

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

ニフェジピンCR錠 10mg「ZE」

ニフェジピンCR錠 20mg「ZE」

ニフェジピンCR錠 40mg「ZE」

NIFEDIPINE CR TABLETS 10mg「ZE」・
TABLETS 20mg「ZE」・ TABLETS 40mg「ZE」

持続性ニフェジピン錠

剤形	フィルムコート錠			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	ニフェジピンCR錠10mg「ZE」： 1錠中ニフェジピン10mg含有 ニフェジピンCR錠20mg「ZE」： 1錠中ニフェジピン20mg含有 ニフェジピンCR錠40mg「ZE」： 1錠中ニフェジピン40mg含有			
一般名	和名：ニフェジピン(JAN) 洋名：Nifedipine (JAN、INN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		CR錠 10 mg	CR錠 20 mg	CR錠 40 mg
	製造販売承認年月日	2018年1月29日	2018年1月29日	2018年1月29日
	薬価基準収載年月日	2018年6月15日	2018年6月15日	2018年6月15日
	発売年月日	2018年6月15日	2018年6月15日	2018年6月15日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	発売元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社 医薬情報部 ☎0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 医療関係者向けホームページ https://www.zenseiyakuhin.co.jp			

本IFは2022年12月改訂（第3版）の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.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。

平成 20 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。

- ② IF 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】

- ① IF 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。
- ② IF 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必ずと限界がある。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。

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……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………2
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……………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……………6
2. 製剤の組成……………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……………7
5. 調製法及び溶解後の安定性……………8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………8
7. 溶出性……………9
8. 生物学的試験法……………16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………16
10. 製剤中の有効成分の定量法……………17
11. 力価……………17
12. 混入する可能性のある夾雑物……………17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………17
14. その他……………17

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………18
2. 用法及び用量……………18
3. 臨床成績……………18

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群……………20
2. 薬理作用……………20

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………21
2. 薬物速度論的パラメータ……………25
3. 吸収……………25
4. 分布……………26
5. 代謝……………26
6. 排泄……………27
7. トランスポーターに関する情報……………27
8. 透析等による除去率……………27

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……………28
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………28
5. 慎重投与内容とその理由……………28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………29
7. 相互作用……………29
8. 副作用……………33
9. 高齢者への投与……………34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………35
11. 小児等への投与……………35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………35
13. 過量投与……………35
14. 適用上の注意……………36
15. その他の注意……………36
16. その他……………36

IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	37
2. 毒性試験	37

X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	38
2. 有効期間又は使用期限	38
3. 貯法・保存条件	38
4. 薬剤取扱い上の注意点	38
5. 承認条件等	38
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
11. 薬価基準収載年月日	40
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	40
13. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	40
14. 再審査期間	40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	41

X I. 文献	
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42

X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43

X III. 備考	
その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

弊社では、ニフェジピン製剤として1日3回投与型(カサンミルカプセル5mg/錠10mg)、1日2回投与型(ニフェジピンL錠10・20mg「ZE」)を上市しているが、長期服用を必要とする慢性疾患患者に対し服薬コンプライアンスを改善し、血中濃度の上昇を緩徐化することによって副作用の軽減を図ることを目的とした1日1回投与型の徐放性製剤が開発され、市販に供されている。

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

ニフェジピンCR錠10mg「ZE」、同錠20mg「ZE」及び同錠40mg「ZE」は、全星薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医薬審発第481号(平成11年4月8日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、CR20mg製剤及びCR40mg製剤は2004年2月に、CR10mg製剤は2005年1月に承認を取得、それぞれ前者は2004年7月、後者は2005年7月に上市した。

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

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ニフェジピンを有効成分とする高血圧・狭心症治療剤である。
- (2) 1日1回投与型として開発された徐放性製剤である。
- (3) 製剤的工夫により、提灯状に膨潤し一定の速度で溶解する。
- (4) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

なお、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、意識障害があらわれることがある。

<参考>

『Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目「8. 副作用(2)」』

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ニフェジピンCR錠10mg「ZE」

ニフェジピンCR錠20mg「ZE」

ニフェジピンCR錠40mg「ZE」

(2) 洋名

NIFEDIPINE CR TABLETS 10mg「ZE」

NIFEDIPINE CR TABLETS 20mg「ZE」

NIFEDIPINE CR TABLETS 40mg「ZE」

(3) 名称の由来

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

CRはControlled Releaseを示す。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ニフェジピン(JAN)

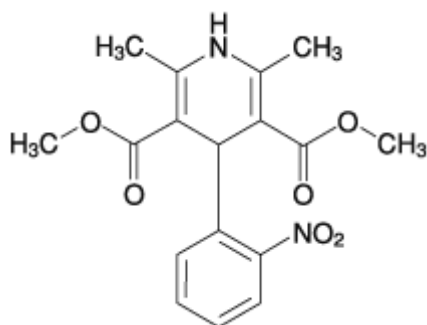
(2) 洋名(命名法)

Nifedipine (JAN、INN)

(3) ステム(stem)

ニフェジピン系カルシウム拮抗剤：-dipine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₈N₂O₆

分子量：346.33

II. 名称に関する項目

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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

黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

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

各種pH溶媒に対する溶解度 (37°C) ¹⁾

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

(3) 吸湿性

僅かに吸湿性を示す。 ²⁾

(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

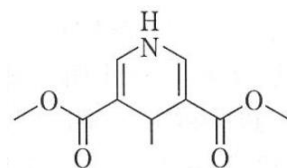
(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

※ Cremophore



Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

水：遮光下、37℃、24時間まで安定である。

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

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

3. 有効成分の確認試験法

日局「ニフェジピン」の確認試験

(1) 芳香族第一アミンの定性反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

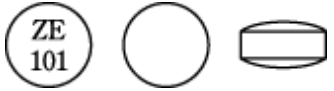
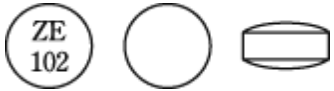

日局「ニフェジピン」の定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色調	外形・サイズ（識別コード）
ニフェジピンCR錠 10mg「ZE」	フィルムコ ート錠	帯赤灰色	
			直径:7.2mm 厚み:4.0mm 重量:137mg (ZE101)
ニフェジピンCR錠 20mg「ZE」	フィルムコ ート錠	淡赤色	
			直径:7.8mm 厚み:4.3mm 重量:170.5mg (ZE102)
ニフェジピンCR錠 40mg「ZE」	フィルムコ ート錠	淡赤褐色	
			直径:8.4mm 厚み:4.5mm 重量:217mg (ZE103)

(2) 製剤の物性

硬度：平均値 40N 以上

(3) 識別コード

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

IV. 製剤に関する項目

(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

ニフェジピンCR錠10mg「ZE」：

1錠中ニフェジピン10mg含有

ニフェジピンCR錠20mg「ZE」：

1錠中ニフェジピン20mg含有

ニフェジピンCR錠40mg「ZE」：

1錠中ニフェジピン40mg含有

(2) 添加物

ヒプロメロース、ポビドン、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、エチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、その他2成分を含有する。

