

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

Ca拮抗性降圧剤 ニカルジピン塩酸塩錠 10mg「ツルハラ」 ニカルジピン塩酸塩錠 20mg「ツルハラ」 Nicardipine Hydrochloride Tablets「TSURUHARA」

剤形	錠剤(フィルムコート錠)
製剤の規制区分	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	錠 10mg:1 錠中ニカルジピン塩酸塩 10mg 含有 錠 20mg:1 錠中ニカルジピン塩酸塩 20mg 含有
一般名	和名:ニカルジピン塩酸塩 洋名:Nicardipine Hydrochloride
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:2014年5月16日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2014年12月12日(販売名変更による) 発売年月日:1990年7月13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:鶴原製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 TEL:072-761-1456(代表) FAX:072-760-5252 医療関係者向けホームページ http://www.tsuruhara-seiyaku.co.jp/member/

本IFは2020年1月改訂（第12版）の添付文書の記載に基づき作成した

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・医療環境が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。

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、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	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	17
1. 開発の経緯.....	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	17
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	17
1. 販売名.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	17
2. 一般名.....	2	7. 相互作用.....	17
3. 構造式又は示性式.....	2	8. 副作用.....	18
4. 分子式及び分子量.....	2	9. 高齢者への投与.....	19
5. 化学名(命名法).....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	11. 小児等への投与.....	19
7. CAS登録番号.....	2	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	19
III. 有効成分に関する項目	3	13. 過量投与.....	20
1. 物理化学的性質.....	3	14. 適用上の注意.....	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	15. その他の注意.....	20
3. 有効成分の確認試験法.....	3	16. その他.....	20
4. 有効成分の定量法.....	3	IX. 非臨床試験に関する項目	21
IV. 製剤に関する項目	4	1. 薬理試験.....	21
1. 剤形.....	4	2. 毒性試験.....	21
2. 製剤の組成.....	4	X. 管理的事項に関する項目	22
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	4	1. 規制区分.....	22
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	2. 有効期間又は使用期限.....	22
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	3. 貯法・保存条件.....	22
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....	6	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	22
7. 溶出性.....	6	5. 承認条件等.....	22
8. 生物学的試験法.....	8	6. 包装.....	22
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8	7. 容器の材質.....	22
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	8	8. 同一成分・同効薬.....	22
11. 力価.....	8	9. 国際誕生年月日.....	22
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	23
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	9	11. 薬価基準収載年月日.....	23
14. その他.....	9	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.....	23
V. 治療に関する項目	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	23
1. 効能又は効果.....	10	14. 再審査期間.....	23
2. 用法及び用量.....	10	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	23
3. 臨床成績.....	10	16. 各種コード.....	24
VI. 薬効薬理に関する項目	11	17. 診療報酬上の注意.....	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	11	X I. 文献	25
2. 薬理作用.....	11	1. 引用文献.....	25
VII. 薬物動態に関する項目	12	2. その他の参考文献.....	25
1. 血中濃度の推移・測定法.....	12	X II. 参考資料	25
2. 薬物速度論的パラメータ.....	15	1. 主な外国での発売状況.....	25
3. 吸収.....	15	2. 海外における臨床支援情報.....	25
4. 分布.....	15	X III. 備考	25
5. 代謝.....	16	その他の関連資料.....	25
6. 排泄.....	16		
7. トランスポーターに関する情報.....	16		
8. 透析等による除去率.....	16		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	17		
1. 警告内容とその理由.....	17		

I. 概要に関する項目

1. 1. 開発の経緯

ニカルジピン塩酸塩錠 10mg 「ツルハラ」:

ツルセピン錠 10mg は、鶴原製薬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、生物学的同等性試験を実施し、1989年11月7日に承認を取得、1990年7月13日に上市した。

その後、「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、2014年5月16日に「ニカルジピン塩酸塩錠 10mg 「ツルハラ」」に販売名変更の承認を得て、2014年12月より販売となった。

ニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」:

ツルセピン錠 20mg は、鶴原製薬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、生物学的同等性試験を実施し、1988年12月20日に承認を取得、1990年7月13日に上市した。

