテンス	-	1 (0.02)	1 (0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
一般的全身障害	40 (5.70)	162 (3.21)	202 (3.52)
悪寒	-	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面腫脹	-	1 (0.02)	1 (0.02)
胸痛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部圧迫感	-	3 (0.06)	3 (0.05)
胸部不快感	-	2 (0.04)	2 (0.03)
ビリビリ感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
倦怠（感）	1 (0.14)	8 (0.16)	9 (0.16)
気分不良	1 (0.14)	6 (0.12)	7 (0.12)
身体不快感	-	2 (0.04)	2 (0.03)
全身倦怠（感）	-	7 (0.14)	7 (0.12)
ほてり	7 (1.00)	14 (0.28)	21 (0.37)
顔のほてり	-	37 (0.73)	37 (0.64)
顔面潮紅	30 (4.27)	63 (1.25)	93 (1.62)
顔面熱感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
全身熱感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
のぼせ（感）	1 (0.14)	16 (0.32)	17 (0.30)
下肢脱力感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
脱力（感）	-	3 (0.06)	3 (0.05)
熱感	3 (0.43)	8 (0.16)	11 (0.19)

【本態性高血圧症における 80mg/日（40mg 1日2回）投与時の副作用】

本剤 40mg 1日1回投与にて降圧効果不十分な本態性高血圧症患者に対する 40mg 1日2回投与の有用性を検証する目的で実施された臨床試験における副作用は次のとおりである。

副作用の種類	発現件数（％）			
	第Ⅱ相試験 <sup>4)</sup> (n=34)*	第Ⅲ相試験		
		二重盲検比較試験 <sup>11)</sup> (n=177)*	長期投与試験 <sup>4)</sup> (n=120)*	長期併用試験 <sup>16)</sup> (n=72)*
全事象	4 (11.8)	16 (9.0)	21 (17.5)	21 (29.2)
血液およびリンパ系障害			2 (1.7)	
貧血			2 (1.7)	
心臓障害		1 (0.6)	1 (0.8)	7 (9.7)
プリンツメタル狭心症		1 (0.6)		
動悸			1 (0.8)	
急性心筋梗塞				1 (1.4)
頻脈				5 (6.9)
心室性期外収縮				1 (1.4)
胃腸障害	1 (2.9)	3 (1.7)	4 (3.3)	6 (8.3)
腹部不快感			1 (0.8)	
便秘		2 (1.1)	1 (0.8)	2 (2.8)
胃不快感	1 (2.9)			
消化不良			1 (0.8)	
下痢				1 (1.4)
歯肉肥厚／増殖		1 (0.6)	1 (0.8)	3 (4.2)



副作用の種類	発現件数 (%)			
	第Ⅱ相試験 <sup>4)</sup> (n=34)*	第Ⅲ相試験		
		二重盲検 比較試験 <sup>11)</sup> (n=177)*	長期投与 試験 <sup>4)</sup> (n=120)*	長期併用 試験 <sup>16)</sup> (n=72)*
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.6)	7 (5.8)	3 (4.2)
倦怠感			1 (0.8)	
異常感				1 (1.4)
浮腫				1 (1.4)
末梢性浮腫		1 (0.6)	7 (5.8)	1 (1.4)
肝胆道系障害		1 (0.6)	1 (0.8)	
肝機能異常		1 (0.6)		
胆嚢ポリープ			1 (0.8)	
臨床検査	2 (5.9)	3 (1.7)	5 (4.2)	2 (2.8)
血中アルブミン減少	1 (2.9)			
ヘマトクリット減少	1 (2.9)			
ALT上昇		1 (0.6)		
血中ALP上昇		1 (0.6)	2 (1.7)	
血中ビリルビン上昇			1 (0.8)	
血中CPK上昇			1 (0.8)	
血中尿酸上昇			1 (0.8)	
γ-GTP上昇				1 (1.4)
尿中ブドウ糖陽性				1 (1.4)
血圧低下		1 (0.6)		
代謝および栄養障害	1 (2.9)	1 (0.6)		2 (2.8)
脂質代謝障害	1 (2.9)			
高尿酸血症		1 (0.6)		
糖尿病				2 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9)			
顔面腫脹	1 (2.9)			
筋骨格系および結合組織障害		2 (1.1)	1 (0.8)	
関節痛		1 (0.6)		
筋痙縮		1 (0.6)	1 (0.8)	
良性・悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1 (0.8)	
肝臓血管腫			1 (0.8)	
神経系障害		4 (2.3)	1 (0.8)	1 (1.4)
浮動性めまい				1 (1.4)
体位性めまい		1 (0.6)	1 (0.8)	
頭痛		3 (1.7)		
腎および尿路障害			2 (1.7)	
夜間頻尿			1 (0.8)	
腎機能障害			1 (0.8)	
生殖系および乳房障害		1 (0.6)	1 (0.8)	
前立腺炎		1 (0.6)	1 (0.8)	
血管障害		1 (0.6)		2 (2.8)
潮紅		1 (0.6)		1 (1.4)
起立性低血圧				1 (1.4)