(3) その他

該当資料なし

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

(1) 加速試験⁵⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果		
				CR 錠 10mg	CR 錠 20mg	CR 錠 40mg
加速試験	40°C±1°C 75%RH±5%RH	6 箇月	PTP 包装 ^{※1}	変化なし	変化なし	変化なし
			バラ包装 ^{※2}		変化なし	

測定項目：性状、確認試験（呈色反応（芳香族アミンの定性反応）、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー）、水分（CR 錠 10mg のみ）、溶出性、定量法

試験条件：

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

※2 白色不透明の容器（ポリエチレン）に入れ密栓したもの

IV. 製剤に関する項目

(2) 長期保存試験^{6~8)}

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果		
				CR錠 10mg	CR錠 20mg	CR錠 40mg
長期保存 試験	25℃、 60%RH	3年	PTP包装 ^{※3}	変化なし	変化なし	変化なし
			バラ包装 ^{※4}		変化なし	

測定項目：性状、溶出性、定量法

試験条件：

※3 PTP包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）した後、アルミニウム箔製の袋に充てんし、紙箱に入れたもの

※4 乾燥剤を備えたポリエチレン容器に充てんし密栓した後、紙箱に入れたもの

(3) 無包装安定性試験⁹⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果		
				CR錠 10mg	CR錠 20mg	CR錠 40mg
無包装 安定性 試験	温度 40℃	3箇月	遮光・ 気密容器	変化なし	変化なし	変化なし
	湿度 25℃、 75%RH		遮光・ 開放	水分の増加、溶出性の遅延が認められた（規格外）。その他の項目に変化なし	水分の増加が認められた（規格外）。その他の項目に変化なし	変化なし
	光 120万 lx・hr		気密容器	含量の低下、溶出性の遅延が認められた（規格外）。その他の項目に変化なし	含量の低下、溶出性の遅延が認められた（規格外）。その他の項目に変化なし	変化なし

測定項目：性状、平均質量、水分、定量法、溶出性、硬度

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

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法の「溶出性」に対する適合性

●溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法（ただし、シンカーを用いる）

試験条件：回転数：100rpm

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

試験液量：900 mL

測定法：液体クロマトグラフィー（測定波長：230nm）

結果：本剤は以下の規格に適合した。

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

(2) 溶出挙動における類似性

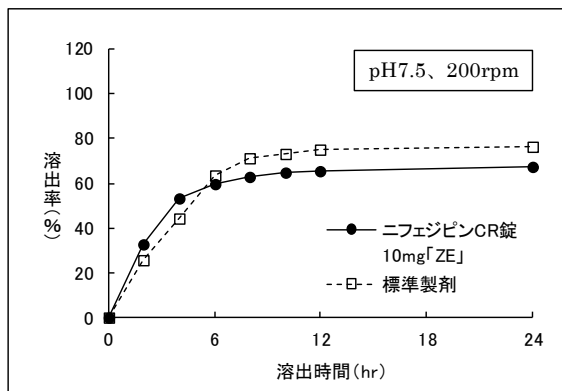
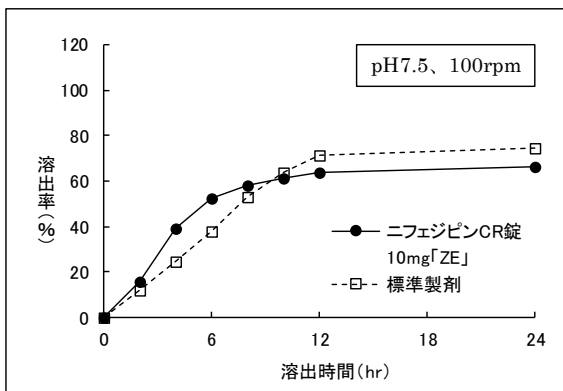
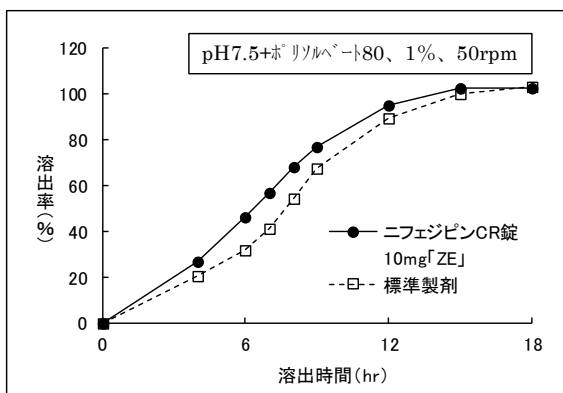
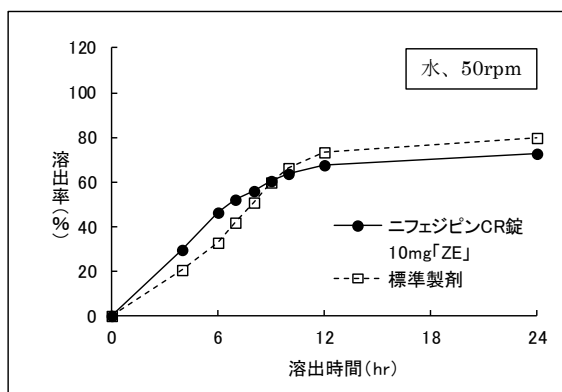
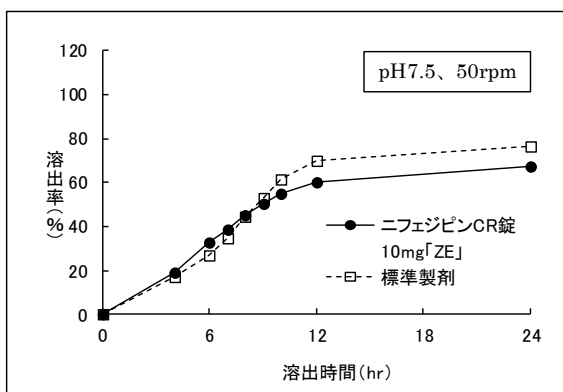
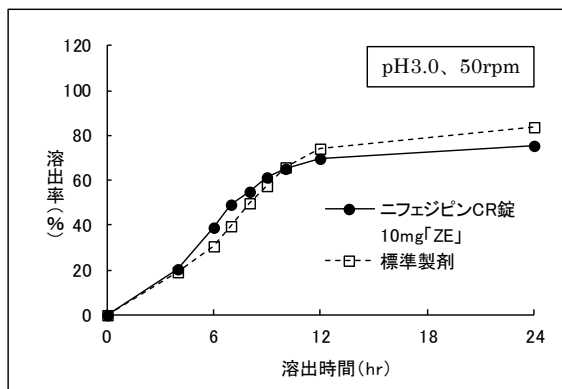
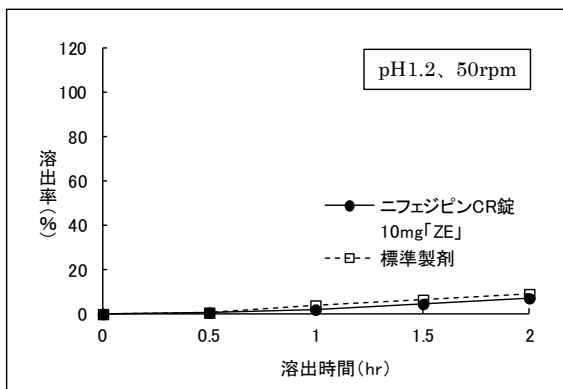
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成13年5月31日付医薬審発第786号）に従い、製剤比較試験を行った。¹⁰⁾