その後、「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、2014年5月16日に「ニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」」に販売名変更の承認を得て、2014年12月より販売となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ニカルジピン塩酸塩錠 10mg 「ツルハラ」

ニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」

(2)洋名

Nicardipine Hydrochloride Tablets 10mg 「TSURUHARA」

Nicardipine Hydrochloride Tablets 20mg 「TSURUHARA」

(3)名称の由来 : 一般名+剤形+規格(含量)+ 「ツルハラ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」
(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

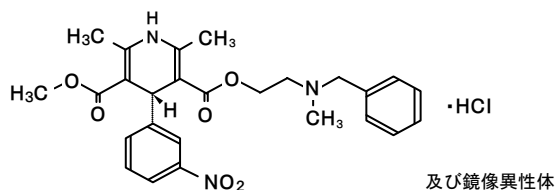
2. 一般名

(1)和名(命名法) : ニカルジピン塩酸塩

(2)洋名(命名法) : Nicardipine Hydrochloride

(3)ステム : 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 : $C_{26}H_{29}N_3O_6 \cdot HCl$

分子量 : 515.99

5. 化学名(命名法)

2-[Benzyl(methyl)amino]ethyl methyl(4*RS*)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

塩酸ニカルジピン

7. CAS登録番号

54527-84-3 (Nicardipine Hydrochloride)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1)外観・性状：ニカルジピン塩酸塩はわずかに緑みを帯びた黄色の結晶性の粉末である。
- (2)溶解性：メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水、アセトニトリル又は無水酢酸に溶けにくい。
- (3)吸湿性：該当資料なし
- (4)融点(分解点)、沸点、凝固点：融点：167～171℃
- (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：メタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない。光によって徐々に変化する。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1)紫外可視吸光度測定法
- (2)赤外吸収スペクトル測定法
- (3)塩化物の定性反応



4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

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	ニカルジピン塩酸塩錠 10mg「ツルハラ」	ニカルジピン塩酸塩錠 20mg「ツルハラ」
色・剤形	白～微黄白色のフィルムコート錠	白～微黄白色の割線を有する フィルムコート錠
外形		
大きさ	直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.8mm	直径：約 7.6mm 厚さ：約 3.8mm
質量	約 88mg	約 187mg

(2) 製剤の物性 : 該当資料なし

(3) 識別コード

販売名	ニカルジピン塩酸塩錠 10mg「ツルハラ」	ニカルジピン塩酸塩錠 20mg「ツルハラ」
本体：表	412	TSU411
本体：裏	なし	なし
PTP シート	なし	なし

(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

ニカルジピン塩酸塩錠 10mg 「ツルハラ」：1 錠中ニカルジピン塩酸塩 10mg

ニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」：1 錠中ニカルジピン塩酸塩 20mg

(2) 添加物

ニカルジピン塩酸塩錠 10mg 「ツルハラ」：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、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 6000、タルク、酸化チタン、ミツロウ

ニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」：乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、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 6000、タルク、酸化チタン、ミツロウ

(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

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

・ニカルジピン塩酸塩錠 10mg「ツルハラ」

加速試験 バラ包装 40°C75%RH

	性状	確認試験	崩壊試験(分)	定量(%)
製造時	微黄白色のフィルムコート錠	(1)適(2)適(3)適 (4)適	1.4~3.5	99.3~101.6
6箇月	同上	同上	1.3~3.6	98.1~101.6

加速試験 PTP包装 40°C75%RH

	性状	確認試験	崩壊試験(分)	定量(%)
製造時	微黄白色のフィルムコート錠	(1)適(2)適(3)適 (4)適	1.4~3.5	99.3~101.6
6箇月	同上	同上	1.3~2.8	98.4~100.3

苛酷試験 光照射(2000ルクス)

	性状	確認試験	崩壊試験(分)	定量(%)
製造時	微黄白色のフィルムコート錠	(1)適(2)適(3)適 (4)適	1.4~3.5	99.3~101.6
1箇月	同上	同上	1.5~2.8	98.3~102.7