\*安全性解析対象集団

同一の被験者において同一の事象が複数回発現した場合、1例として算出した。

(5) 基礎疾患，合併症，重症度  
及び手術の有無等背景別の  
副作用発現頻度

〔参考〕副作用発生原因及び処置療法

本剤は強い末梢血管拡張作用を有しており，顔面潮紅，頭痛・頭重，めまいなど循環器系にみられる副作用の多くはこの薬理作用の延長上にあるものと考えられる．したがって観察を十分に行い，減量又は投与を中止する．

使用成績調査（1998年4月10日～2002年4月9日）の4年間に集積された5,043例を患者背景により層別解析した結果は以下のとおりであった．（再審査申請資料概要より）

1) 性別

性別の解析において「女性」では「男性」よりも有意に副作用発現率が高かった（ $p < 0.001$ ）

性	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率（%）
男	2,482	204	8.2
女	2,561	320	12.5
計	5,043	524	10.4

2) 年齢

年齢別の解析において，各年齢層の間に有意な差はなかった．

年齢	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率（%）
15歳未満	1	0	0.0
15歳以上45歳未満	235	29	12.3
45歳以上65歳未満	2,229	238	10.7
65歳以上75歳未満	1,607	149	9.3
75歳以上	967	106	11.0

3) 使用理由

調査症例を本剤の適応疾患である「高血圧症」，「腎実質性高血圧症」，「腎血管性高血圧症」，「狭心症（労作狭心症，安静狭心症，労作・安静狭心症）および「異型狭心症」に分類し解析した結果，使用理由別による副作用発現率には有意な差はなかった．

使用理由		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率（%）
高血圧症	高血圧症	4,536	481	10.6
	腎実質性高血圧症	46	5	10.9
	腎血管性高血圧症	8	1	12.5
狭心症	狭心症*	376	31	8.2
	異型狭心症	68	4	5.9

\* 労作狭心症，安静狭心症，労作・安静狭心症

#### 4) 1日投与量

1日投与量別の副作用発現率には有意な差はなかった。

1日投与量	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率 (%)
10mg以上20mg 未満	254	26	10.2
20mg以上40mg 未満	3,473	358	10.3
40mg以上60mg 未満	1,246	134	10.8
60mg以上	21	2	9.5

#### 5) 合併症

合併症の有無別において、副作用発現率には有意な差はなかった。

合併症	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率 (%)
無	1,668	165	9.9
有	3,357	358	10.7
高血圧症	255	23	9.0
心疾患	651	77	11.8
糖尿病	848	60	7.1
高脂血症	1,326	149	11.2
腎疾患	245	25	10.2
肝疾患	459	50	10.9
その他	1,602	191	11.9

#### (6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法

#### 9. 高齢者への投与

#### VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目の

##### 2. 禁忌内容とその理由の 1)

##### 8. 副作用（3）その他の副作用

を参照

#### 高齢者への投与

高齢者では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）ので、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。

なお、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、投与された19例のうち4例に副作用が認められた。

#### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

#### 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.]

(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。[併用により、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.]

(3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている.]

#### 11. 小児等への投与

##### 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。

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

#### 13. 過量投与

##### 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。

#### 14. 適用上の注意

##### 適用上の注意

1) **服用時：**本剤は割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままに服用させること。[割ったり、かみくだ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.]

2) **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.]