●CR錠 10mg

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

IV. 製剤に関する項目

<パドル法>



IV. 製剤に関する項目

<回転バスケット法>

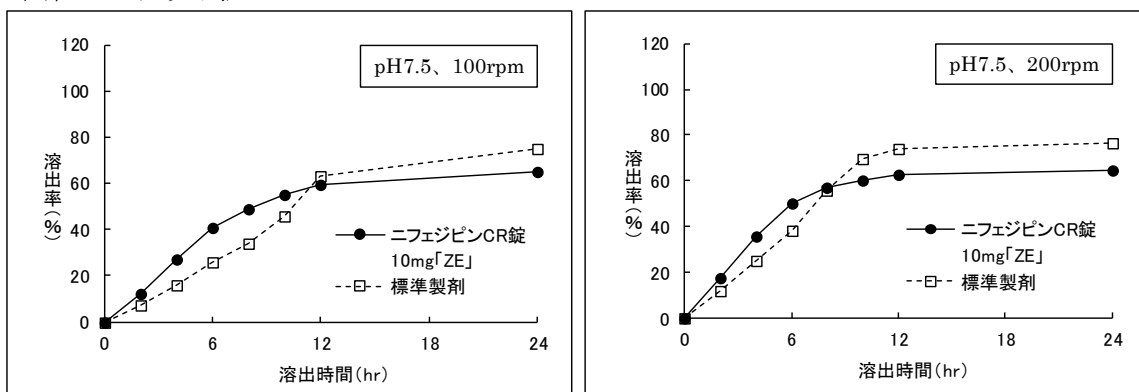


表 溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

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

(n=12)

IV. 製剤に関する項目

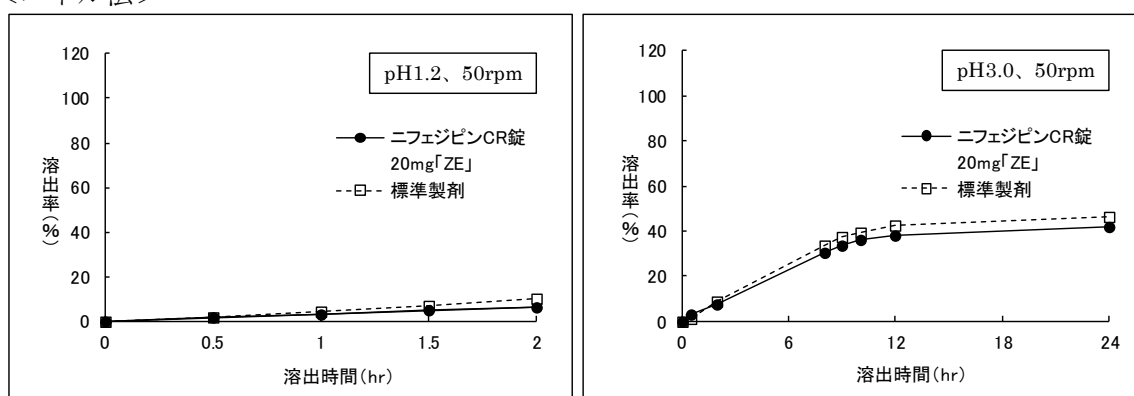
<結果>

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、すべての液性で溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤は製剤学的に同等とみなされた。

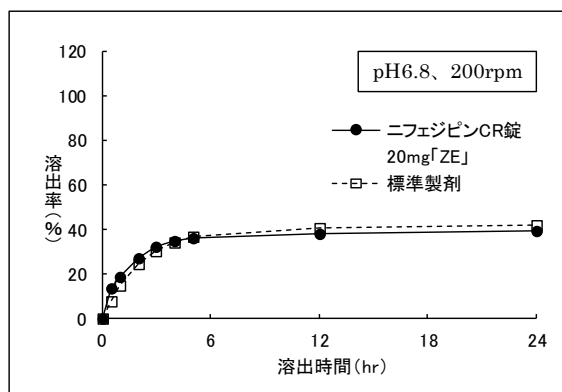
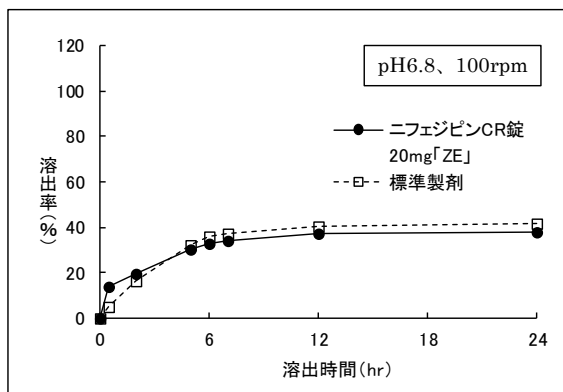
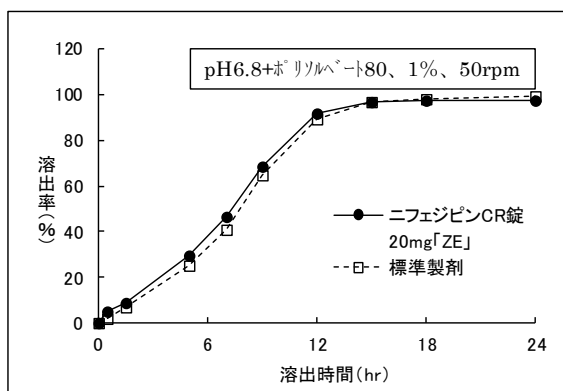
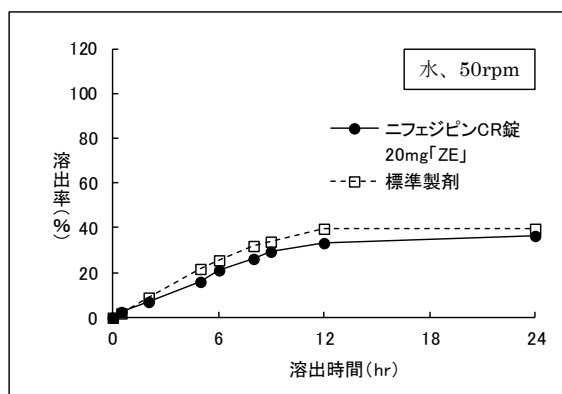
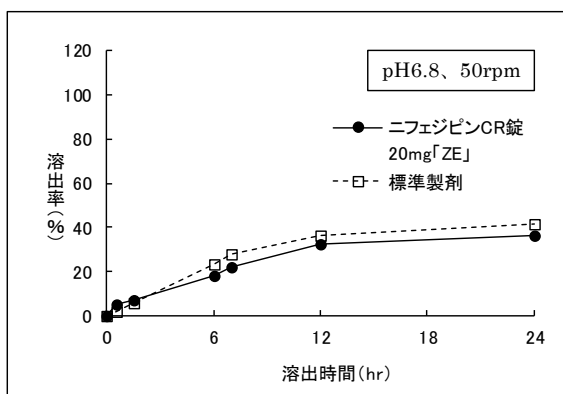
●CR錠 20mg