長期保存試験 PTP包装 室温

	性状	定量(%) 93.0~107.0%	溶出(%) 40分 70%以上
製造時	白~微黄白色のフィルムコート錠	101.2~102.2	97.6~99.7
5年	同上	97.6~98.5	94.5~98.9

・ニカルジピン塩酸塩錠 20mg「ツルハラ」

加速試験 PTP包装 40°C75%RH

	性状	確認試験	崩壊試験(分)	定量(%)
製造時	白色~微黄白色の割線入りフィルムコート錠	(1)適(2)適(3)適 (4)適	5.5~8.5	99.4~100.3
6箇月	同上	同上	5.9~8.9	99.5~101.9

苛酷試験 光照射(2000ルクス)

	性状	確認試験	崩壊試験(分)	定量(%)
製造時	白色~微黄白色の割線入りフィルムコート錠	(1)適(2)適(3)適 (4)適	5.5~8.5	99.4~100.3
1箇月	同上	同上	5.5~8.5	98.7~99.2

長期保存試験 PTP包装 室温

	性状	硬度	定量	溶出
製造時	白色~微黄白色の割線入りフィルムコート錠	8.6~11.1	100.2~100.3	95.0~98.6
5年	同上	6.1~7.2	100.7~101.3	97.5~106.4

長期保存試験 バラ包装 室温

	性状	硬度	定量	溶出
製造時	白色～微黄白色 の割線入りフィルム コート錠	8.1～10.1	97.1～97.8	97.0～103.5
5年	同上	4.8～6.2	99.1～102.4	99.5～100.8

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

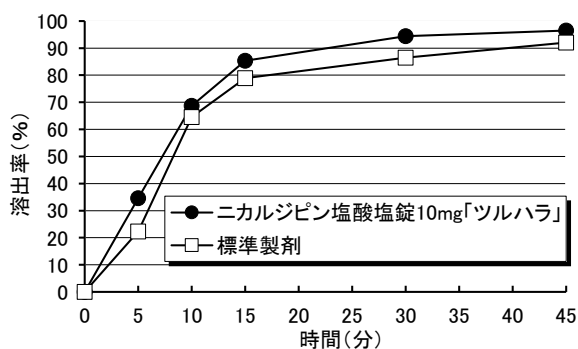
ニカルジピン塩酸塩錠 10mg「ツルハラ」の溶出は、日本薬局方外医薬品規格第3部「ニカルジピン塩酸塩錠 (10mg)」に適合した。(オレンジブック No.8 掲載)

試験方法：溶出試験法第2法 (パドル法)

回転数：毎分50回転

試験液：pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

溶出規格：45分 70%以上

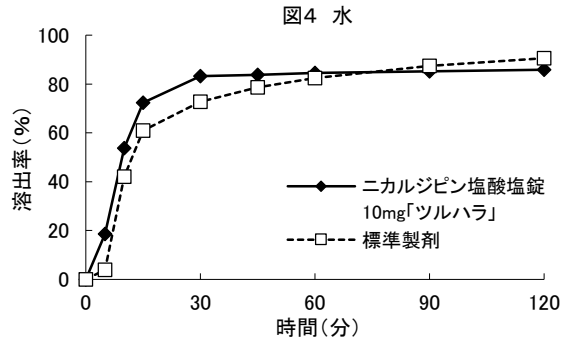
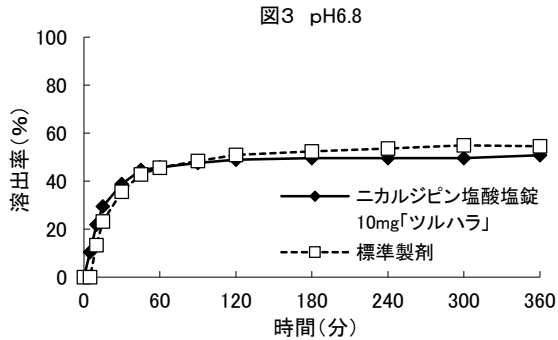
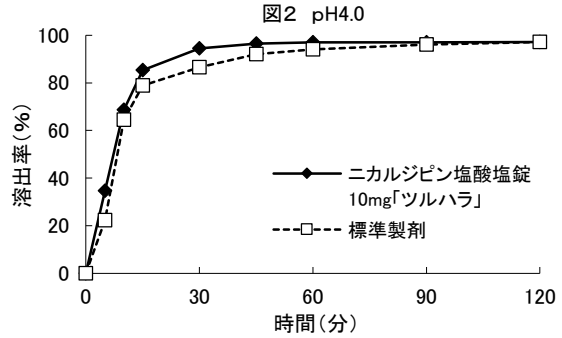
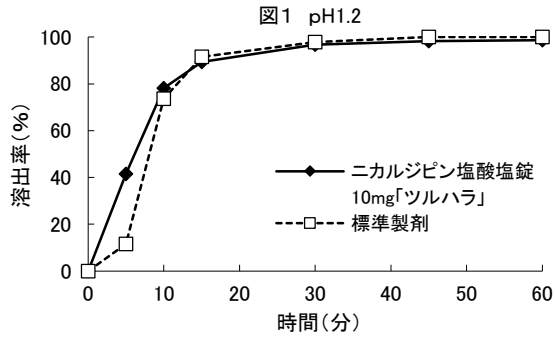