**重要な基本的注意**

- 1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、**本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと**。また患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- 2) まれに**過度の血圧低下**を起し、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。
- 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。

15. その他の注意

特になし

16. その他

特になし

## Ⅷ. 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」参照)

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験<sup>24)</sup>

分類	試験項目	試験方法	動物	投与量	試験成績
中枢神経系	自発運動		マウス	63mg/kg (p. o.) までは	作用なし
	体位保持反射	Courvoisierの牽引試験	マウス	80mg/kg (p. o.)	"
	抗痙攣作用	電撃痙攣	マウス	80mg/kg (p. o.)	"
		Pentetrazol痙攣	マウス		抗痙攣作用 ED <sub>50</sub> =11mg/kg
	鎮静作用	Tedeschiらの実験法	マウス	25mg/kg までは	作用なし
	カタレプシー作用	ZelterとMoogの実験法	マウス	50mg/kg までは	作用なし
	脳波に対する作用	無麻酔	ウサギ	~100 μg/kg (i. v.)	作用なし
	鎮痛作用単シナプス反射に対する影響	熱照射試験 膝蓋腱反射 (麻酔下)	ラット	最高用量63mg/kg (p. o.)	作用なし
			ネコ	1~100 μg/kg (i. v.)	作用なし
	体温に対する影響	直腸体温	ラット	10mg/kg (p. o.) では作用がなく、 100mg/kg (p. o.) で数時間の間0.9~ 1.2℃だけ低下が見られた	
局所麻酔作用	角膜刺激	ウサギ	5%までの濃度では表面麻酔作用を示さない		
自律神経	摘出回腸に対する作用	Magnus法	モルモット	本剤はパパペリンの約100倍に相当する強い向筋性鎮痙作用を示す	
血液凝固線溶系	血小板凝集能に対する作用	ADP誘発	イヌ	1~3×10 <sup>-5</sup> g/mL以上の濃度において抑制する	
	血小板粘着性と血小板数		マウス	2日間、朝、夕各30mg/kgを経口的に投与したところ影響は見られなかった	
	血液凝固時間に対する作用		マウス	0.25mg/kg (i. v.) 2分後 70mg/kg (p. o.) 45分後	作用なし
その他	血糖値に対する作用		ラット(絶食)	1mg/kg (p. o.) 100mg/kg (p. o.)	10%上昇 30~50%上昇
			イヌ	1mg/kg (口腔内)	作用なし
	遊離脂肪酸に対する影響		イヌ	1mg/kg (口腔内)	作用なし

#### (4) 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

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	1,850	1,850	2,400	2,700
腹腔内	220	225	300	280

致死量を投与した場合、まず自発運動が抑制され、歩行失調、チアノーゼ、呼吸促進がおこり、ついには間代性痙攣、呼吸困難で死に至る。死亡動物の剖検では投与経路にかかわらず肝充血、低頻度の肺、脾充血もみられているが、経口投与の場合の生存動物では、何の異常も認められていない<sup>87)</sup>。

### (2) 反復投与毒性試験

1) ラットに4週間にわたって経口投与したところ、50mg/kg以下でなんら障害を示す変化はみられなかったが、200mg/kgでは肝組織変化が低頻度に認められ、軽度の肝障害が示唆された<sup>87)</sup>。

2) ラットに1日12.5, 50, 100, 200及び400mg/kgを24週間経口投与した実験では、50mg/kg以下では特に留意すべき毒性は認められていない。100mg/kg以上では尿量の増加が認められ、また、400mg/kgでは体重増加率の低下が認められている<sup>87)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験

ラット及びマウスの器官形成期における実験で、ラットでは1日25mg/kg以上、マウスでは50mg/kg以上の経口投与により胎仔の奇形・死亡及び発育遅延などの変化が認められている<sup>88)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