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

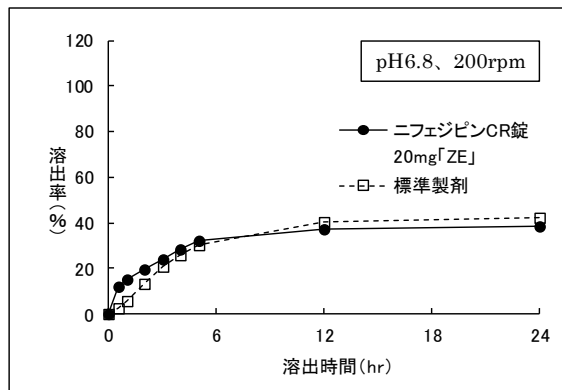
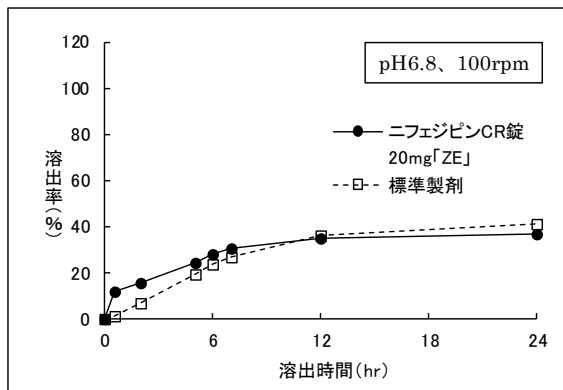
<パドル法>



IV. 製剤に関する項目



<回転バスケット法>



IV. 製剤に関する項目

表 溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

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

(n=12)

<結果>

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、すべての液性で溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤は製剤学的に同等とみなされた。

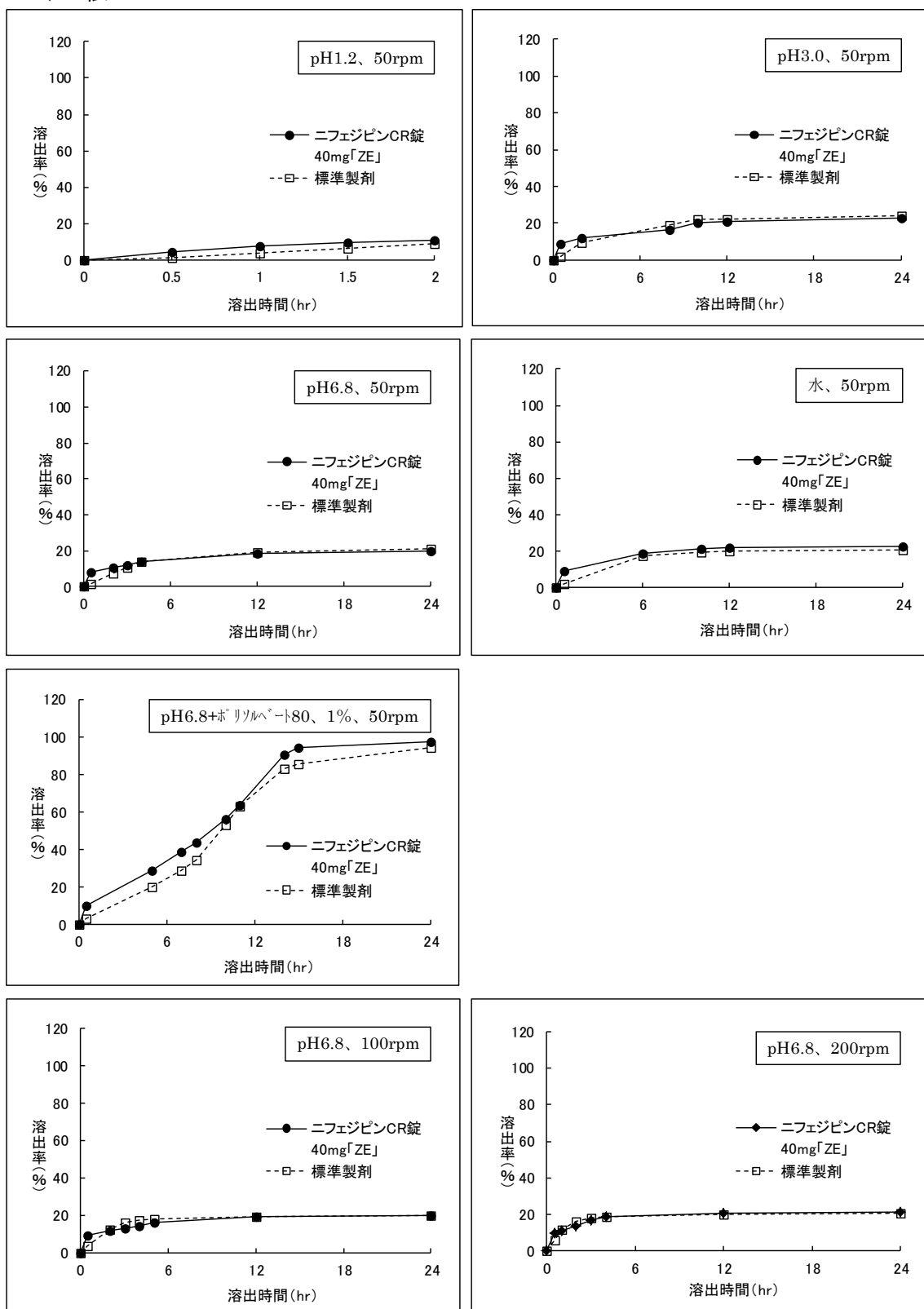
● CR 錠 40mg

試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法及び回転バスケット法	
	試験液量	900mL	
	温度	37±0.5℃	
	回転数	パドル法： 50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水、pH6.8+ポリソルベート 80、1%)、100rpm (pH6.8)、200rpm (pH6.8) 回転バスケット法： 100rpm (pH6.8)、200rpm (pH6.8)	
	試験液	pH1.2:	日本薬局方溶出試験の第 1 液
		pH3.0:	薄めた McIlvaine の緩衝液
		pH6.8:	日本薬局方崩壊試験の第 2 液
		水	
界面活性剤添加	ポリソルベート 80、1% (w/v)		
標準製剤の平均溶出率が 85% を超えた時点で終了とする。			