ニカルジピン塩酸塩錠 10mg「ツルハラ」につき、標準製剤を対照として、下記に示す4種試験液を用いて溶出試験を実施した。

試験結果

標準製剤を対照としたニカルジピン塩酸塩錠 10mg「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。

ニカルジピン塩酸塩錠 10mg「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。



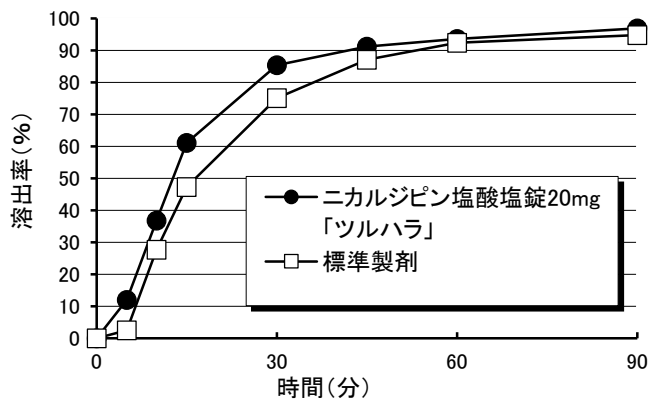
ニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」の溶出は、日本薬局方外医薬品規格第3部「ニカルジピン塩酸塩錠 (20mg)」に適合した。(オレンジブック No. 8 掲載)

試験方法：溶出試験法第2法 (パドル法)