特になし

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<p>製剤：アダラートCR錠 10mg, 20mg, 40mg 劇薬, 処方せん医薬品<sup>注)</sup></p> <p>注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること.</p> <p>有効成分：ニフェジピン・劇薬</p>															
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年															
3. 貯法・保存条件	室温で気密容器に保存すること.															
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p>本剤は有核二層構造の徐放性フィルムコーティング錠であり、粉碎により作用持続性及び光に対する安定性が失われることが考えられるため、粉碎して使用しないこと.</p>															
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適応上の注意」参照 患者向医薬品ガイド：有り，くすりのしおり：有り															
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	特になし															
(3) 調剤時の留意点について	特になし															
5. 承認条件等	特になし															
6. 包装	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">錠剤（10mg）</td> <td style="width: 20%;">PTP包装</td> <td style="width: 60%;">100錠（10錠×10） 500錠（10錠×50）</td> </tr> <tr> <td>錠剤（20mg）</td> <td>PTP包装</td> <td>100錠（10錠×10） 500錠（10錠×50） 700錠（14錠×50）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>バラ包装</td> <td>500錠</td> </tr> <tr> <td>錠剤（40mg）</td> <td>PTP包装</td> <td>100錠（10錠×10） 500錠（10錠×50） 700錠（14錠×50）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>バラ包装</td> <td>500錠</td> </tr> </table>	錠剤（10mg）	PTP包装	100錠（10錠×10） 500錠（10錠×50）	錠剤（20mg）	PTP包装	100錠（10錠×10） 500錠（10錠×50） 700錠（14錠×50）		バラ包装	500錠	錠剤（40mg）	PTP包装	100錠（10錠×10） 500錠（10錠×50） 700錠（14錠×50）		バラ包装	500錠
錠剤（10mg）	PTP包装	100錠（10錠×10） 500錠（10錠×50）														
錠剤（20mg）	PTP包装	100錠（10錠×10） 500錠（10錠×50） 700錠（14錠×50）														
	バラ包装	500錠														
錠剤（40mg）	PTP包装	100錠（10錠×10） 500錠（10錠×50） 700錠（14錠×50）														
	バラ包装	500錠														
7. 容器の材質	<p>PTP包装</p> <p>シート：ポリプロピレン，アルミニウム</p> <p>ピロー：ポリプロピレン</p> <p>バラ包装</p> <p>ボトル：ポリエチレン</p> <p>キャップ：ポリプロピレン</p> <p>シュリンク：ポリエチレンテレフタレート</p>															



8. 同一成分・同効薬	セパミット細粒、セパミットRカプセル
9. 国際誕生年月日	1993年8月31日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	製造承認年月日 1998年4月10日 承認番号 アダラートCR錠10mg：21000AMZ00571 アダラートCR錠20mg：21000AMZ00572 アダラートCR錠40mg：21000AMZ00573
11. 薬価基準収載年月日	1998年6月12日
12. 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6月：高血圧症における用法・用量の追加 ● 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．
13. 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：2008年10月3日（薬食発第1003001号） 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。
14. 再審査期間	1998年4月10日～2002年4月9日（4年間）
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は厚生労働省告示第99号（平成14年3月18日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
アダラートCR錠 10mg	103215401	2171014G3022	610421320
アダラートCR錠 20mg	103216101	2171014G4029	610421321
アダラートCR錠 40mg	103217801	2171014G5025	610421322

17. 保険給付上の注意

特になし

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- |   |         |
|---|---------|
| 1) Bossert, F. : in proceedings of 2nd International Adalat <sup>®</sup> Symposium/ 1974, 20-24, 1975             | B066319 |
| 2) 工藤 章 他 : 基礎と臨床, 6 (2), 259-276, 1972   | B058925 |
| 3) 杉本 功 他 : 薬学雑誌, 101 (12), 1149-1163, 1981   | B058926 |
| 4) Paulson, D. : バイエル薬品社内資料, 2012 [二重盲検比較試験から継続の長期継続投与試験] (承認時評価資料)   | B084631 |
| 5) 中道 昇 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s241-s255, 1995   | B058778 |
| 6) 中道 昇 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s257-s269, 1995   | B058779 |
| 7) 石井當男 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1817-1828, 1997  | B058780 |
| 8) 加藤和三 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s449-s463, 1995   | B058789 |
| 9) 加藤和三 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s465-s477, 1995   | B058790 |
| 10) 石井當男 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1869-1902, 1997   | B058785 |
| 11) Paulson, D. : バイエル薬品社内資料, 2012 [40mg 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] (承認時評価資料)                             | B084630 |
| 12) Shimamoto, K. et al. : Hypertens. Res., 37 (1), 69-75, 2014   | B088980 |
| 13) 加藤和三 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1943-1973, 1997   | B058792 |
| 14) 加藤和三 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1975-2005, 1997   | B058793 |
| 15) 石井當男 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s335-s358, 1995  | B058784 |
| 16) Paulson, D. : バイエル薬品社内資料, 2012 [長期併用投与試験] (承認時評価資料)   | B084632 |
| 17) Shimamoto, K. et al. : Hypertens. Res., 38 (10), 695-700, 2015  | B099234 |
| 18) 加藤和三 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s479-s498, 1995  | B058791 |
| 19) 猿田享男 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1917-1941, 1997   | B058788 |
| 20) 柗山幸志郎 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1903-1915, 1997  | B058786 |
| 21) 桑島 巖 他 : Geriatr. Med., 32 (11), 1331-1343, 1994  | B058795 |
| 22) Fleckenstein, A. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 22 (I), 22-33, 1972                                     | B058965 |
| 23) Fleckenstein, A. et al. : Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 149-166, 1977                                    | B058972 |
| 24) Vater, W. et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res., 22 (I), 1-14, 1972  | B059028 |
| 25) Himori, N. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 24 (4), 427-435, 1976   | B058974 |
| 26) 藤本征五 : 医学のあゆみ, 107 (2), 92-95, 1978   | B058966 |
| 27) Hayase, S. et al. : Jpn. Circ. J., 35 (8), 903-914, 1971  | B058967 |
| 28) 橋本虎六 他 : 心臓, 3 (11), 1294-1304, 1971  | B058968 |
| 29) Taira, N. et al. : in proceedings of 5th International Adalat <sup>®</sup> Symposium/1982, 17-25, 1983        | B066324 |
| 30) Kanazawa, T. : in proceedings of 1st International Adalat <sup>®</sup> Symposium/1973, 53-62, 1975            | B066325 |
| 31) Nayler, W. G. et al. : Am. J. Cardiol., 46 (2), 242-248, 1980   | B058969 |
| 32) Fleckenstein, A. et al. : in proceedings of 5th International Adalat <sup>®</sup> Symposium/1982, 36-52, 1983 | B066326 |