IV. 製剤に関する項目

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

<パドル法>



IV. 製剤に関する項目

<回転バスケット法>

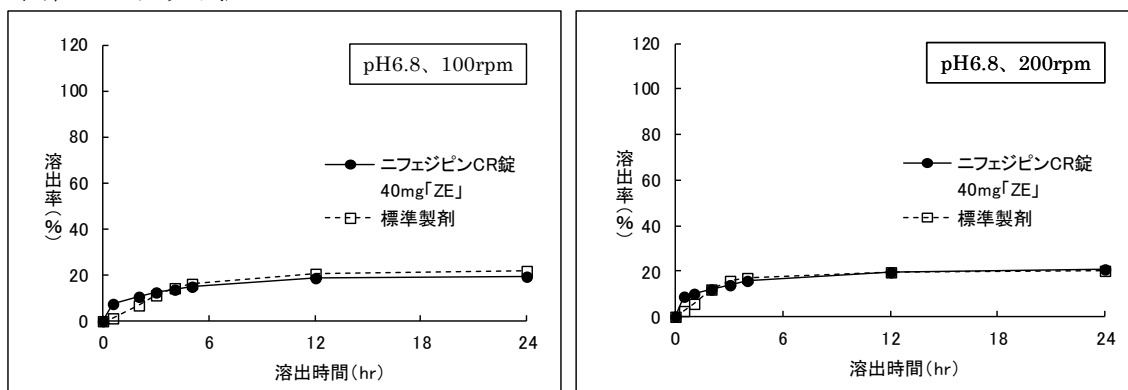


表 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

(n=12)

<結果>

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、すべての液性で溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤は製剤学的に同等とみなされた。

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

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 薄層クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の定量法

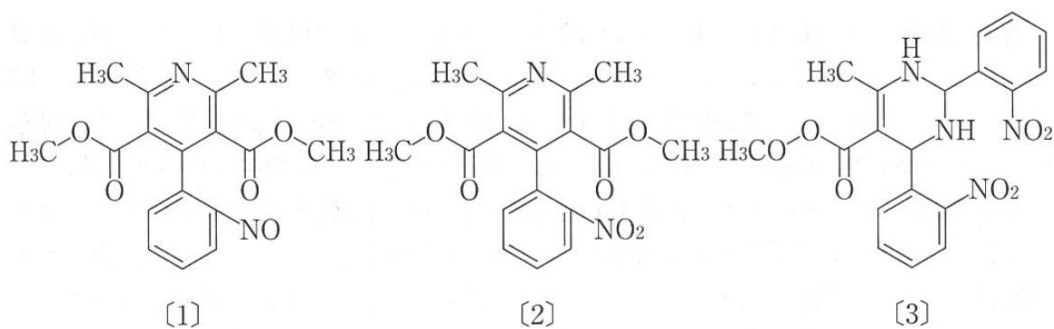
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

塩基性物質として次の〔1〕〔2〕〔3〕が考えられる。⁴⁾



ニトロソピリジン体

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

該当しない

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40mg1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

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(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

V. 治療に関する項目

(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

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹¹⁾

作用部位：血管平滑筋および心筋の細胞膜

作用機序：血管平滑筋へのCa²⁺流入を遮断することにより、血管平滑筋を弛緩する。また、心筋へのCa²⁺流入を遮断し、心拍出量の減少を促す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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)

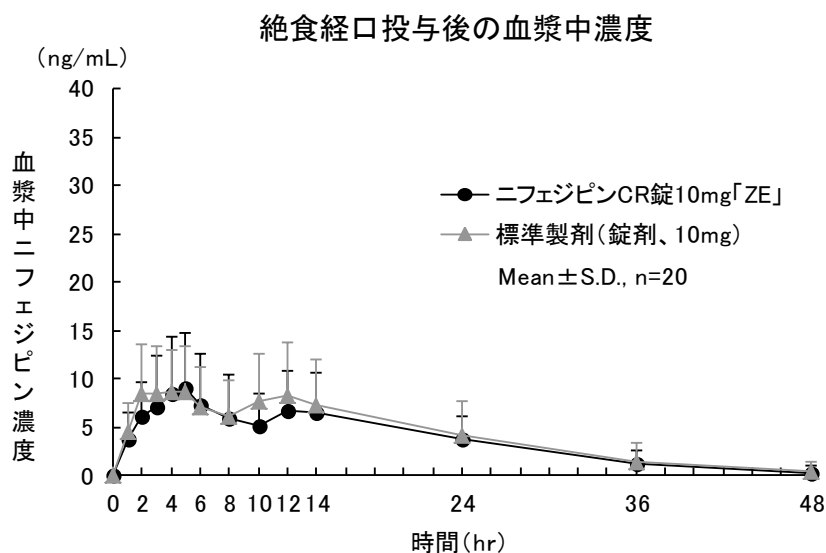
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験¹²⁾

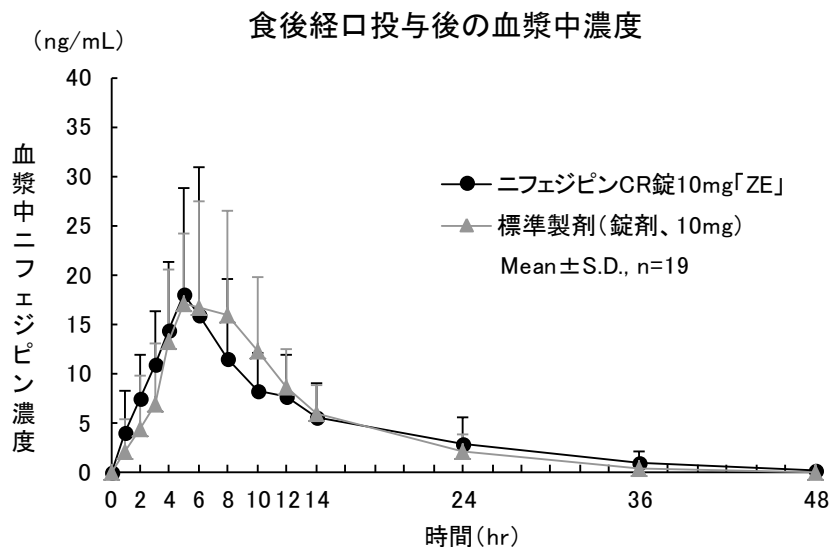
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日 医薬審発第786号)

ニフェジピン CR錠 10mg「ZE」、ニフェジピン CR錠 20mg「ZE」あるいはニフェジピン CR錠 40mg「ZE」と各標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ニフェジピンとして10mg、20mgあるいは40mg)健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

●CR錠 10mg



VII. 薬物動態に関する項目



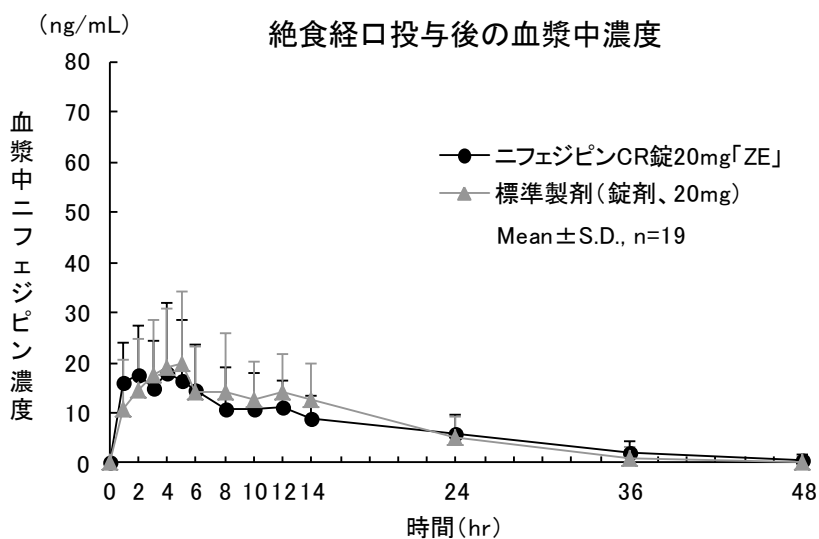
<薬物速度論的パラメータ>

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _(0→48) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	MRT (hr)
絶食投与	ニフェジピン CR 錠 10mg「ZE」	174.8 ± 95.3	11.5 ± 5.9	6.1 ± 3.7	14.7 ± 2.4
	標準製剤 (錠剤、10mg)	199.4 ± 131.5	12.0 ± 5.0	5.8 ± 4.1	13.4 ± 3.6
食後投与	ニフェジピン CR 錠 10mg「ZE」	205.1 ± 95.9	22.4 ± 14.0	5.1 ± 2.4	11.4 ± 3.2
	標準製剤 (錠剤、10mg)	204.0 ± 79.1	21.9 ± 11.1	5.8 ± 2.3	10.8 ± 2.1

