

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L錠 10mg「サワイ」 ニフェジピンL錠 20mg「サワイ」

NIFEDIPINE L

ニフェジピン徐放錠

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤形 | 徐放性フィルムコーティング錠 |
| 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 | 錠10mg：1錠中日局ニフェジピン10mg含有 錠20mg：1錠中日局ニフェジピン20mg含有 |
| 一般名 | 和名：ニフェジピン 洋名：Nifedipine |
| 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：2008年 3月13日(販売名変更) 薬価基準収載年月日：2008年 6月20日(販売名変更) 発売年月日：1992年 7月10日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：沢井製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： http://med.sawai.co.jp |

本IFは2016年10月改訂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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<http://www.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。

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。

- 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 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 22 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 22 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 22 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 22 |
| 1. 販売名 | 2 | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 22 |
| 2. 一般名 | 2 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 22 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 22 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 7. 相互作用 | 23 |
| 5. 化学名(命名法) | 2 | 8. 副作用 | 25 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 9. 高齢者への投与 | 26 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 27 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 11. 小児等への投与 | 27 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 27 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | 13. 過量投与 | 27 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | 14. 適用上の注意 | 27 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | 15. その他の注意 | 27 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 16. その他 | 28 |
| 1. 剤形 | 6 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 29 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 1. 薬理試験 | 29 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | 2. 毒性試験 | 29 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | X. 管理的事項に関する項目 | 30 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 9 | 1. 規制区分 | 30 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 9 | 2. 有効期間又は使用期限 | 30 |
| 7. 溶出性 | 9 | 3. 貯法・保存条件 | 30 |
| 8. 生物学的試験法 | 11 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 30 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 11 | 5. 承認条件等 | 30 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 11 | 6. 包装 | 30 |
| 11. 力価 | 11 | 7. 容器の材質 | 30 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 12 | 8. 同一成分・同効薬 | 31 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 12 | 9. 国際誕生年月日 | 31 |
| 14. その他 | 12 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 31 |
| V. 治療に関する項目 | 13 | 11. 薬価基準収載年月日 | 31 |
| 1. 効能又は効果 | 13 | 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 | 31 |
| 2. 用法及び用量 | 13 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 31 |
| 3. 臨床成績 | 13 | 14. 再審査期間 | 31 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 15 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 32 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 15 | 16. 各種コード | 32 |
| 2. 薬理作用 | 15 | 17. 保険給付上の注意 | 32 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 16 | XI. 文献 | 33 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 16 | 1. 引用文献 | 33 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 19 | 2. その他の参考文献 | 33 |
| 3. 吸収 | 20 | XII. 参考資料 | 34 |
| 4. 分布 | 20 | 1. 主な外国での発売状況 | 34 |
| 5. 代謝 | 20 | 2. 海外における臨床支援情報 | 34 |
| 6. 排泄 | 20 | XIII. 備考 | 34 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 21 | その他の関連資料 | 34 |
| 8. 透析等による除去率 | 21 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ニフェジピンL錠10mg/L錠20mg「サワイ」は、日局ニフェジピンを含有する持続性Ca拮抗剤、高血圧・狭心症治療剤である。

ニフェジピンは、ドイツにて見いだされ、良好な冠循環作用が認められて、1974年に開発された。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、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、承認を得て上市に至った。

| | |
|----------------|----------------------|
| | アロトップL錠10/L錠20(旧販売名) |
| 承認申請に際し準拠した通知名 | 昭和55年5月30日 薬発第698号 |
| 承認 | 1991年12月 |
| 上市 | 1992年7月 |

2008年6月に「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、『ニフェジピンL錠10mg「サワイ」』及び『ニフェジピンL錠20mg「サワイ」』に販売名を変更した。

