

■貯法■：室温保存
 ■使用期限■：製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

持続性Ca拮抗剤
 高血圧・狭心症治療剤

●劇薬、処方箋医薬品^{注)}

※ 承認番号	錠 10mg	22600AMX00229000
	錠 20mg	22600AMX00238000
※ 薬価収載	錠 10mg	2014年 6月
	錠 20mg	2014年 6月
※ 販売開始	錠 10mg	2014年 6月
	錠 20mg	2014年 6月

※ **ニフェジピンL錠 10mg**「三和」
 ※ **ニフェジピンL錠 20mg**「三和」
NIFEDIPINE L
 (ニフェジピン徐放錠)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

■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)妊婦(妊娠20週未満)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)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。]

■組成・性状■

※1.組成
 ニフェジピンL錠は、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名		「日局」ニフェジピン
ニフェジピンL錠10mg「三和」	1錠中	10mg
ニフェジピンL錠20mg「三和」	1錠中	20mg

添加物として、ステアリン酸Mg、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、カルメロースCa、ポリソルベート80、ヒプロメロース、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、三酸化鉄、黄色5号、サラシミツロウ、カルナウバロウ、白色セラックを含有する。

※2.製剤の性状

(1)ニフェジピンL錠10mg「三和」は、淡赤色のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc212	5.6	3.1	84

(2)ニフェジピンL錠20mg「三和」は、淡赤色のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc213	6.2	2.7	84

■効能・効果■

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症
- 狭心症

■用法・用量■

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症
 ニフェジピンとして、通常成人1回10～20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。
- 狭心症
 ニフェジピンとして、通常成人1回20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。

■使用上の注意■

- 1.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[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[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]
- 2.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¹⁾。
 - (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。

3.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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 アテノロー 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	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。
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 ^{2,3)} 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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。
キヌプリス チン・ダル ホプリスチ ン ⁴⁾	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)	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 増強されると考 えられている。
※※ グレープ フルーツ ジュース ⁵⁾	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。

4.副作用

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。

(1) 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(剥脱性皮膚炎)

2) 無顆粒球症、血小板減少

3) ショック：ショックを起こすことがあるので、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**： 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。

5) **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。

(2) **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。

	頻度不明
肝臓 ^{注1)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、黄疸
腎臓 ^{注1)}	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1)} 、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1)} 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ、食欲不振、鼓腸
過敏症 ^{注1)6)}	発疹、痒疹、光線過敏症、紫斑、血管浮腫
口腔	歯肉肥厚 ^{注1)}
代謝異常 ⁷⁾	高血糖 ^{注1)}
血液 ^{注1)}	血小板減少、貧血、白血球減少
呼吸器	呼吸困難 ^{注1)} 、咳嗽、鼻出血、鼻閉
その他	女性化乳房 ^{注1)} 、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)発現した場合には投与を中止すること。

5. **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(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

6. **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。]

(2) 妊娠20週以降の妊婦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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

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。]

(3) 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。]

(4) 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。]

7. **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。

8. **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、蛋白結合率が高いため、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。

9. **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)

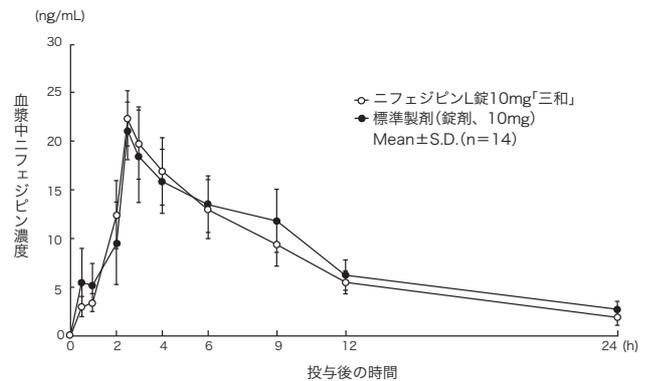
■ **薬物動態** ■

※1. 生物学的同等性試験

(1) ニフェジピン錠10mg「三和」⁸⁾
ニフェジピン錠10mg「三和」と標準製剤それぞれ1錠(ニフェジピン10mg)を14名の健康成人男子にクロスオーバー法により絶食時単回経口投与し、血漿中ニフェジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、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 (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
ニフェジピン錠 10mg「三和」	177.8 ±25.8	23.5 ±2.2	2.7 ±0.4	5.44 ±1.15
標準製剤 (錠剤、10mg)	194.3 ±14.8	22.8 ±2.6	2.7 ±0.2	6.81 ±1.38

