

持続性Ca拮抗剤
 高血圧・狭心症治療剤

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）	
貯 法	室温でしゃ光した 気密容器に保存
使用期限	外箱、容器に表示

※ **ニフェジピンL錠10mg「ツルハラ」**
 ※ **ニフェジピンL錠20mg「ツルハラ」**
Nifedipine L Tablets「TSURUHARA」
 （ニフェジピン徐放錠）

	錠 10mg	錠 20mg
承認番号	22600AMX 00575000	22600AMX 00576000
薬価収載	2014年12月	2014年12月
販売開始	2011年7月	1992年7月

【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】

組 成







ニフェジピンL錠 10mg「ツルハラ」は1錠中ニフェジピン 10mg および添加物として乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、マクロゴール 6000、ポリソルベート 80、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三酸化鉄を含有する。

ニフェジピンL錠 20mg「ツルハラ」は1錠中ニフェジピン 20mg および添加物としてポリソルベート 80、乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、三酸化鉄、カルナウバロウを含有する。

製剤の性状

ニフェジピンL錠 10mg「ツルハラ」は淡赤色のフィルムコーティング錠で、識別記号は表面 033、裏面 10 である。

ニフェジピンL錠 20mg「ツルハラ」は淡赤色のフィルムコーティング錠で、識別記号は 030 である。

			直径：約 5.6mm 厚さ：約 3.5mm 質量：約 83mg
			直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.9mm 質量：約 90mg

【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。
- 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-4503A4(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、プラズシン塩酸塩等	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、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。

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。
キヌプリスチン・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	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、 <u>CYP3A4</u> 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、症状に応じた適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

	頻 度 不 明
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、黄疸
腎 臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇
循 環 器	顔面潮紅、熱感、のぼせ、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫（下肢、顔面等）、胸部痛、頻脈、頻尿、発汗、悪寒
精 神 神 経 系	頭痛、めまい、倦怠感、眠気、不眠、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感、異常感覚、振戦
消 化 器	悪心・嘔吐、便秘、上腹部痛、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ、食欲不振、鼓腸
過 敏 症	発疹、痒疹、光線過敏症、紫斑、血管浮腫
口 腔	歯肉肥厚
代 謝 異 常	高血糖
血 液	血小板減少、貧血、白血球減少
呼 吸 器	呼吸困難、咳嗽、鼻出血、鼻閉
そ の 他	女性化乳房、視力異常（霧視等）、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全

(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。

(9) 適用上の注意

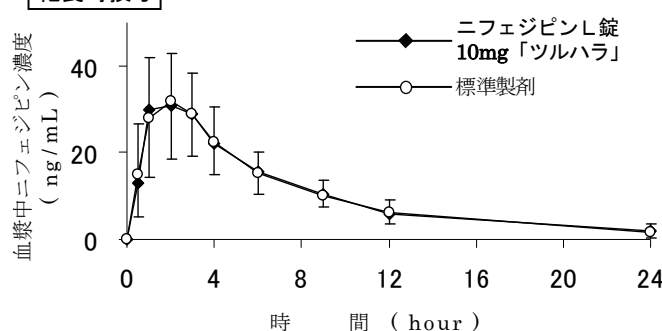
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

【薬物動態】

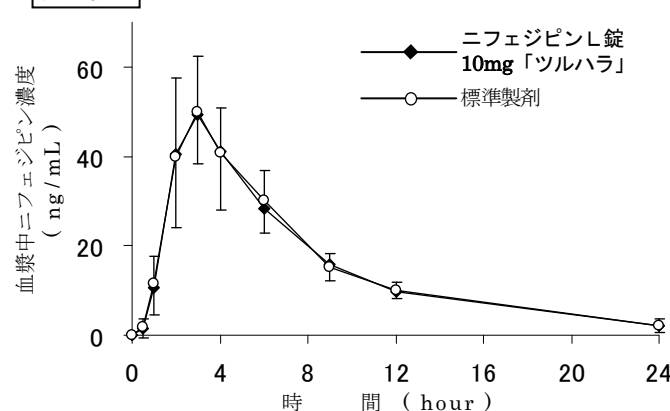
(1) 生物学的同等性試験

ニフェジピン錠 10mg 「ツルハラ」と標準製剤を、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）を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、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¹⁾。