回転数：毎分50回転

試験液：pH4.0の0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

溶出規格：90分 70%以上

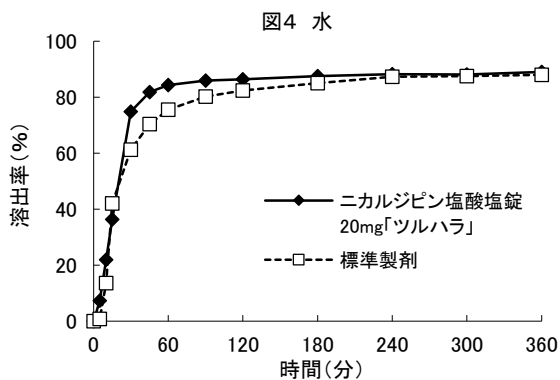
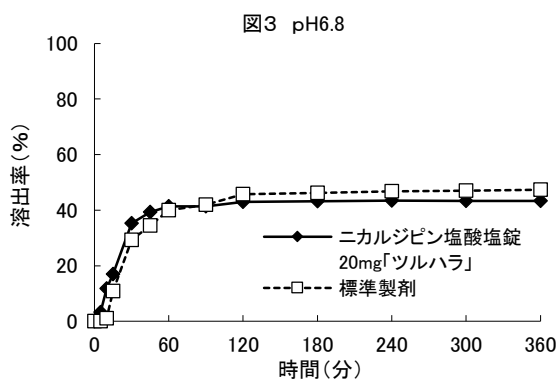
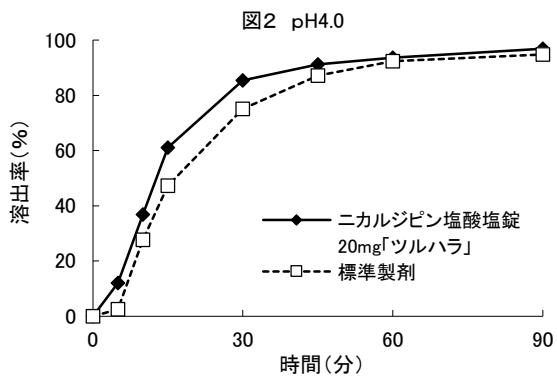
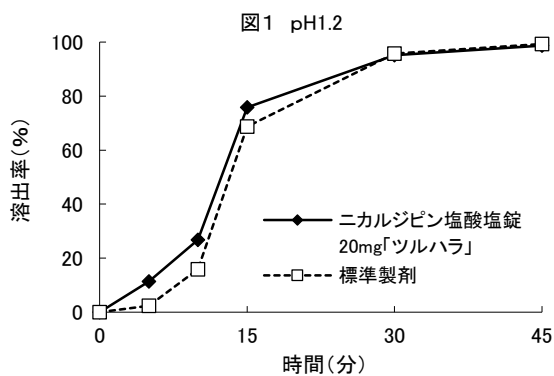


ニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」につき、標準製剤を対照として、下記に示す4種試験液を用いて溶出試験を実施した。

試験結果

標準製剤を対照としたニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」の溶出試験結果を下図にそれぞれ示す。

ニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」の溶出パターンは、標準製剤と同等であった。



8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)呈色反応（日局一般試験法定性反応の芳香族第一アミンの項を準用）
- (2)マイヤー試液、ピクリン酸試液及びヨウ素試液による沈殿反応
- (3)塩化物の定性反応
- (4)紫外可視吸光度測定法
- (5)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. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性高血圧症

2. 用法及び用量

通常成人には1回ニカルジピン塩酸塩として10～20mgを1日3回経口投与する。

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

(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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

犬、ラットで血圧低下作用が認められている。作用機序は細胞外 Ca^{2+} の流入抑制によるが、phosphodiesterase 阻害による細胞内 c-AMP の増加作用や血小板凝集抑制作用も認められている。

(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

ニカルジピン塩酸塩錠 10mg 「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血漿中ニカルジピン塩酸塩濃度推移を比較した。

1. 実験方法

(1) 使用薬剤

ニカルジピン塩酸塩錠 10mg 「ツルハラ」

標準製剤

(2) 対象

あらかじめ健康診断を実施し、異常の認められなかった健康成人男子 12名

(3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤 2錠 (ニカルジピン塩酸塩 20mg) ずつを水 150mL とともに空腹時経口投与した。

(4) 投与方法

健康成人男子志願者で事前に文書による同意を得られた 12名を 2群に分け、医師の間診の後、1群にはニカルジピン塩酸塩錠 10mg 「ツルハラ」、他群には標準製剤を空腹時経口投与した。1週間の間隔でクロスオーバー法により投与した。