2012年4月にメディサ新薬株式会社から沢井製薬株式会社に製造販売承認が承継された。

また、ニフェジピン製剤として1日1回投与型(ニフェジピンCR錠10mg/CR錠20mg/CR錠40mg「サワイ」)、1日3回投与型(ニフェジピンカプセル5mg/カプセル10mg「サワイ」)を上市している。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1)ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬である。¹⁾

2)膜電位依存性L型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ることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。¹⁾

3)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、ショック、意識障害、肝機能障害、黄疸が報告されている(頻度不明)。

また、その他の副作用として、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、BUN上昇、顔面潮紅、熱感、頭痛、めまい、悪心・嘔吐、便秘、発疹、そう痒等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ニフェジピンL錠10mg「サワイ」

ニフェジピンL錠20mg「サワイ」

2) 洋名

NIFEDIPINE L

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ニフェジピン(JAN)

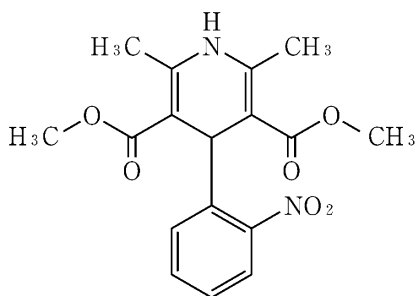
2) 洋名(命名法)

Nifedipine(JAN、INN)

3) ステム

-dipine : nifedipine系のcalcium ion channel blocker 末梢血管拡張剤

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

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

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。

溶解度(37°C)²⁾

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

3) 吸湿性

乾燥減量：0.5%以下(0.5g、105°C、2時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：172~175°C

5) 酸塩基解離定数

測定不能(水中で測定できるほどの塩基性を示さない)²⁾

6) 分配係数

1,673(n-octanol/水系)³⁾

7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

水：遮光下、37°C、24時間まで安定である。²⁾

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

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。²⁾

3. 有効成分の確認試験法

日局「ニフェジピン」の確認試験に準ずる。

- 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







4. 有効成分の定量法

日局「ニフェジピン」の定量法に準ずる。(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

| 品名 | 剤形 | 表 (直径mm) | 裏 (重量mg) | 側面 (厚さmm) | 性状 |
|-----------------------|--------------------|--|--|--|-----|
| ニフェジピンL錠 10mg「サワイ」 | 徐放性フィルム コーティング錠 |  6.1 |  約93 |  3.2 | 淡赤色 |
| ニフェジピンL錠 20mg「サワイ」 | 徐放性フィルム コーティング錠 |  7.1 |  約145 |  3.6 | 淡赤色 |

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日本薬局方外医薬品規格第3部 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。
(水(0.3% (w/v)ポリソルベート80添加)、30分：20～50%、60分：35～65%、12時間：70%以上)

3) 識別コード

- ニフェジピンL錠10mg「サワイ」：SW 083
- ニフェジピンL錠20mg「サワイ」：SW 084

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

- ニフェジピンL錠10mg「サワイ」：1錠中に日局ニフェジピン10mgを含有する。
- ニフェジピンL錠20mg「サワイ」：1錠中に日局ニフェジピン20mgを含有する。

2) 添加物

●ニフェジピンL錠10mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、結晶セルロース、サラシミツロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸ポリオキシシル、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール6000、ラウリル硫酸Naを含有する。

●ニフェジピンL錠20mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、結晶セルロース、サラシミツロウ、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸ポリオキシル、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール6000、ラウリル硫酸Na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

●ニフェジピンL錠10mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)⁴⁾

ニフェジピンL錠10mg「サワイ」をPTP包装(褐色ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

| 保存条件 | イニシャル | 室温・遮光 3年6ヵ月 |
|-------|------------------------|----------------|
| 性状 | 淡赤色の徐放性フィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 100.3 | 98.6 |

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

ニフェジピンL錠10mg「サワイ」をバラ包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

| 保存条件 | イニシャル | 室温・遮光 3年6ヵ月 |
|-------|------------------------|----------------|
| 性状 | 淡赤色の徐放性フィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 100.7 | 98.9 |