(Mean±S.D.,n=14)

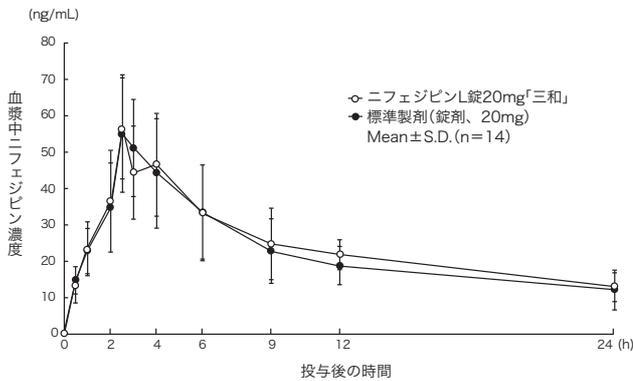


血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2) ニフェジピン錠20mg「三和」⁹⁾
ニフェジピン錠20mg「三和」と標準製剤それぞれ1錠(ニフェジピン20mg)を14名の健康成人男子にクロスオーバー法により絶食時単回経口投与し、血漿中ニフェジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、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 (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
ニフェジピン錠 20mg「三和」	577.0 ±69.6	63.0 ±7.7	2.7 ±0.5	10.49 ±2.90
標準製剤 (錠剤、20mg)	544.0 ±95.8	64.7 ±6.7	2.9 ±0.5	9.92 ±3.36

(Mean±S.D.,n=14)



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。

※2. 溶出挙動^{10,11)}

ニフェジピンL錠10mg「三和」及びニフェジピンL錠20mg「三和」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたニフェジピン徐放錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

※■薬効薬理■

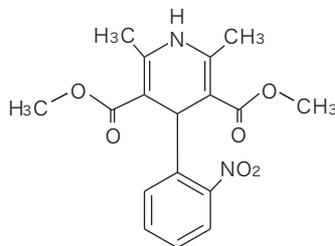
ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬。膜電位依存性L型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い¹²⁾。

■有効成分に関する理化学的知見■

一般名：Nifedipine ニフェジピン
 化学名：Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C₁₇H₁₈N₂O₆
 分子量：346.33

※※構造式：



融点：172~175°C

性状：本品は黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

本品は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。本品は光によって変化する。

※■取扱い上の注意■

安定性試験^{13,14)}

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度75%、6カ月)の結果、ニフェジピンL錠10mg「三和」及びニフェジピンL錠20mg「三和」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

※■包装■

ニフェジピンL錠10mg「三和」：
 100錠(PTP10錠×10)、
 1,000錠(PTP10錠×100、バラ)
 ニフェジピンL錠20mg「三和」：
 100錠(PTP10錠×10)、
 1,000錠(PTP10錠×100、バラ)

※※※主要文献■

- 1) Burszty M, et al : Arch Intern Med 146 : 397, 1986
- 2) Tsuchihashi K, et al : Heart Vessels 3 : 214, 1987
- 3) 高杉知明 : 医学と薬学 22 : 132, 1989
- 4) Ballou CH, et al : 38th Annual ICAAC Abstract : 24, 1998
- 5) Bailey DG, et al : Lancet 337 : 268, 1991
- 6) Zenarola P, et al : Dermatologica 182 : 196, 1991
- 7) Bhatnagar SK, et al : Brit Med J 289 : 19, 1984
- 8) (株)三和化学研究所 社内資料(ニフェジピンL錠10mg「三和」生物学的同等性試験)
- 9) (株)三和化学研究所 社内資料(ニフェジピンL錠20mg「三和」生物学的同等性試験)
- 10) (株)三和化学研究所 社内資料(ニフェジピンL錠10mg「三和」溶出試験)
- 11) (株)三和化学研究所 社内資料(ニフェジピンL錠20mg「三和」溶出試験)
- 12) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店) : C-3749, 2016
- 13) (株)三和化学研究所 社内資料(ニフェジピンL錠10mg「三和」安定性試験)
- 14) (株)三和化学研究所 社内資料(ニフェジピンL錠20mg「三和」安定性試験)

■文献請求先■

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
 〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
 TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305