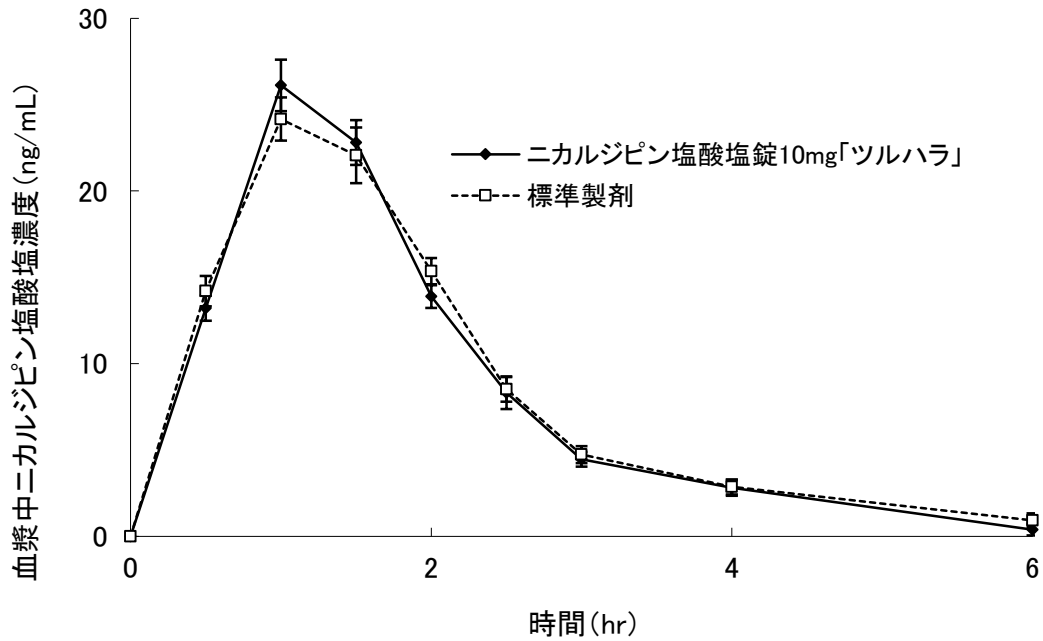
(5) 採血時間

投与前、0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、6時間

2. 結果

血漿中ニカルジピン塩酸塩濃度は、投与後 1~1.5 時間後に最高血漿中濃度に達した後、徐々に減少し 6 時間でほぼ血漿中より消失した。

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、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₆ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ニカルジピン塩酸塩錠 10mg「ツルハラ」	50.1 ± 1.9	27.7 ± 1.1	1.13 ± 0.07	1.0 ± 0.2
標準製剤 (錠剤、10mg)	50.9 ± 1.6	26.2 ± 0.9	1.17 ± 0.07	1.2 ± 0.3

(Mean ± S.E., n=12)

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

ニカルジピン塩酸塩錠 20mg「ツルハラ」と標準製剤との生物学的同等性を検討するため、両製剤投与後の血漿中ニカルジピン塩酸塩濃度推移を比較した。

1. 実験方法

(1) 使用薬剤

ニカルジピン塩酸塩錠 20mg「ツルハラ」

標準製剤

(2) 対象

あらかじめ健康診断を実施し、異常の認められなかった健康成人男子 12名

(3) 投与量

製剤試験により同等と認められた両製剤 1錠 (ニカルジピン塩酸塩 20mg) ずつを水 150mL とともに空腹時経口投与した。

(4) 投与方法

健康成人男子志願者で事前に文書による同意を得られた12名を2群に分け、医師の間診の後、1群にはニカルジピン塩酸塩錠20mg「ツルハラ」、他群には標準製剤を空腹時経口投与した。1週間の間隔でクロスオーバー法により投与した。