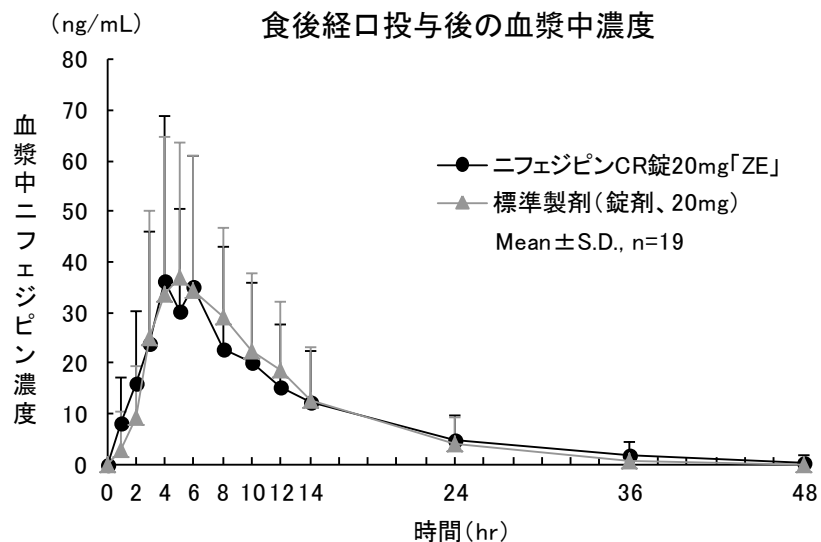
(絶食投与：Mean ± S.D., n=20)

(食後投与：Mean ± S.D., n=19)

● CR 錠 20mg



VII. 薬物動態に関する項目

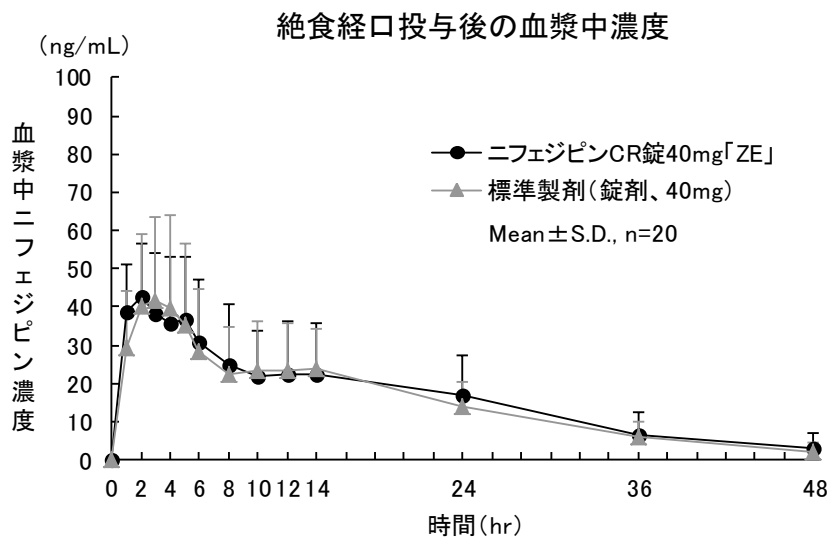


<薬物速度論的パラメータ>

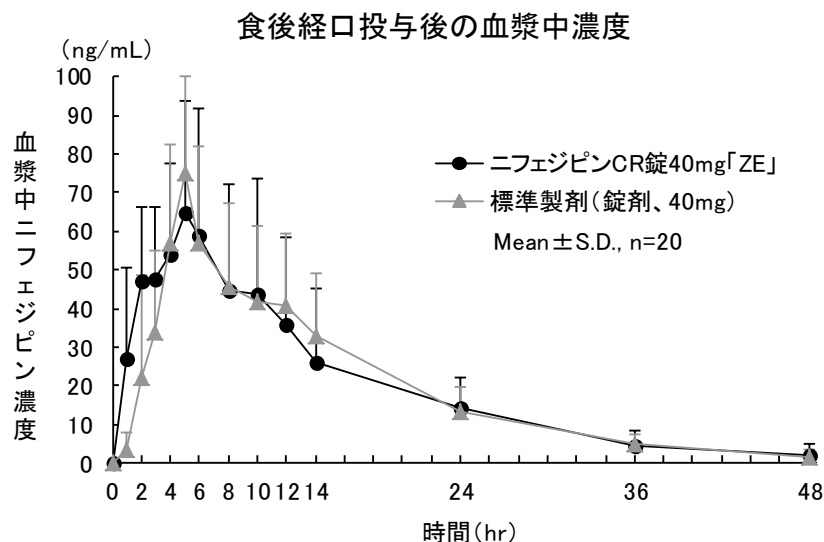
		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _(0→48) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	MRT (hr)
絶食投与	ニフェジピン CR 錠 20mg「ZE」	315.2 ± 124.8	26.2 ± 12.4	3.1 ± 2.6	13.4 ± 3.4
	標準製剤 (錠剤、20mg)	333.6 ± 151.8	26.6 ± 12.9	4.2 ± 2.5	12.6 ± 3.7
食後投与	ニフェジピン CR 錠 20mg「ZE」	432.7 ± 297.3	49.5 ± 30.8	4.5 ± 2.4	11.3 ± 3.7
	標準製剤 (錠剤、20mg)	428.5 ± 257.2	49.8 ± 29.1	5.4 ± 2.8	10.2 ± 2.5

(Mean ± S.D., n=19)

● CR 錠 40mg



VII. 薬物動態に関する項目



<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	
		AUC _(0→48) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	MRT (hr)
絶食投与	ニフェジピン CR 錠 40mg「ZE」	794.4 ± 369.2	54.0 ± 13.7	2.2 ± 1.6	14.8 ± 2.8
	標準製剤 (錠剤、40mg)	742.4 ± 275.1	52.3 ± 19.7	3.0 ± 2.8	14.6 ± 3.0
食後投与	ニフェジピン CR 錠 40mg「ZE」	957.1 ± 401.2	79.1 ± 25.0	5.5 ± 3.0	12.8 ± 3.2
	標準製剤 (錠剤、40mg)	948.6 ± 306.1	80.8 ± 21.5	4.5 ± 1.0	13.3 ± 1.6