- 33) 蓮尾道明 他：自律神経, **18** (4), 223-229, 1981 B058970
- 34) Pumphrey, C. W. et al. : Am. J. Cardiol., **51** (3), 591-595, 1983 B058971
- 35) 石井當男 他：薬理と治療, **25** (7), 1829-1838, 1997 B058781
- 36) 菊池健次郎：臨床薬理, **13** (4), 623-637, 1982 B058975
- 37) Stern, Z. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., **22** (4), 198-203, 1984 B058977
- 38) 樋口 駿：バイエル薬品社内資料, 2004 [生物学的同等性] B124400
- 39) 前田 彰：バイエル薬品社内資料, 2007 [生物学的同等性] B124401
- 40) 田中利明 他：臨床薬理, **28** (1), 221-222, 1997 B058798
- 41) 梶川麻里子 他：バイエル薬品社内資料, 2009 [40mg 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臨床薬理試験] (承認時評価資料) B084629
- 42) 島本和明 他：薬理と治療, **23** (Suppl. 2), s407-s422, 1995 B058787
- 43) Rosenkranz, H. et al. : Arzneim. -Forsch. /Drug Res., **24** (4), 455-466, 1974 B058980
- 44) Schlossmann, K. et al. : in proceedings of 2nd International Adalat® Symposium/1974, 33-39, 1975 B066328
- 45) Duhm, B. et al. : Arzneim. -Forsch. /Drug Res., **22** (I), 42-53, 1972 B058988
- 46) Patzschke, K. et al. : 未発表 B066330
- 47) Ehrenkranz, R. A. et al. : J. Pediatrics, **114** (3), 478-480, 1989 B058989
- 48) Penny, W. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **36**, 427-428, 1989 B058990
- 49) Duhm, B. et al. : 未発表 B066331
- 50) Rämisch, K.D. et al. : Hypertension, **5** (4, Suppl. II), 18-24, 1983 B058986
- 51) Rämisch, K.D. et al. : in proceedings of 6th International Adalat® Symposium/1985, 23-32, 1986 B066344
- 52) Guengerich, F. P. et al. : J. Med. Chem, **34** (6), 1838-1844, 1991 B059153
- 53) Kleinbloesem, C. H. et al. : J. Chromatography, **308**, 209-216, 1984 B058991
- 54) Spital, A. et al. : Arch. Intern. Med., **143**, 2025, 1983 B058993
- 55) Singlas, E. et al. : Presse Méicale, **13** (15), 943-944, 1984 B058992
- 56) Gillmer, D. J. et al. : Br. Med. J., **280** (6229), 1420-1421, 1980 B058951
- 57) Farber, H. W. et al. : Chest, **83** (4), 708-709, 1983 B058954
- 58) Batra, A. K. et al. : Respiration, **47** (3), 161-163, 1985 B058955
- 59) Aromatorio, G. J. : Chest, **87** (2), 265-267, 1985 B058956
- 60) Kusano, E. et al. : Arzneim. - Forsch. /Drug Res., **32** (II-12), 1575-1580, 1982 B058938
- 61) Kubo, K. et al. : Hypertension, **5** (4, Suppl. II), 109-112, 1983 B058939
- 62) Diamond, J. R. et al. : Am. J. Med., **77** (5), 905-909, 1984 B058952
- 63) 横山正一 他：日本腎臓学会誌, **27** (10), 1451-1457, 1985 B058953
- 64) Kleinbloesem, C. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., **40** (1), 21-28, 1986 B058934