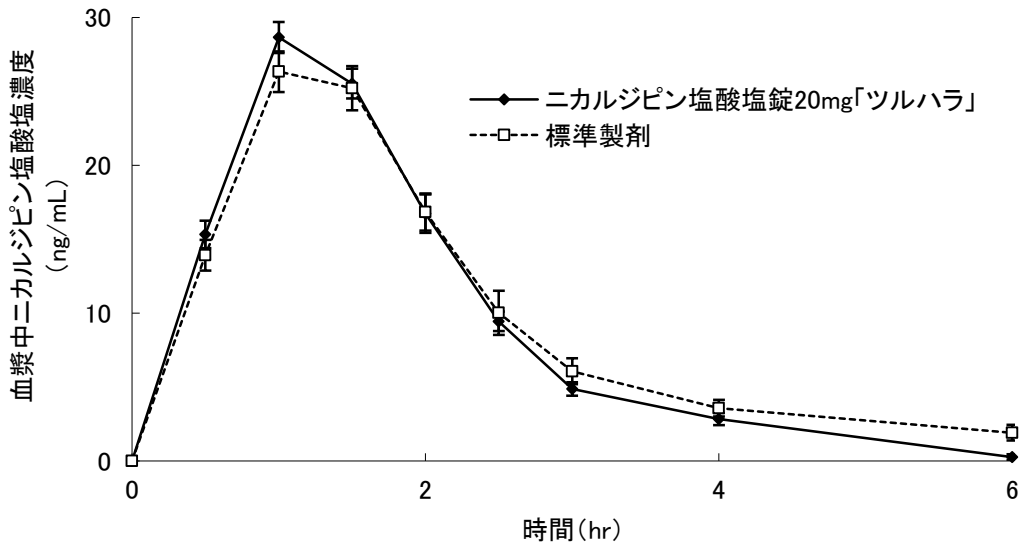
(5) 採血時間

投与前、0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、4時間、6時間

2. 結果

血漿中ニカルジピン塩酸塩濃度は、投与後1~1.5時間後に最高血漿中濃度に達した後、徐々に減少し6時間ではほぼ血漿中より消失した。

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₆ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ニカルジピン塩酸塩錠20mg「ツルハラ」	56.0 ± 2.3	28.7 ± 1.0	1.04 ± 0.04	1.0 ± 0.2
標準製剤 (錠剤、20mg)	58.0 ± 3.5	28.0 ± 1.3	1.21 ± 0.07	1.2 ± 0.2

(Mean ± S.E., n=12)

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. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7.相互作用」の項を参照のこと)

(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

3. 吸収

該当資料なし

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

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(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

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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

(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

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

該当しない

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) 頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者〔出血が促進する可能性がある。〕
- (2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者〔頭蓋内圧が高まるおそれがある。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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) 肝・腎機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝される。また、一般に重篤な腎機能障害のある患者では、降圧に伴い腎機能が低下する可能性がある。〕
- 2) 低血圧症の患者〔血圧がさらに低下する可能性がある。〕
- 3) 緑内障の患者〔血管拡張作用により眼圧の上昇を招くおそれがある。〕
- 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。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2)併用注意とその理由

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の血圧降下剤	血圧降下作用が増強されることがある。	両剤の薬理的な相加作用等による。
β-遮断剤 プロプラノロール等	うっ血性心不全患者では、過度の血圧低下、心機能の低下があらわれることがある。必要に応じどちらかを減量又は投与を中止する。	両剤の薬理的な相加作用による。 (1) 血圧降下作用の増強 (2) 陰性変力作用の増強
ジゴキシン	ジゴキシンの作用を増強し、中毒症状（嘔気、嘔吐、めまい、徐脈、不整脈等）があらわれることがある。必要に応じジゴキシンを減量する。	本剤が、主に腎でのクリアランスを減少させ、ジゴキシンの血中濃度が上昇する。
ダントロレンナトリウム水和物	他のカルシウム拮抗剤（ベラパミル等）の動物実験で心室細動、循環虚脱がみられたとの報告がある。	高カリウム血症を来すと考えられる。
タンドスピロンクエン酸塩	動物実験で血圧降下作用が増強されたとの報告がある。	タンドスピロンクエン酸塩は中枢性の血圧降下作用を有し、相加的な降圧作用を示す。
ニトログリセリン	動物実験で房室ブロックを起こしたとの報告がある。	機序不明
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物等	免疫抑制剤の作用を増強し、中毒症状（特に腎機能異常）があらわれることがある。また、本剤の作用を増強し、血圧低下、頻脈等があらわれることがある。必要に応じ免疫抑制剤及び本剤を減量する。	本剤あるいは免疫抑制剤により CYP3A4 が阻害され、免疫抑制剤あるいは本剤の血中濃度が上昇する。
フェニトイン	(1) フェニトインの作用を増強し、中毒症状（神経的）があらわれることがある。必要に応じフェニトインを減量する。 (2) 本剤の作用が減弱されることがある。必要に応じ本剤を増量する。	(1) 本剤の蛋白結合率が高いため、血漿蛋白結合競合により、遊離型フェニトインが上昇する。 (2) CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進される。
リファンピシン	本剤の作用が減弱されることがある。必要に応じ本剤を増量する。	CYP3A4 が誘導され、本剤の代謝が促進される。
シメチジン	本剤の作用が増強され、血圧低下、頻脈等があらわれることがある。必要に応じ本剤を減量する。	これらの薬剤により CYP3A4 が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
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、本剤の作用が増強されるおそれがある。	
グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強されるおそれがある。	グレープフルーツジュースにより CYP3A4 が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。