(Mean ± S.D., n=20)

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

(4) 中毒域

該当資料なし

<参考>

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

アドバイス：

- ・大量摂取時は無症状でも 6 時間、中毒症状がある場合は 24 時間、バイタルサイン、心電図、尿量などを管理すること。
- ・徐放剤の大量摂取では症状が 1 週間持続することがある。¹³⁾

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考>

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「7. 相互作用」』

(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

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

該当資料なし

<参考>

96±1%¹⁴⁾

3. 吸収

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

該当資料なし

<参考>

移行性あり

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（1）」』
妊婦（妊娠 20 週未満）又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている。〕

(3) 乳汁への移行性

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（4）」』
を参照すること。

(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

該当資料なし

<参考>

肝で代謝⁴⁾

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「7. 相互作用」』を参照すること。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

有意の初回通過代謝を受ける¹⁴⁾

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考>

肝で代謝を受けた後、投与量の70~80%が尿中に、残りの部分は腸肝循環を経てふん便中に排泄される⁴⁾

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「13. 過量投与」』を参照すること。

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

該当しない（現段階では定められていない）

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。〕

<解説>

- (2) 心原性ショックの患者は血圧低下や四肢冷感、冷汗、チアノーゼなどの末梢循環不全の徴候に加え、意識障害、乏尿、頻脈などの主要臓器の血流不全の徴候が出現する。このような患者に降圧薬である本剤を投与した場合、より一層の血圧低下をきたし、症状の悪化を招くおそれがある。また心原性ショックの患者はその状態が速やかに改善されないと、不可逆性ショックとなり死亡することもまれではない。従って、本剤投与による症状の悪化は死亡につながるおそれがある。¹⁵⁾

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（現段階では定められていない）

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（現段階では定められていない）

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、僧帽弁狭窄のある患者、肺高血圧のある患者〔血管拡張作用により重篤な血行動態の悪化を招くおそれがある。〕
- (2) 過度に血圧の低い患者〔さら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〔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〔急速な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (5) 重篤な肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇することがある。また門脈圧が上昇するおそれがある。〕
- (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」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

- (5) 本剤の主成分であるニフェジピンは肝臓で代謝されるため、慢性肝疾患患者ではその薬物動態が変化すると考えられる。¹⁵⁾

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**をおこし、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。

<解説>

- (1) カルシウム拮抗剤共通の注意事項である。
臨床ではほとんど重篤な症状はおこらないといわれているが、カルシウム拮抗剤はβ遮断剤や筋遮断剤と同様に、投与を急に中止すると血圧が急激に上昇する報告や、不安定狭心症や心筋虚血発作の報告がある。¹⁶⁾
- (3) 降圧剤を高血圧症等に使用した場合、降圧作用によるめまい等のために、高所作業や自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際に支障をきたすおそれがあり、注意する必要がある。¹⁷⁾

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
他の降圧剤 レセルピン、メチルド パ水和物、プラゾシン 塩酸塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 アテノロール、アセブ トロール塩酸塩、プロ プラノロール塩酸塩 等	相互に作用を増強することがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。 ジゴキシン中毒症状（悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等）が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や頻脈等の症状が認められた場合、本剤を減量又はシメチジンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	シメチジンが肝血流量を低下させ、本剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、本剤の吸収を増加させるためと考えられている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジルチアゼム	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。
トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等	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、フェニトイン、カルバマゼピン	本剤の有効血中濃度が得られず、作用が減弱することがある。 患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇や狭心症発作の悪化等の症状が認められた場合、他剤への変更又はリファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクローム 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	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	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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 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。
キノプリスチン・ダルホプリスチン	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。	キノプリスチン・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）	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ことが考えられている。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。またグレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が、CYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスを低下させるためと考えられている。

<解説>

- (2) β -遮断剤：併用による効果も多くの患者にみられるが、併用により重篤な低血圧や過剰な心筋収縮力の低下を起こした症例が報告されている。¹⁸⁾
- (3) ジゴキシン：カルシウム拮抗剤とジゴキシンの併用によりジゴキシンの血中濃度が上昇したとの報告がある。¹⁸⁾
- (4) シメチジン：シメチジンはニフェジピンの肝での酸化的代謝を阻害し、また、胃酸分泌を抑制し、消化管のpHを上昇してニフェジピンのバイオアベイラビリティを高めることにより、ニフェジピンの作用を増強することが考えられる。¹⁸⁾
- (5) ジルチアゼム：両剤の代謝には肝代謝酵素P-450が関与しており、しかも同じP-450の分子種(CYP3A4)で代謝されることから、併用によりジルチアゼムがニフェジピンの肝代謝を抑制し血中濃度が上昇することが報告されている。¹⁹⁾

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (6) トリアゾール系抗真菌剤：ニフェジピンの代謝がイトラコナゾールによって阻害されることにより、ニフェジピンの血中濃度が数倍に上昇し、重篤な下肢浮腫などの副作用が現れる可能性がある。また、イトラコナゾールは半減期が長く（30時間）、中止した後も体内（特に肝臓内）に残存していることが考えられるので、ニフェジピンとの相互作用が持続する可能性がある。²⁰⁾
- (7) リファンピシン、フェニトイン：リファンピシンは肝薬物代謝酵素を誘導することが知られている。そのため、リファンピシンとの併用により本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下し、作用が減弱され症例によっては血圧上昇や狭心症発作の悪化を招く可能性がある。¹⁵⁾
- (8) タクロリムス：ニフェジピンがタクロリムスの肝代謝を抑制し併用によりタクロリムスの血中濃度が増加する為、症例によっては腎機能障害等が発現する可能性がある。¹⁵⁾
- (9) シクロスポリン：両剤の相加的な作用により歯肉肥厚があらわれやすいとの報告がある。¹⁵⁾
- (10) HIVプロテアーゼ阻害剤：これらの薬剤はニフェジピンの肝代謝を抑制する可能性があり、併用によりニフェジピンのAUCが上昇することが予想されるので、症例によっては過度の血圧低下等が発現する可能性がある。¹⁵⁾
- (12) 硫酸マグネシウム水和物：併用により降圧作用や神経筋伝達遮断作用が増強し、急激な血圧低下や神経筋伝達遮断を増強することがある。^{21, 22)}
- (13) グレープフルーツジュース：グレープフルーツに含まれるフラノクマリン化合物が小腸粘膜細胞の CYP3A4 を不可逆的に阻害することが考えられる。²³⁾

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

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（剝脱性皮膚炎）**
- 2) **無顆粒球症、血小板減少**
- 3) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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。

種類	頻度	頻度不明
肝臓 ^{注)}		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇、黄疸
腎臓 ^{注)}		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 ^{注)} 、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 ^{注)} 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ、食欲不振、鼓腸
過敏症 ^{注)}		発疹、瘙痒、光線過敏症、紫斑、血管浮腫
口腔 ^{注)}		歯肉肥厚
代謝異常 ^{注)}		高血糖
血液 ^{注)}		血小板減少、貧血、白血球減少
呼吸器		呼吸困難 ^{注)} 、咳嗽、鼻出血、鼻閉
その他		女性化乳房 ^{注)} 、視覚異常（霧視等）、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全