絶食時投与



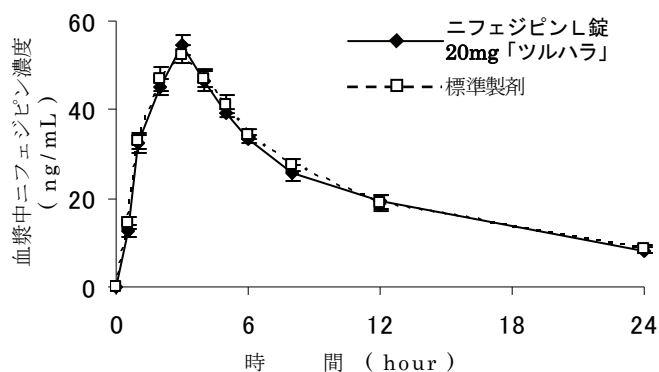
食後投与



		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
絶食	ニフェジピン錠 10mg 「ツルハラ」	248.8±68.0	37.2±11.0	2.1±1.0	6.6±3.1
	標準製剤 (錠剤、10mg)	247.2±81.2	34.6±11.8	2.0±1.0	6.6±3.1
食後	ニフェジピン錠 10mg 「ツルハラ」	364.5±61.7	53.0±13.2	2.8±0.7	5.5±1.5
	標準製剤 (錠剤、10mg)	369.4±51.5	52.8±14.1	2.8±0.6	5.9±1.5

(Mean ± S.D., n=16)

ニフェジピン錠 20mg「ツルハラ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ニフェジピン 20mg）を健康成人男子に絶食時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、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²⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ニフェジピン錠 20mg「ツルハラ」	547.3±20.8	55.8±2.4	2.9±0.1	7.7±1.2
標準製剤 (錠剤、20mg)	555.8±25.0	54.4±2.2	2.9±0.1	8.1±1.5

(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。

(2) 溶出挙動

ニフェジピン錠 10mg「ツルハラ」³⁾、ニフェジピン錠 20mg「ツルハラ」⁴⁾ 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。

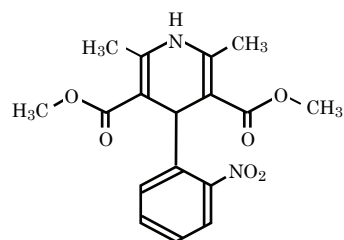
【薬効薬理】

ニフェジピンは血管平滑筋の収縮に必要な Ca²⁺の細胞内への流入を選択的に抑制する。冠血管拡張による酸素供給の増加とともに、末梢抵抗血管をも拡張して後負荷を軽減させることによって心仕事量を減少させ、心筋の虚血状態を改善する。また、末梢血管の拡張により血圧は低下する。

血管に対する作用に比し、心筋への抑制作用、刺激伝導系への作用は弱い。犬を用いた実験で冠血管拡張、冠血流量増加、全身血圧低下などの作用が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ニフェジピン（Nifedipine）

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

融点：172～175℃

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

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、3年間）の結果、ニフェジピン錠 10mg「ツルハラ」⁵⁾、ニフェジピン錠 20mg「ツルハラ」⁶⁾ は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

【包装】

錠 10mg：(PTP) 100 錠

錠 20mg：(PTP) 100 錠、1200 錠

【主要文献】

- 1) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 2) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 3) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 4) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 5) 鶴原製薬株式会社 社内資料
- 6) 鶴原製薬株式会社 社内資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料についても下記へご請求ください。

鶴原製薬株式会社 医薬情報部

〒563-0036 大阪府池田市豊島北 1 丁目 1 6 番 1 号

TEL：072-761-1456（代表） FAX：072-760-5252



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

(A52)
(A36)-37 22-1610
A610-S