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）

1. 血小板減少：血小板減少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

合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2. 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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

	頻 度 不 明
肝 臓 ^{注1)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇
腎 臓 ^{注1)}	BUN 上昇、クレアチニン上昇
血 液 ^{注2)}	顆粒球減少
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感、食欲不振、胸やけ、口渇、便秘、下痢、腹痛
循環器	顔面潮紅、熱感、動悸、血圧低下、浮腫、倦怠感、のぼせ、立ちくらみ、頻脈
過敏症 ^{注3)}	発疹、掻痒感、光線過敏症
口 腔 ^{注3)}	歯肉肥厚
その他	頭痛・頭重、めまい、耳鳴、眠気、しびれ感、不眠、胸部不快感、流涎、発赤、頻尿

注1)：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

注2)：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。

注3)：このような症状があらわ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

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者に使用する場合は、低用量から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与することが望ましい。〔一般的に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされている。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与を避けること。〔動物実験で、妊娠末期に投与すると出生児の体重が少なく、その後の体重増加も抑制された。〕

2) 授乳婦：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、乳汁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

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

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

ラットに 24 ヶ月経口投与した実験で、45mg/kg/日投与群（臨床用量の約 40 倍）の雄に甲状腺濾胞の腫瘍が対照群に比し有意に増加したとの報告がある。

16. その他

該当資料なし

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)

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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：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：5年（安定性試験に基づく）

3. 貯法・保存条件

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

（「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項を参照のこと）

(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)

（Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14.適用上の注意」の項を参照のこと）

(3)調剤時の留意点について

5. 承認条件等

なし

6. 包装

10mg：100錠（PTP）、1000錠（PTP）

20mg：100錠（PTP）、1000錠（PTP）

7. 容器の材質

PTP：塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ペルジピン錠 10mg、ペルジピン錠 20mg

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ニカルジピン塩酸塩錠 10mg 「ツルハラ」	2014年5月16日	22600AMX00582000
ニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」	2014年5月16日	22600AMX00578000
[旧販売名]ツルセピン錠 10mg	1989年11月7日	20100AMZ00647000
[旧販売名]ツルセピン錠 20mg	1988年12月20日	16300AMZ01150000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
ニカルジピン塩酸塩錠 10mg 「ツルハラ」	2014年12月12日
ニカルジピン塩酸塩錠 20mg 「ツルハラ」	2014年12月12日
[旧販売名]ツルセピン錠 10mg	1990年7月13日
[旧販売名]ツルセピン錠 20mg	1990年7月13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

- ・ 1996年12月5日
承認事項一部変更、再評価結果に合わせるため用法・用量、効能・効果を変更した
- ・ 1999年9月3日
承認事項一部変更、再評価結果に合わせるため用法・用量、効能・効果を変更した

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

- ・ 1999年6月29日 脳動脈硬化症の削除
- ・ 1996年3月7日 慢性脳循環障害の削除

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、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	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
ニカルジピン塩酸塩錠 10mg「ツルハラ」	112562701	2149019F1018	621256201
ニカルジピン塩酸塩錠 20mg「ツルハラ」	103493602	2149019F2014	620349302

17. 診療報酬上の注意

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

2. その他の参考文献

第 17 改正 日本薬局方

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

X III. 備考

その他の関連資料

なし



製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号

文献請求先：鶴原製薬（株）医薬情報部