注) 発現し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

- 1) **禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **その他の副作用**：発疹、瘙痒、光線過敏症、紫斑、血管浮腫が発現し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（脳梗塞等がおこるおそれがある）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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

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

該当しない（現段階では定められていない）

13. 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 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、そのままかまわずに服用させること。〔割ったり、かみ砕いたりして服用すると、血中濃度が高くなり、頭痛、顔面潮紅等の副作用が発現しやすくなる可能性がある。〕
- (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、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (3) **製剤残渣**：内核のフィルムコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中にまれに錠剤の形状を残したまま排出されることがある。

<解説>

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

15. その他の注意

該当しない（現段階では定められていない）

16. その他

該当資料なし

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

該当資料なし

(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

ニフェジピンの LD₅₀ 値 (mg/kg) ^{24, 25)}

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

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱、ラベルに記載；安定性試験による）

3. 貯法・保存条件

気密容器、遮光保存、室温保存

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

該当資料なし

(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）

- 1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止した時、症状が悪化した症例が報告されているので、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。
- 2) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 3) 本剤は割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用させること。〔割ったり、かみ砕いたりして服用すると、血中濃度が高くなり、頭痛、顔面潮紅等の副作用が発現しやすくなる可能性がある。〕
- 4) 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、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- 5) 製剤残渣：内核のフィルムコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中にまれに錠剤の形状を残したまま排出されることがある。

くすりのしおり：有り

患者向医薬品ガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、製品の表示等に注意すること。

5. 承認条件等

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

6. 包装

	PTP	バラ
ニフェジピン CR 錠 10mg「ZE」	100 錠 (10 錠×10) 500 錠 (10 錠×50)	—
ニフェジピン CR 錠 20mg「ZE」	100 錠 (10 錠×10) 700 錠 (14 錠×50) 1000 錠 (10 錠×100)	500 錠
ニフェジピン CR 錠 40mg「ZE」	100 錠 (10 錠×10) 500 錠 (10 錠×50) 700 錠 (14 錠×50)	—

7. 容器の材質

PTP=ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム、紙箱

バラ=ポリエチレン容器、ポリエチレンキャップ、乾燥剤（塩化カルシウム）、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アダラート CR 錠 10mg、アダラート CR 錠 20mg、アダラート CR 錠 40mg
(バイエル薬品)

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

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

	承認年月日	承認番号
ニフェジピン CR 錠 10mg「ZE」	2018年1月29日	23000AMX00130000
ニフェランタン CR 錠 10 (旧販売名)	2005年1月26日	21700AMZ00038000
ニフェジピン CR 錠 20mg「ZE」	2018年1月29日	23000AMX00131000
ニフェランタン CR 錠 20 (旧販売名)	2004年2月16日	21600AMZ00208000
ニフェジピン CR 錠 40mg「ZE」	2018年1月29日	23000AMX00132000
ニフェランタン CR 錠 40 (旧販売名)	2004年2月16日	21600AMZ00209000

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日	旧販売名
ニフェジピン CR 錠 10mg「ZE」	2018年6月15日	ニフェランタン CR 錠 10 [※] 2005年7月8日
ニフェジピン CR 錠 20mg「ZE」	2018年6月15日	ニフェランタン CR 錠 20 [※] 2004年7月9日
ニフェジピン CR 錠 40mg「ZE」	2018年6月15日	ニフェランタン CR 錠 40 [※] 2004年7月9日

※ 2019年3月31日 経過措置期間満了

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10月21日付

「【用法・用量】

・高血圧症

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

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. 投薬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

販売名	包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード(個別医薬 品コード)	レセプト電算 コード
ニフェジピン CR 錠 10mg「ZE」	100錠 (PTP)	1168549010103	2171014G3014 (2171014G3111)	621685401
	500錠 (PTP)	1168549010104		
ニフェジピン CR 錠 20mg「ZE」	100錠 (PTP)	1162158010103	2171014G4010 (2171014G4118)	621621501
	700錠 (PTP)	1162158010202		
	1000錠 (PTP)	1162158010104		
	500錠 (バラ)	1162158010302		
ニフェジピン CR 錠 40mg「ZE」	100錠 (PTP)	1162165010103	2171014G5017 (2171014G5114)	621621601
	500錠 (PTP)	1162165010104		
	700錠 (PTP)	1162165010202		

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 医療用医薬品品質情報集 No.9, (財)日本公定書協会編, p.134, 薬事日報社 (2001)
- 2) 第十八改正日本薬局方医薬品情報, (公財)日本薬剤師研修センター編, p.521, じほう (2021)
- 3) 第十八改正日本薬局方技術情報, (一財)医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団編, p.953, じほう (2021)
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書 (廣川書店), C-3916 (2021)
- 5) 全星薬品工業株式会社: 安定性試験 (加速) に関する資料 (社内資料)
- 6) 全星薬品工業株式会社: 安定性試験 (長期保存) に関する資料 1 (社内資料)
- 7) 全星薬品工業株式会社: 安定性試験 (長期保存) に関する資料 2 (社内資料)
- 8) 全星薬品工業株式会社: 安定性試験 (長期保存) に関する資料 3 (社内資料)
- 9) 全星薬品工業株式会社: 無包装状態の安定性試験に関する資料 (社内資料)
- 10) 全星薬品工業株式会社: 溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 11) 武田 敬介, 今井 昭一: 薬局, **25**, 1795 (1974)
- 12) 全星薬品工業株式会社: 生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料)
- 13) 急性中毒ハンドファイル, 森 博美ら編, p.120, 医学書院 (2011)
- 14) グッドマン・ギルマン 薬理書 薬物治療の基礎と臨床 [下] 第 12 版, 高折 修二ら監訳, p.2529, 廣川書店 (2013)
- 15) 常用医薬品の副作用 改訂第 2 版, 梅田 悦生著, p.521, 南江堂 (1999)
- 16) 千葉 幹夫ら: 医薬ジャーナル, **31**, 1520 (1995)
- 17) 厚生省薬務局安全課: 医療用医薬品の使用上の注意事項変更等について (平成元年 3 月 1 日)
- 18) 医薬品相互作用, 仲川 義人編, p.250, 医薬ジャーナル社 (1994)
- 19) 大橋 京一ら: 月刊薬事, **38**, 345 (1996)
- 20) 澤田 康文, 大谷 壽一: 薬局, **53**, 1623 (2002)
- 21) Snyder SW, et al. : Am J Obstet Gynecol, **161**, 35 (1989)
- 22) Waisman GD, et al. : Am J Obstet Gynecol, **159**, 308 (1988)
- 23) 永田 郁夫: 薬局, **55**, 1405 (2004)
- 24) 医薬品要覧 第 5 版, 大阪府病院薬剤師会編, p.673, 薬業時報社 (1992)
- 25) THE MERCK INDEX 11th ed., p.1031, Merck&Co.,Inc. (1989)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

ニフェジピン製剤はドイツ、米国などで発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

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。〕

	分類
オーストラリア分類	C (2022年5月) ※

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

※ Prescribing medicines in pregnancy database (2022/11/24 アクセス)
<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし