

# 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

日本薬局方 ニトレンジピン錠

ニトレンジピン錠5mg「日医工」

ニトレンジピン錠10mg「日医工」

Nitrendipine

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意・医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	錠5mg：1錠中ニトレンジピン5mg含有 錠10mg：1錠中ニトレンジピン10mg含有
一般名	和名：ニトレンジピン 洋名：Nitrendipine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2013年2月15日 薬価基準収載：2014年6月20日 発売年月日：2014年6月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.nichiiko.co.jp/">http://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2014年6月作成（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## 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.info.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式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、添付文書で赤字・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、今後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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	10
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	10
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	11
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	11
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	12
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	12
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	12
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	13
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	13
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	13
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	8. 透析等による除去率 .....	13
1. 物理化学的性質 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	14
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	14
4. 有効成分の定量法 .....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	14
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	14
1. 剤形 .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	14
2. 製剤の組成 .....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	14
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	4	7. 相互作用 .....	14
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	8. 副作用 .....	15
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	5	9. 高齢者への投与 .....	16
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	5	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	16
7. 溶出性 .....	5	11. 小児等への投与 .....	16
8. 生物学的試験法 .....	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	7	13. 過量投与 .....	17
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	7	14. 適用上の注意 .....	17
11. 力価 .....	7	15. その他の注意 .....	17
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7	16. その他 .....	17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	7	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	18
14. その他 .....	7	1. 薬理試験 .....	18
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	8	2. 毒性試験 .....	18
1. 効能又は効果 .....	8	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	20
2. 用法及び用量 .....	8	1. 規制区分 .....	20
3. 臨床成績 .....	8		

2. 有効期間又は使用期限	20
3. 貯法・保存条件	20
4. 薬剤取扱い上の注意点	20
5. 承認条件等	20
6. 包装	20
7. 容器の材質	20
8. 同一成分・同効薬	20
9. 国際誕生年月日	20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
11. 薬価基準収載年月日	21
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	21
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	21
14. 再審査期間	21
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	21
16. 各種コード	21
17. 保険給付上の注意	21
<b>X I. 文献</b>	<b>22</b>
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22
<b>X II. 参考資料</b>	<b>23</b>
1. 主な外国での発売状況	23
2. 海外における臨床支援情報	23
<b>X III. 備考</b>	<b>24</b>
付表1—1	30
付表1—2	31
付表1—3	32

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、ニトレンジピンを有効成分とする持続性 Ca 拮抗剤である。

ニトレンジピン製剤である「ニトレナール錠 5mg」及び「ニトレナール錠 10mg」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験を実施し、1997年3月14日に承認を取得し、1997年7月11日に上市した。(薬発第698号(昭和55年5月30日)に基づき承認申請)

1998年9月29日付で、「ニトレナール錠 5mg」及び「ニトレナール錠 10mg」は、「腎実質性高血圧症」の効能・効果が追加された。

再評価(品質再評価)の結果、2002年3月6日、両製剤は薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

医療事故防止のため、2013年2月15日に製品名を「ニトレナール錠 5mg」から「ニトレンジピン錠 5mg」及び「ニトレナール錠 10mg」から「ニトレンジピン錠 10mg」に変更の承認を得て、2014年6月20日から販売の運びとなった。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本製剤は、持続的で優れた降圧作用並びに抗狭心症作用を示し、臨床的には1日1回の投与で高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症に対して高い有用性が認められている。
- (2) 製剤規格として錠 5mg と錠 10mg の 2 製剤がある。
- (3) 両製剤には 700 錠 (14 錠シート) のウィークリー包装がある。
- (4) 副作用として、総症例数 7,555 例中 478 例 (6.33%)、691 件の副作用が報告されている。

主な副作用は顔面潮紅 100 件 (1.32%)、頭痛 91 件 (1.20%)、動悸 63 件 (0.83%)、めまい 52 件 (0.69%)、ほてり 53 件 (0.70%) 等であった。(バイロテンシン錠再審査終了時及び効能追加時)

重大な副作用(頻度不明)として、過度の血圧低下により意識消失、呼吸減弱、顔面蒼白等のショック様症状、肝機能障害、黄疸が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ニトレンジピン錠 5mg「日医工」

ニトレンジピン錠 10mg「日医工」

#### (2) 洋名

Nitrendipine

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ニトレンジピン (JAN)

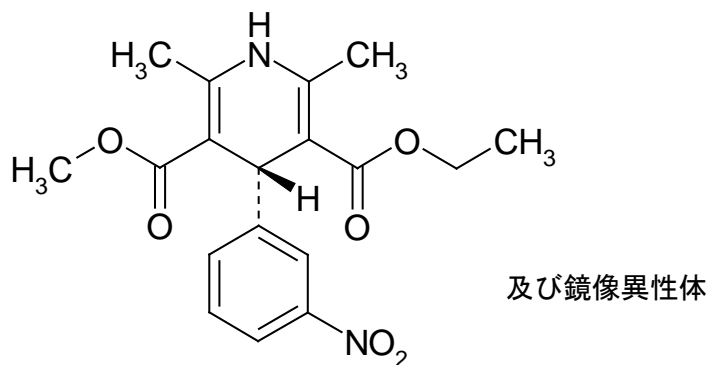
#### (2) 洋名 (命名法)

Nitrendipine (JAN)

#### (3) ステム

ニフェジピン系の  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル拮抗薬: -dipine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$

分子量: 360.36

### 5. 化学名 (命名法)

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

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

### 7. CAS 登録番号

39562-70-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

アセトニトリルにやや溶けやすく，メタノール又はエタノール（99.5）にやや溶けにくく，水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：157～161℃

##### (5) 酸塩基解離定数

測定不能（水に極めて溶けにくいいため）

##### (6) 分配係数

$1.77 \times 10^4$ （pH7，オクタノール／水系）

##### (7) その他の主な示性値

本品のアセトニトリル溶液（1→50）は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は光によって徐々に帯褐黄色となる。

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 紫外可視吸光度測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 赤外吸収スペクトル測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法

硫酸四アンモニウムセリウム（IV）液による滴定法







指示薬：1,10-フェナントロリン試液



#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

	色調 剤形	形 状			本体コード 包装コード
		重量(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	
ニトレンジピン錠 5mg「日医工」	淡黄白色 フィルムコー ティング錠	 89	 6.2	 3.1	本体： <b>n</b> NT5 包装： <b>n</b> 526
ニトレンジピン錠 10mg「日医工」	淡黄色 フィルムコー ティング錠	 89	 6.2	 3.1	本体： <b>n</b> NT10 包装： <b>n</b> 527

###### (2) 製剤の物性

	製剤均一性試験 (含量均一性試験)	
ニトレンジピン錠 5mg「日医工」	判定値：15.0%以下	試験結果：2.2%～2.4%
ニトレンジピン錠 10mg「日医工」	判定値：15.0%以下	試験結果：2.6%～3.5%

###### (3) 識別コード

(「IV-1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」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

該当資料なし

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

ニトレンジピン錠 5mg「日医工」：1錠中ニトレンジピン 5mg を含有する。

ニトレンジピン錠 10mg「日医工」：1錠中ニトレンジピン 10mg を含有する。

###### (2) 添加物

乳糖, トウモロコシデンプン, セルロース, ポビドン, ラウリル硫酸ナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, マクロゴール, 酸化チタン, タルク, 黄色三二酸化鉄

###### (3) その他

該当記載事項なし

##### 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<sup>1)</sup>

長期保存試験（25℃，相対湿度 60%）の結果より，ニトレンジピン錠 5mg「日医工」及びニトレンジピン錠 10mg「日医工」は通常の市場流通下で 3 年間安定であることが確認された。

長期保存試験

保存条件	保存形態	結果
25℃，相対湿度60%	最終包装形態<錠5mg>	変化なし
25℃，相対湿度60%	最終包装形態<錠10mg>	変化なし

#### 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（物理化学的变化）

該当しない

#### 7. 溶出性

##### （1）溶出規格

ニトレンジピン錠 5mg「日医工」及びニトレンジピン錠 10mg「日医工」は，日本薬局方医薬品各条に定められたニトレンジピン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

（試験液に水 900 mL（ポリソルベート 80 含有）を用い，パドル法により，毎分 100 回転で試験を行う。）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
ニトレンジピン錠 (5mg, 10mg)	45 分	70%以上

##### （2）溶出試験<sup>2)</sup>

[ニトレンジピン錠 5mg「日医工」]

試験条件

試験液：水（ポリソルベート 80 0.06%添加）

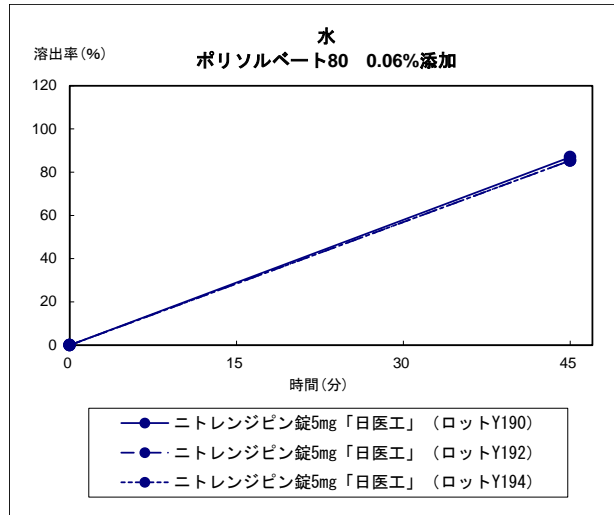
回転数：100 回転/分

<判定>

- ・本品 3 ロットにつき「ニトレンジピン 5mg 錠」の公的溶出試験規格に従って試験した結果，45 分間の溶出率は 70%以上であった。

以上の結果より，ニトレンジピン錠 5mg「日医工」は公的溶出試験規格に適合した。

(溶出曲線)



[ニトレンジピン錠 10mg「日医工」]

試験条件

試験液：水（ポリソルベート 80 0.15%添加）

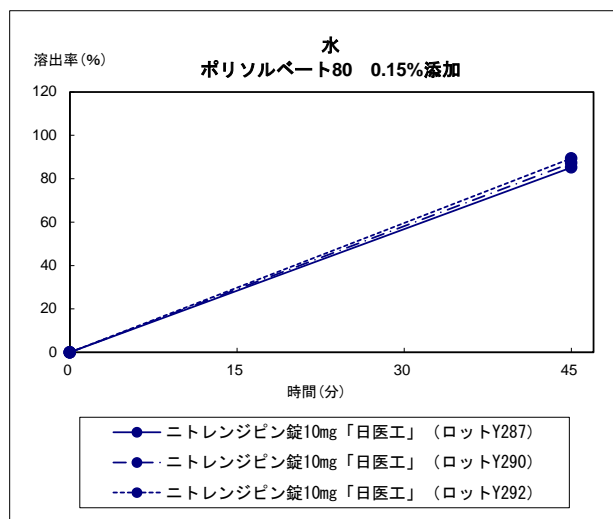
回転数：100 回転/分

<判定>

- ・本品 3 ロットにつき「ニトレンジピン 10mg 錠」の公的溶出試験規格に従って試験した結果、45 分間の溶出率は 70%以上であった。

以上の結果より、ニトレンジピン錠 10mg「日医工」は公的溶出試験規格に適合した。

(溶出曲線)



## 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

紫外可視吸光度測定法

本品の吸収スペクトルを測定するとき、波長 234～238nm 及び 350～354nm に吸収の極大を示す。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

移動相：水，テトラヒドロフラン，アセトニトリル混液

## 11. 力価

該当資料なし

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

副生成物（ジメチル体，ジエチル体），光分解物

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

## 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
- 狭心症

### 2. 用法及び用量

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

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

##### 1) 高血圧症<sup>3)～5)</sup>，腎実質性高血圧症<sup>6)</sup>，<sup>7)</sup>

本態性高血圧症 781 例に対する有効率は 81.6% (637 例/781 例) である。また，二重盲検比較試験によっても本剤の有用性が確認されている。

腎障害を伴う高血圧症 26 例に対しては，84.6% (22 例/26 例) の有効率を示した。

本例中，重症高血圧症 19 例に対しては，94.7% (18 例/19 例) の有効率を示した。

また，腎実質性高血圧症 47 例に対しては，85.1% (40 例/47 例) の有効率を示した。

##### 2) 狭心症<sup>8)</sup>

狭心症 118 例に対する改善率は 73.7% (87 例/118 例) である。病型別には，労作性狭心症 74.0% (57 例/77 例)，労作兼安静狭心症 70.3% (26 例/37 例) 及び安静狭心症 100% (4 例/4 例) である。

また，二重盲検比較試験によっても本剤の有用性が確認されている。

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 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・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）**

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. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アムロジピンベシル酸塩, ニフェジピン, ニカルジピン塩酸塩, ベニジピン塩酸塩  
ジルチアゼム塩酸塩, ニルバジピン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

細胞膜の膜電位依存性カルシウムチャンネルに特異的に結合し, 細胞内へのカルシウムの流入を減少させて冠血管や末梢血管の平滑筋を選択的に弛緩させる。<sup>9), 10)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) ヒトでの作用

①**降圧作用**: 本態性高血圧症患者 (成人男性 3 例) に本剤を 1 日 1 回 10~20mg 投与し, 観血的に 24 時間血圧を測定したところ, 夜間の過度な降圧や早朝の急速な血圧上昇は認められず, 血圧の日内リズムを変えることなく安定した降圧効果を示した。<sup>11)</sup>

②**抗狭心症作用**: 労作性狭心症患者 (成人, 男性 10 例, 女性 7 例) に, 本剤を 1 日 1 回 10mg 投与し, トレッドミル多段階運動負荷試験を行ったところ, 運動耐容時間, 0.1mV ST 下降開始時間及び狭心痛発現時間を有意に延長した。<sup>12)</sup>  
また, 労作性狭心症患者 (成人, 男性 12 例, 女性 4 例) に本剤を 1 日 1 回 10mg, 2 週間連続投与し, 同様に運動耐容能改善効果が認められた。<sup>13)</sup>

##### 2) 動物での作用

①**降圧作用**: 各種高血圧病態モデル(自然発症高血圧ラット, デオキシコルチコステロン誘発高血圧ラット, 腎性高血圧ラット・イヌ)において, 持続的で有意な降圧作用を示し, 5 週間の連続投与によっても耐薬性を生じない。<sup>14), 15)</sup>

②**腎機能への影響**: 食塩感受性ダールラットに 10 週間連続投与しても腎機能に対し影響はなく, 糸球体硬化の軽減が認められた。<sup>16)</sup>

③**抗狭心症作用**: 麻酔下イヌの冠血流量, 冠静脈洞流出血液量を増加させるほか, 冠動静脈酸素較差を減少させて心臓への酸素供給量を増加させる。<sup>17)</sup>

また, イヌ血液灌流心臓標本で冠血流量を選択的に増加させるが, 心筋収縮力などの他の心機能への影響は少ない。<sup>17), 18)</sup>

ヒト冠血管のプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  による周期的収縮並びに, イヌ冠血管の 3,4-ジアミノピリジンによる周期的収縮を抑制する。<sup>17), 19)</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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度<sup>20)</sup>

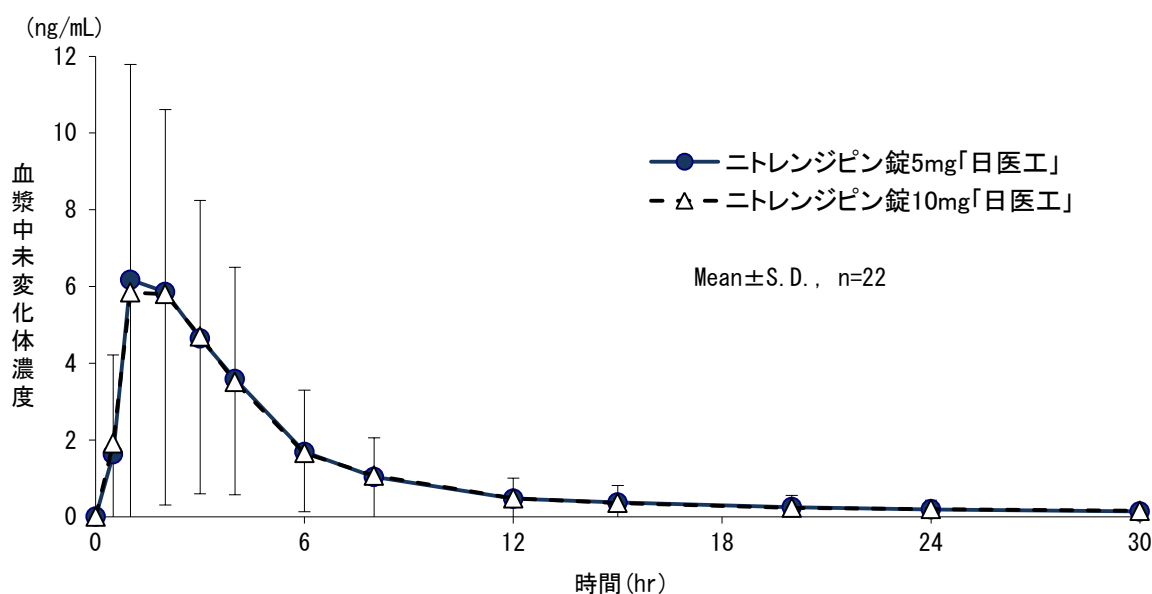
本態性高血圧症患者 5 例に本剤 1 日 1 回 10mg 投与したとき、降圧効果と血漿中濃度は有意な相関を示し、最小有効血漿中濃度は 1.13ng/mL と推定された。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>21)</sup>

健康成人に、ニトレンジピン錠 5mg「日医工」(2 錠) 及びニトレンジピン錠 10mg「日医工」(1 錠) をクロスオーバー法によりそれぞれニトレンジピン 10mg として経口投与し血漿中未変化体濃度を測定した。



<薬物速度論的パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
ニトレンジピン錠 5mg「日医工」	33.50 ± 5.77	7.61 ± 1.22	1.82 ± 0.18	9.08 ± 0.84
ニトレンジピン錠 10mg「日医工」	33.31 ± 6.51	6.88 ± 1.24	1.98 ± 0.22	9.10 ± 0.64

(Mean ± S.D., n=22)

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

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

(「VIII - 7. 相互作用」の項参照)



**(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) バイオアベイラビリティ**

該当資料なし

**(4) 消失速度定数<sup>2,2)</sup>**

0.067h<sup>-1</sup> (10mg 単回投与)

**(5) クリアランス<sup>2,2)</sup>**

69mL/min·kg (10mg 単回投与)

**(6) 分布容積**

該当資料なし

**(7) 血漿蛋白結合率<sup>2,2)</sup>**

約 98% (in vitro, 5~100ng/mL 濃度時)

**3. 吸収<sup>2,3)</sup>**

吸収部位：消化管

吸収率：約 90% (外国人)

**4. 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 - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

**(3) 乳汁への移行性**

移行する

《外国人でのデータ》<sup>2,4)</sup>

健常授乳婦にニトレンジピン 10mg を 12 時間ごとに 5 日間投与したとき, ニトレンジピン及び代謝物の最高母乳中濃度は投与後 3~4 時間に得られ, それぞれ 1.5~5.5 と 2.4~6.6ng/mL であった。

ニトレンジピンの母乳/血漿中濃度比は 0.2~0.4 であった。

**(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**

該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

有

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>1 4)</sup>

健康成人にニトレンジピン 10mg を経口投与したとき、主な代謝経路は、ジヒドロピリジン環の酸化、エステル結合の開裂及びメチル基の酸化と、これらに引き続くグルクロン酸抱合であった。これらの代謝物の薬理作用はニトレンジピンに比し極めて弱い。

### (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

尿中，糞中

### (2) 排泄率

代謝物として投与量の 52.4%が投与後 48 時間までの尿中に排泄された。

### (3) 排泄速度<sup>2 5)</sup>

<sup>14</sup>C - ニトレンジピンを健康成人（外国人）に 20mg 経口投与した時の投与後 4 日以内の尿中及び糞中に投与した放射能の約 85%が排泄された。その内，糞中への排泄は投与量の約 8%であった。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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

該当記載事項なし

### 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）】

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

### 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) 過度に血圧の低い患者
- (2) 重篤な肝機能障害のある患者〔肝硬変患者で血中濃度の増加が報告されている。〕
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化することがある。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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注意すること。
- (2) まれに過度の血圧低下を起こすことがあるので、このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (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作業**に注意させること。

### 7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

#### (2) 併用注意とその理由

##### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤	過剰な心筋収縮力低下や血圧降下が起こるおそれがある。	両薬剤の相加・相乗作用によると考えられている。
他の降圧剤	過度の血圧低下が起こることがある。	薬理学的な相互・相乗作用によるものと考えられている。

続き

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

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

総症例数 7,555 例中 478 例 (6.33%) ， 691 件の副作用が報告されている。

主な副作用は顔面潮紅 100 件 (1.32%) ， 頭痛 91 件 (1.20%) ， 動悸 63 件 (0.83%) ， めまい 52 件 (0.69%) ， ほてり 53 件 (0.70%) 等であった。(パイロテンシン錠再審査終了時及び効能追加時)

### (2) 重大な副作用と初期症状 (頻度不明)

- 1) **過度の血圧低下により意識消失，呼吸減弱，顔面蒼白等のショック様症状**があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2) **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。

続き

<b>(3) その他の副作用</b>			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
<b>腎 臓</b> <sup>注)</sup>		クレアチニン上昇, 尿酸上昇	BUN 上昇
<b>循 環 器</b>	頭重・頭痛, 顔面潮紅, 動悸, 血圧低下, ほてり, めまい, 熱感, 浮腫, ふらつき, 立ちくらみ, のぼせ	胸部痛 <sup>注)</sup> , 耳鳴, 頻脈, 発赤	
<b>消 化 器</b>	悪心	食欲不振, 口渇, 嘔吐, 消化不良, 腹痛, 胃部不 快感, 便秘, 下痢	
<b>過 敏 症</b> <sup>注)</sup>	発疹	光線過敏症, そう痒感	
<b>口 腔</b> <sup>注)</sup>			歯肉肥厚
<b>そ の 他</b>	倦怠感	ふるえ, 脱力感, しびれ, 眠気, 不眠, 頻尿	女性化乳房, CK(CPK)上昇, 血清カリウム上昇, 総コレステロール上昇, 血糖値上昇

注：異常が認められた場合には、投与を中止すること。

**(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧**

該当資料なし

**(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**

該当資料なし

**(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法**

**その他の副作用**：発疹, 光線過敏症, そう痒感の過敏症が認められた場合には、投与を中止すること。

**9. 高齢者への投与**

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

**10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は動物実験で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。<sup>26)</sup>]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。<sup>27)</sup>]

**11. 小児等への投与**

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

**12. 臨床検査結果に及ぼす影響**

該当記載事項なし

### 13. 過量投与

- (1) **徴候, 症状** : 過量投与に関する情報は少ないが, 主要な臨床症状として過度の血圧低下等が引き起こされる可能性がある。また, 肝機能障害があると症状が遷延することがある。
- (2) **処置** : 本剤の急性中毒に対しては, 通常, 胃洗浄もしくは催吐, 下剤及び活性炭の投与等の初期治療を行う。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, 昇圧剤の投与等積極的な支持・対症療法を行う。なお, 蛋白結合率が高いので, 強制利尿, 血液透析等は本剤の除去にそれほど有用でないと考えられる。

### 14. 適用上の注意

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

### 15. その他の注意

該当記載事項なし

### 16. その他

該当記載事項なし

## 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」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (4) その他の薬理試験

##### 一般薬理<sup>1,4)</sup>

ニトレンジピンは臨床用量（0.1～0.2mg/kg）の15～1000倍で呼吸・循環器系の抑制作用、弱い抗痙攣作用、非特異的な心筋ならびに平滑筋収縮の抑制作用、腸管輸送能の抑制及び胃液分泌の抑制作用、ナトリウム利尿作用、生体位子宮の自動運動の抑制作用、鎮痛及び抗炎症作用、レアギン PCA に対する弱い抑制作用、血清脂質の低下及び血糖の上昇作用を示した。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>2,8)</sup>

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

	ラット		マウス	
	♂	♀	♂	♀
経口	>15000	15370	3263	4322
皮下	5387	5166	7613	>8000
腹腔内	230	205	316	303

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>1,4), 2,9)</sup>

ラットに100, 500, 2500ppmを12ヵ月間混餌投与した試験では、2500ppmで摂水の増加、体重増加抑制、尿量の減少、血色素量とヘマトクリット値の減少、血清ビリルビンの増加及び副腎球状帯細胞の腫大が認められた。

本試験による無影響量は500ppm（24.3～31.2mg/kg）と判断された。

イヌに3,10,15mg/kgを52週間連続経口投与した試験では、10mg/kg以上で赤血球数と血色素量の減少等による貧血及び心臓重量の増加が認められた。これらの変化はいずれも回復性のものであった。

本試験による無影響量は3mg/kgと判断された。

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>14), 26), 27)</sup>

- 1) 生殖試験：妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット 1,3,10,40,200,1000mg/kg, 経口）では、生殖機能への影響は 1000mg/kg まで認められなかった。親動物の毒性量（40mg/kg 以上）で胎児死亡率は増加したが、催奇形作用はみられなかった。
- 2) 胎児の器官形成期投与試験（ラット 30,100,300,1000mg/kg, ウサギ 3,10,30mg/kg, サル 30,100mg/kg 経口）ではウサギの 30mg/kg で生存胎児数が減少したが、催奇形性は認められなかった。ラットでは 100mg/kg 以上で胎児死亡率の増加及び発育抑制等がみられ、尾の異常が少数例に観察された。サルでは 100mg/kg で外表及び骨格異常が観察され催奇形作用が示唆された。ラットの出生児において 1,000mg/kg で発育が抑制され、100mg/kg 以上でごく少数例に尾の異常がみられたが、1000mg/kg まで諸機能発達及び胎児への影響は認められなかった。
- 3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット 2.5,10,40mg/kg, 経口）では 40mg/kg 投与で分娩障害が観察された。10mg/kg 以上で出生児の発育抑制がみられたが、40mg/kg まで諸機能発達及び胎児への影響は認められなかった。

### (4) その他の特殊毒性<sup>14)</sup>

- ・抗原性は認められなかった。
- ・変異原性は認められなかった。
- ・がん原性は認められなかった。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	ニトレンジピン錠 5mg「日医工」	処方せん医薬品 <sup>注)</sup>
	ニトレンジピン錠 10mg「日医工」	
有効成分	ニトレンジピン	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。

### 2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。(3年：安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

気密容器で室温保存，遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(「貯法・保存条件」の項参照)

#### (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)

くすりのしおり：有り

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)を参照)

#### (3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

	PTP包装
ニトレンジピン錠 5mg「日医工」	100錠(10錠×10)
	700錠(14錠×50)
	1000錠(10錠×100)
ニトレンジピン錠 10mg「日医工」	100錠(10錠×10)
	700錠(14錠×50)
	1000錠(10錠×100)

### 7. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン，アルミニウム箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：バイロテンシン錠 5mg，バイロテンシン錠 10mg

### 9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造承認年月日	承認番号
ニトレンジピン錠 5mg「日医工」	2013年2月15日	22500AMX00393000
ニトレンジピン錠 10mg「日医工」	2013年2月15日	22500AMX00394000

旧販売名	製造承認年月日	承認番号
ニトレナル錠 5mg	1997年3月14日	20900AMZ00280000
ニトレナル錠 10mg	1997年3月14日	20900AMZ00281000

11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
ニトレンジピン錠 5mg「日医工」	2014年6月20日
ニトレンジピン錠 10mg「日医工」	2014年6月20日

旧販売名	薬価基準収載年月日	経過措置
ニトレナル錠 5mg	1997年7月11日	2015年3月31日迄
ニトレナル錠 10mg	1997年7月11日	2015年3月31日迄

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

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ニトレンジピン錠 5mg「日医工」	2171020F1011 (統一名称コード)	620326701	103267301
ニトレンジピン錠 10mg「日医工」	2171020F2018 (統一名称コード)	620328101	103281901

旧販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ニトレナル錠 5mg	2171020F1011 (統一名称コード)	610412130	103267301
ニトレナル錠 10mg	2171020F2018 (統一名称コード)	610412129	103281901

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 尾前 照雄 他 : 医学のあゆみ, 148 (10) 687-708 (1989)
- 4) 尾前 照雄 他 : 臨床と研究, 66 (1) 239-253 (1989)
- 5) 吉永 馨 他 : 臨床医薬, 4 (10) 1881-1901 (1988)
- 6) 藤島 正敏 他 : 臨床と研究, 74 (10) 2584-2598 (1997)
- 7) 藤島 正敏 他 : 基礎と臨床, 31 (10) 3123-3142 (1997)
- 8) 池田 正男 他 : 臨床医薬, 4 (12) 2291-2313 (1988)
- 9) Kawashima, Y. et al. : J.Physiol., 402 219-235 (1988)
- 10) Bean, B.P. et al. : Circ.Res., 59 (2) 229-235 (1986)
- 11) 宮川 具己 他 : 薬理と治療, 16 (9) 3877-3883 (1988)
- 12) 外畑 巖 他 : 臨床医薬, 4 (12) 2271-2289 (1988)
- 13) 加藤 和三 他 : 臨床と研究, 65 (12) 3981-3994 (1988)
- 14) バイロテンシン基礎文献集 (吉富製薬株式会社 ; 1990)
- 15) Stoepel, K., et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. , 31 (2) 2056-2061 (1981)
- 16) 三小田 伸之 他 : 日薬理誌, 114, 373-382 (1999)
- 17) 川原 公規 他 : 日薬理誌, 92 (6) 397-410 (1988)
- 18) 平 則夫 他 : Arzneim.-Forsch./Drug Res. , 36 (1) 35-39 (1986)
- 19) 宮沢 功 他 : 脈管学, 29 (6) 471-474 (1989)
- 20) 梅田 照久 他 : 臨床と研究, 66 (2) 615-620 (1989)
- 21) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性資料)
- 22) 第十五改正日本薬局方解説書 廣川書店 (2006)
- 23) Mikus, G., et al. : Br.J.clin.Pharmac., 24 561-569 (1987)
- 24) White, W.B., et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol., 36 (5) 531-534 (1989)
- 25) Krol G.J. et al. : J.Cardiovasc.Pharmacol., 9 (Suppl.4) 122-128 (1987)
- 26) 清水 ゆり 他 : 応用薬理, 36 (2) 145-158 (1988)
- 27) 橋本 豊 他 : 応用薬理, 36 (2) 133-143 (1988)
- 28) 岡崎 修三 他 : 応用薬理, 36 (2) 121-132 (1988)
- 29) 吉村 慎介 他 : 応用薬理, 36 (1) 29-52 (1988)

### 2. その他の参考文献

なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

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。

#### (1) 粉砕

##### 粉砕物の安定性試験

##### ニトレンジピン錠 5mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 20℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は開始時黄白色の粉末であり、2 週後一部凝集した。含量は規格内であった。30℃・92%RH の保存条件では、1 週後一部凝集、2 週後凝集した。含量は規格内であった。

室内放置 照度約 500~600Lx の保存条件では、性状は 2 日後わずかに着色、7 日後微黄色の粉末であった。含量は規格内であった。室内放置 800Lx の保存条件では、性状は 1 週後微黄色の粉末、3 週後淡黄色性状の粉末であった。含量は 2 週後規格外であった。

#### ● 粉砕物 20℃・75%RH

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 週	2 週	3 週
性状	Y005 Y006	黄白色の粉末 黄白色の粉末	黄白色の粉末 黄白色の粉末	黄白色の粉末 一部凝集	一部凝集 一部凝集
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	Y005 Y006	101.0 102.6	99.4 102.7	101.2 104.6	98.9 101.2
(参考値) 吸湿率 (%)	Y005 Y006	—	2.8 3.1	3.8 4.1	4.4 4.7

※：表示量に対する含有率 (%)

#### ● 粉砕物 30℃・92%RH

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 週	2 週	3 週
性状	Y005 Y006	黄白色の粉末 黄白色の粉末	黄白色の粉末 一部凝集	凝集 凝集	凝集 凝集
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	Y005 Y006	101.0 102.6	100.0 103.3	102.2 105.1	99.1 101.8
(参考値) 吸湿率 (%)	Y005 Y006	—	5.7 5.8	8.1 8.1	9.2 9.0

※：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 室内放置 [照度約 500~600Lx]

試験実施期間：1990/9/10~1990/9/17

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	1日	2日	3日	7日
性状	Y005	黄白色の粉末	黄白色の粉末	わずかに着色	わずかに着色	微黄色の粉末
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	Y005	101.0	99.7	98.5	98.5	97.8
(参考値) 吸湿率 (%)	Y005	—	1.5	1.5	2.7	3.2

※：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 室内放置 [照度約 800Lx]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1週	2週	3週
性状	Y005 Y006	黄白色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末	淡黄色の粉末
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	Y005 Y006	101.0 102.6	97.2 98.6	<b>92.9</b> 93.7	<b>90.1</b> <b>91.2</b>
(参考値) 吸湿率 (%)	Y005 Y006	—	2.2 2.4	1.6 1.8	2.6 2.8

※：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

## ニトレンジピン錠 10mg 「日医工」

粉碎物の安定性を 20℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は開始時微黄色の粉末であり、2 週後一部凝集、3 週後凝集した。含量は規格内であった。30℃・92%RH の保存条件では、1 週間後一部凝集し、2 週後凝集した。含量は規格内であった。

室内放置 照度約 500~600Lx の保存条件では、性状は 2 日後わずかに着色、7 日後淡黄色の粉末であった。含量は規格内であった。室内放置 800Lx の保存条件では、性状は 1 週後淡黄色の粉末、3 週後黄色性状の粉末であった。含量は 3 週後規格外であった。

### ● 粉碎物 20℃・75%RH

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 週	2 週	3 週
性状	Y008 Y009	微黄色の粉末 微黄色の粉末	微黄色の粉末 微黄色の粉末	一部凝集 一部凝集	凝集 凝集
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	Y008 Y009	100.5 101.7	101.4 101.4	100.4 103.1	100.1 101.6
(参考値) 吸湿率 (%)	Y008 Y009	—	3.4 3.1	4.6 4.2	5.2 4.8

※：表示量に対する含有率 (%)

### ● 粉碎物 30℃・92%RH

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 週	2 週	3 週
性状	Y008 Y009	微黄色の粉末 微黄色の粉末	一部凝集 一部凝集	凝集 凝集	凝集 凝集
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	Y008 Y009	100.5 101.7	100.2 103.6	103.1 104.7	97.3 101.3
(参考値) 吸湿率 (%)	Y008 Y009	—	6.3 6.3	8.8 8.3	10.0 9.4

※：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 室内放置 [照度約 500~600Lx]

試験実施期間：1990/9/10~1990/9/17

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	1日	2日	3日	7日
性状	Y008	微黄色の粉末	微黄色の粉末	わずかに着色	わずかに着色	淡黄色の粉末
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	Y008	100.5	98.3	96.4	95.8	94.9
(参考値) 吸湿率 (%)	Y008	—	1.6	2.4	2.9	3.6

※：表示量に対する含有率 (%)

● 粉碎物 室内放置 [照度約 800Lx]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1週	2週	3週
性状	Y008 Y009	微黄色の粉末 微黄色の粉末	淡黄色の粉末 淡黄色の粉末	淡黄色の粉末 淡黄色の粉末	黄色の粉末 黄色の粉末
含量 (%) ※ <93.0~107.0%>	Y008 Y009	100.5 101.7	97.3 99.4	93.5 97.1	<b>90.3</b> 95.7
(参考値) 吸湿率 (%)	Y008 Y009	—	2.7 2.5	2.1 1.9	3.1 2.9

※：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字



## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### ニトレンジピン錠 5mg 「日医工」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2019/1/30~2/7

ロット番号：C00200

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ニトレンジピン錠 5mg 「日医工」	5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

## ニトレンジピン錠 10mg 「日医工」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

約 55℃の温湯 20mL の入った容器に検体 1 個を入れ、5 分間放置後攪拌し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2005/12/2

ロット番号：GP0601

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ニトレンジピン錠 10mg 「日医工」	5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

備考：フィルムが溶け残る場合もあるが、錠剤は完全に崩壊した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（株）じほう」を一部改変して実施しました。

## 2. その他の関連資料

なし

付表 1—1

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1 — 2

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・科学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1 — 3

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される