65) 大田和弘 他：臨牀と研究, 71 (7), 1883-1887, 1994	B059034
66) Stoepel, K. et al. : 未発表	B066321
67) Jee, L. D. et al. : Br. Med. J., 287 (6404), 1514, 1983	B058957
68) Opie, L. H. et al. : Br. Med. J., 281 (6253), 1462, 1980	B059047
69) Kirch, W. : Clin. Pharmacol. Ther., 39 (1), 35-39, 1986	B059049
70) Kirch, W. et al. : Dtsch. Med. Wschr., 108 (46), 1757-1761, 1983	B058959
71) Tateishi, T. et al. : J. Clin. Pharmacol., 29 (11), 994-997, 1989	B059029
72) Ohashi, K. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 15 (1), 96-101, 1990	B059030
73) Tailor, S. A. N., et al. : Arch. Dermatol., 132, 350-352, 1996	B059065
74) Kremens, B. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 47 (6), 707-708, 1999	B059079
75) Tsuchihashi, K. et al. : Heart Vessels, 3 (4), 214-217, 1987	B058960
76) 高杉知明：医学と薬学, 22 (1), 132-135, 1989	B058961
77) Lettieri, J. et al. : バイエル薬品社内資料 (Bayer Pharma Report), 1999	B066345
78) Tartara, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 32, 335-340, 1991	B059144
79) Seifeldin, R. A. et al. : Ann. Pharmacother., 31, 571-575, 1997	B059069
80) Slavin, J. et al. : Lancet, 2 (8561), 739, 1987	B059070
81) Kumar, G. N. et al. : J. Pharmacol. Exper. Ther., 277 (1), 423-431, 1996	B059071
82) Ballow, C. H. et al. : Abstracts of 38th Annual ICAAC, session 145-A p.24, abstract No. A-77, 2000	B066346
83) Rubinstein, E. et al. : J. Antimicrobial Chemother., 44, 37-46, 1999	B059145
84) Snyder, S. W. et al. : AM. J. OBSTET. GYNECOL., 161, 35-6, 1989	B073704
85) M. Ben-Ami, et al. : British Journal of Obstetrics and Gynecology, 101, 262-263, 1994	B073706
86) Bailey, D. G. et al. : Lancet, 337 (8736), 268-269, 1991	B059032
87) 枝長正修 他：基礎と臨床, 5 (12), 1831-1851, 1971	B058994
88) 浜田佑二 他：未発表	B066333

2. その他の参考文献

特になし

## ⅩⅡ． 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

同一製剤ではなし。

ニフェジピン製剤としては、2021年10月時点でイギリス、カナダ、ニュージーランド、ブラジル、中国、韓国など約70カ国で市販されている。

ドイツ・バイエル社が開発した1日1回型の有核錠（バイエル薬品にて開発したアダラートCR錠とはニフェジピン含量、配合割合、組成が異なる）が、現在、オーストラリア、イギリス、イタリア、南アフリカ、メキシコなどにおいて発売されている。

### 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）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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。

#### 【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。〕
- (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。〔併用により、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。〕
- (3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

オーストラリア分類（An Australian Categorisation of risk of drug use in pregnancy）： C（2022年4月確認）

〔参考：分類の概要〕

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.

### XⅢ. 備 考

その他の関連資料

特になし

専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

アダラートCR錠 添付文書



「添文ナビ<sup>®</sup>」の使い方は下記 URL をご参照ください。

[https://www.gs1.jp/org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1.jp/org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



**Bayer**

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)