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

ニフェジピンL錠10mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で硬度低下が観察された。

IV. 製剤に関する項目

| 保存条件 | イニシャル | 温度 (40°C 3 ヶ月) | 湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月) | 光 (総照射量 60万lx・hr) |
|----------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------|
| 性 状 | 淡赤色のフィルム コーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 硬 度 (k g) | 7.0 | 7.0 | 4.5 | 6.9 |
| 溶 出 試 験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 定 量 試 験 [※] | 100.0 | 100.1 | 101.0 | 100.4 |

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

4) 粉砕後の安定性

ニフェジピンL錠10mg「サワイ」は、光に対して不安定であり、かつ徐放性の機構が損なわれるため、粉砕不可である。

●ニフェジピンL錠20mg「サワイ」⁵⁾

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

ニフェジピンL錠20mg「サワイ」をPTP包装(褐色ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(ポリエチレン袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

| 保 存 条 件 | イニシャル | 室温・遮光 3年6ヵ月 |
|----------------------|------------------------|----------------|
| 性 状 | 淡赤色の徐放性フィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 溶 出 試 験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定 量 試 験 [※] | 100.1 | 98.1 |

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(長期保存試験)

ニフェジピンL錠20mg「サワイ」をバラ包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

| 保 存 条 件 | イニシャル | 室温・遮光 3年6ヵ月 |
|----------------------|------------------------|----------------|
| 性 状 | 淡赤色の徐放性フィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 溶 出 試 験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定 量 試 験 [※] | 100.1 | 97.5 |

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

ニフェジピンL錠20mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。

| 保存条件 | イニシャル | 温度 (40°C 3 カ月) | 湿度 (25°C75%RH 3 カ月) | 光 (総照射量 60万lx・hr) |
|----------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------|
| 性 状 | 淡赤色のフィルム コーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 硬 度 (k g) | 8.0 | 9.5 | 6.8 | 8.7 |
| 溶 出 試 験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 定 量 試 験 [※] | 100.0 | 98.9 | 99.9 | 98.7 |

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

4) 粉砕後の安定性

ニフェジピンL錠20mg「サワイ」は、光に対して不安定であり、かつ徐放性の機構が損なわれるため、粉砕不可である。

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)

該当資料なし

7. 溶出性

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●ニフェジピンL錠10mg「サワイ」⁶⁾

| | | |
|------|--|--|
| 通知等 | 「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成12年12月4日 医薬審第1280号 | |
| 試験条件 | パドル法 | 75rpm(ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加:pH1.2、4.0、6.8、水) |
| 試験回数 | 6ベッセル | |

【結果及び考察】

<75rpm：pH1.2ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が30%(30分)、50%(60分)及び規定された試験時間(120分)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<75rpm：pH4.0ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が30%(0.25時間)、50%(1時間)及び80%(5時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<75rpm：pH6.8ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が30%(0.25時間)、50%(1時間)及び80%(6時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

IV. 製剤に関する項目

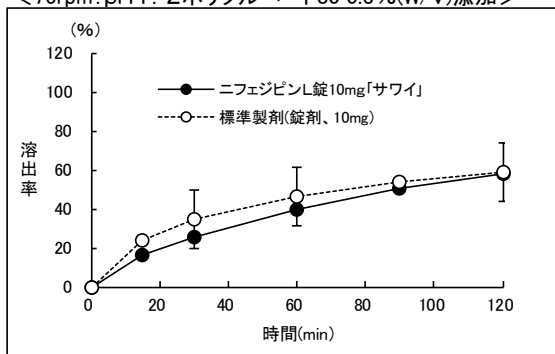
<75rpm: 水ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が30%(0.25時間)、50%(1時間)及び80%(6時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

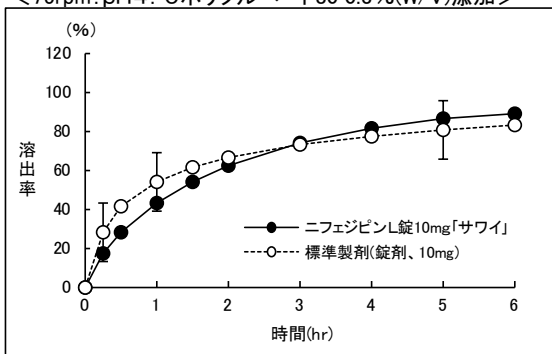
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

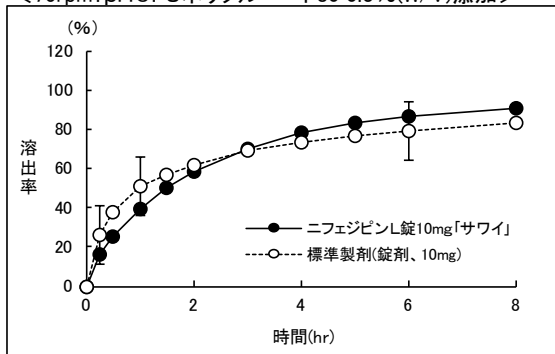
<75rpm: pH1.2ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>



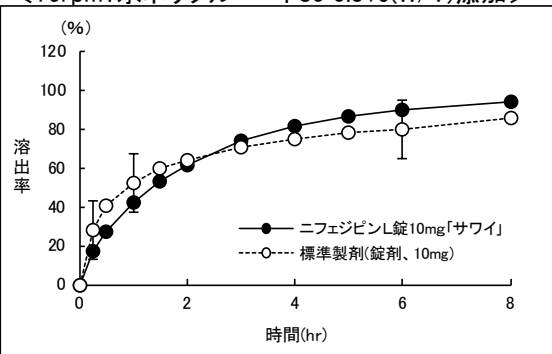
<75rpm: pH4.0ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>



<75rpm: pH6.8ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>



<75rpm: 水ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>



(I : 判定基準の適合範囲)

●ニフェジピンL錠20mg「サワイ」⁷⁾

| | | |
|------|--|--|
| 通知等 | 「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」：平成12年12月4日 医薬審第1280号 | |
| 試験条件 | パドル法 | 75rpm(ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加:pH1.2、4.0、6.8、水) |
| 試験回数 | 6ベッセル | |

【結果及び考察】

<75rpm: pH1.2ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が30%(30分)、50%(90分)及び規定された試験時間(120分)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<75rpm: pH4.0ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が30%(0.25時間)、50%(1時間)及び80%(6時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<75rpm: pH6.8ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>

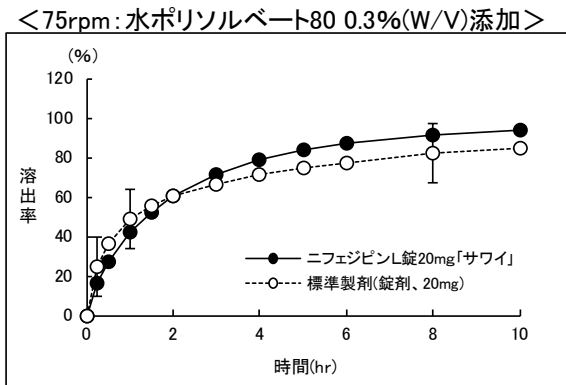
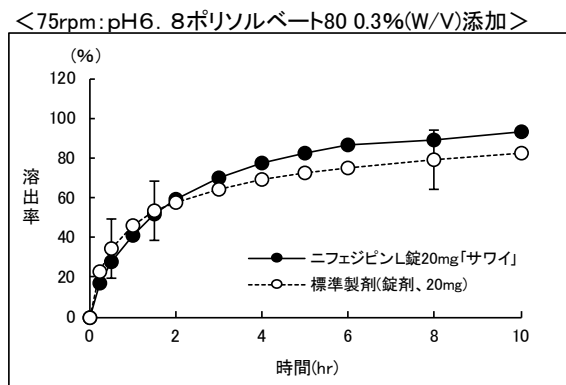
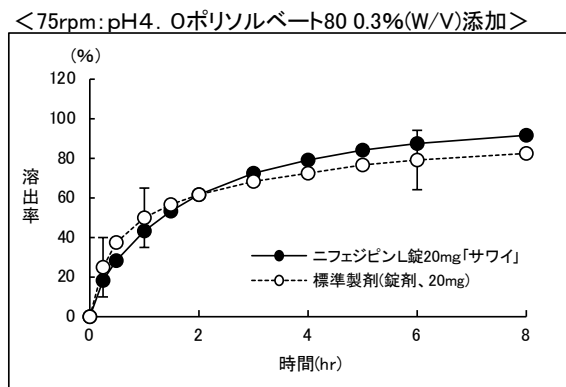
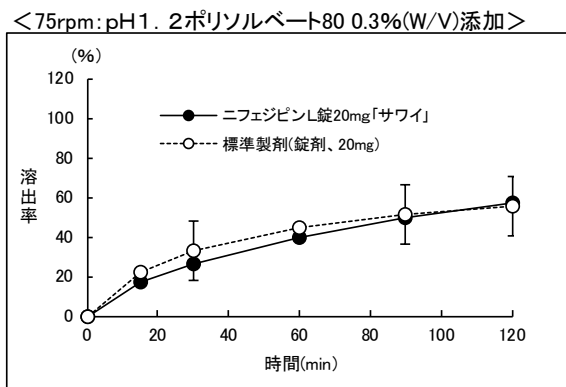
標準製剤の平均溶出率が30%(0.5時間)、50%(1.5時間)及び80%(8時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<75rpm: 水ポリソルベート80 0.3%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が30%(0.25時間)、50%(1時間)及び80%(8時間)付近の3時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)



(I : 判定基準の適合範囲)

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

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

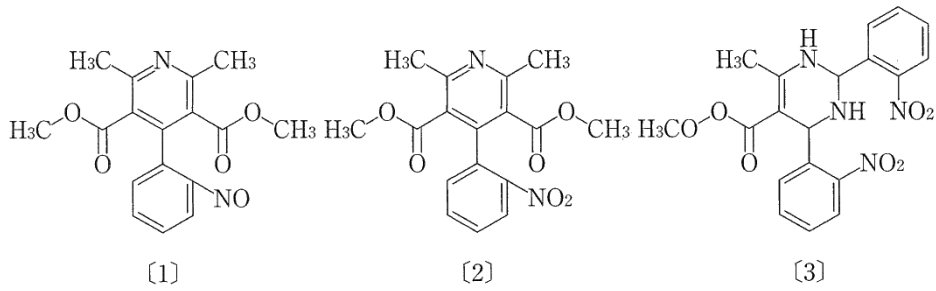
11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分に混在が予想される類縁物質には塩基性物質として次の〔1〕〔2〕〔3〕が考えられる。¹⁾



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、腎性高血圧症
狭心症

2. 用法及び用量……………
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。

3. 臨床成績……………
ニフェジピン製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。
 - 1) 臨床データパッケージ
該当しない

 - 2) 臨床効果
対象疾患：狭心症
対照薬：ニフェジピンカプセル(1日3回投与型)
臨床効果：有効率72.5%、有用度72.5%で同様以上の効果が認められた。⁸⁾

 - 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

V. 治療に関する項目

(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……………
ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬
アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩等

2. 薬理作用……………
ニフェジピンの薬理作用について以下のとおり報告されている。
 - 1) 作用部位・作用機序
膜電位依存性L型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ることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。¹⁾

 - 2) 薬効を裏付ける試験成績
動物実験で、総末梢血管抵抗の低下及び心筋の収縮性抑制に基づく心筋の酸素需要の減少と、冠血管の拡張と側副血行路の発達による心筋虚血部への酸素供給の増加が認められている。⁹⁾

 - 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

ニフェジピン製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

VII. -1. -3) 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>

●ニフェジピンL錠10mg「サワイ」¹⁰⁾

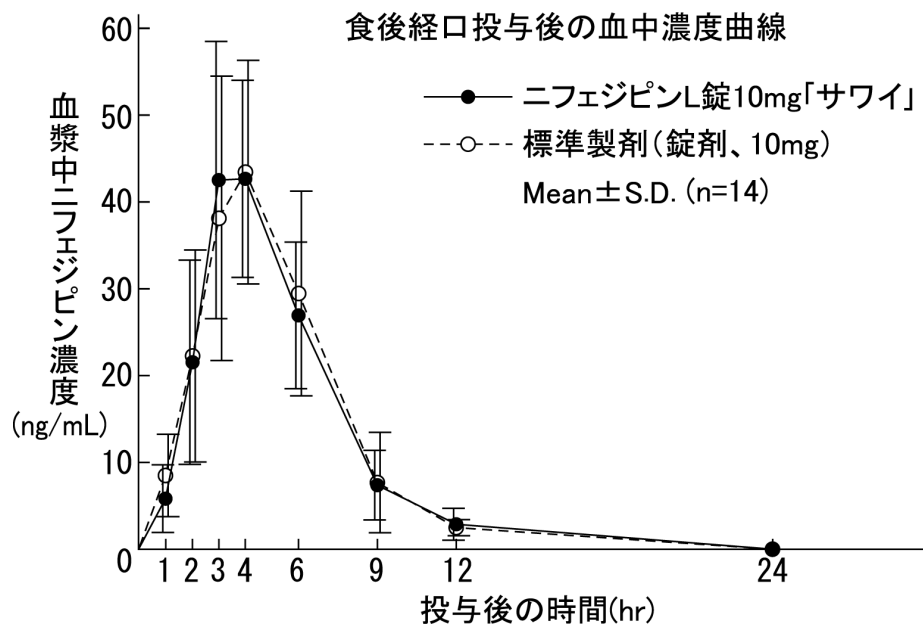
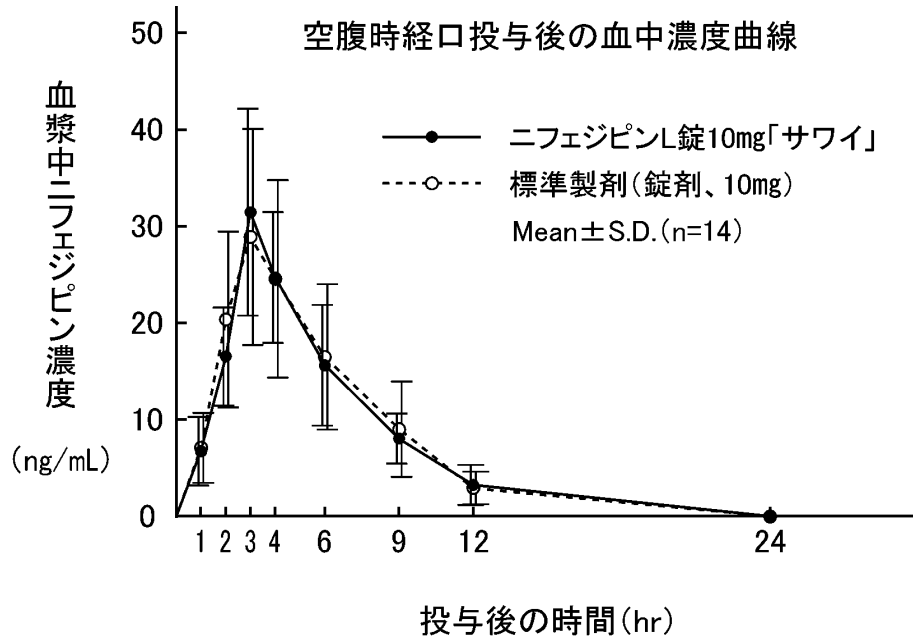
| | |
|------|--|
| 通知等 | 「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」 ：昭和55年5月30日 薬審第718号 |
| 採血時点 | 0、1、2、3、4、6、9、12、24hr |
| 休薬期間 | 2週間 |
| 測定方法 | 高速液体クロマトグラフィー |

ニフェジピンL錠10mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ニフェジピンとして10mg)空腹時及び食後単回経口投与(クロスオーバー法)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、Cmax)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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL) |
|-------|-----------------------|-----------------|--------------|--------------------------|-------------------------------------|
| 空腹時投与 | ニフェジピンL錠 10mg「サワイ」 | 31.4±10.7 | 3.0±0.0 | 3.0±1.0 | 179.6±46.8 |
| | 標準製剤 (錠剤、10mg) | 31.3±11.9 | 3.0±0.6 | 2.9±0.7 | 183.5±61.4 |
| 食後投与 | ニフェジピンL錠 10mg「サワイ」 | 48.0±13.2 | 3.5±0.5 | 2.0±0.6 | 245.5±52.5 |
| | 標準製剤 (錠剤、10mg) | 47.4±14.8 | 3.7±0.5 | 1.9±0.4 | 250.7±71.9 |

(Mean±S.D.)



●ニフェジピンL錠20mg「サワイ」^{11, 12)}

| | |
|------|--|
| 通知等 | 「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」 ：昭和55年5月30日 薬審第718号 |
| 採血時点 | 0、1、2、3、4、6、9、12、24、36hr |
| 休薬期間 | 2週間 |
| 測定方法 | 高速液体クロマトグラフィー |

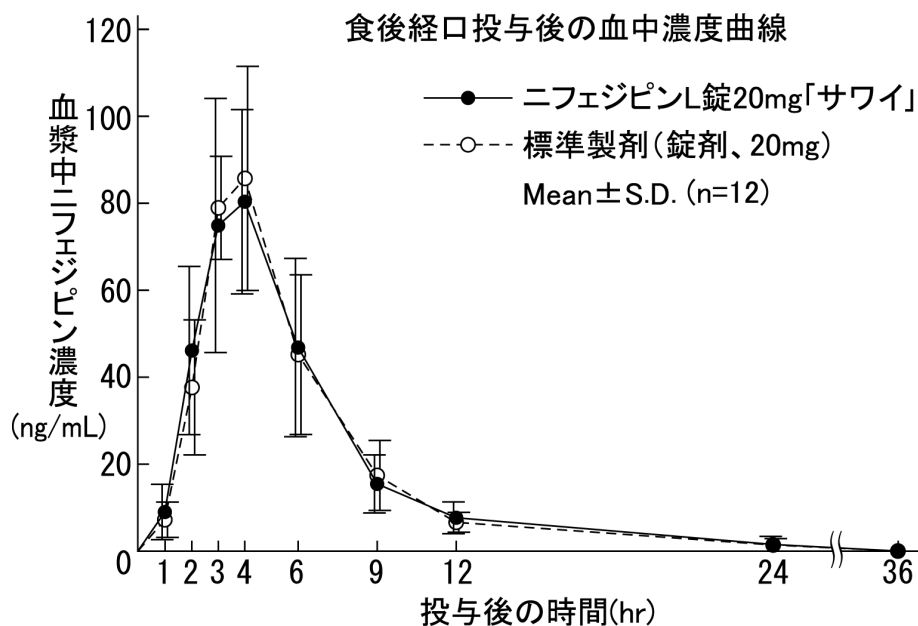
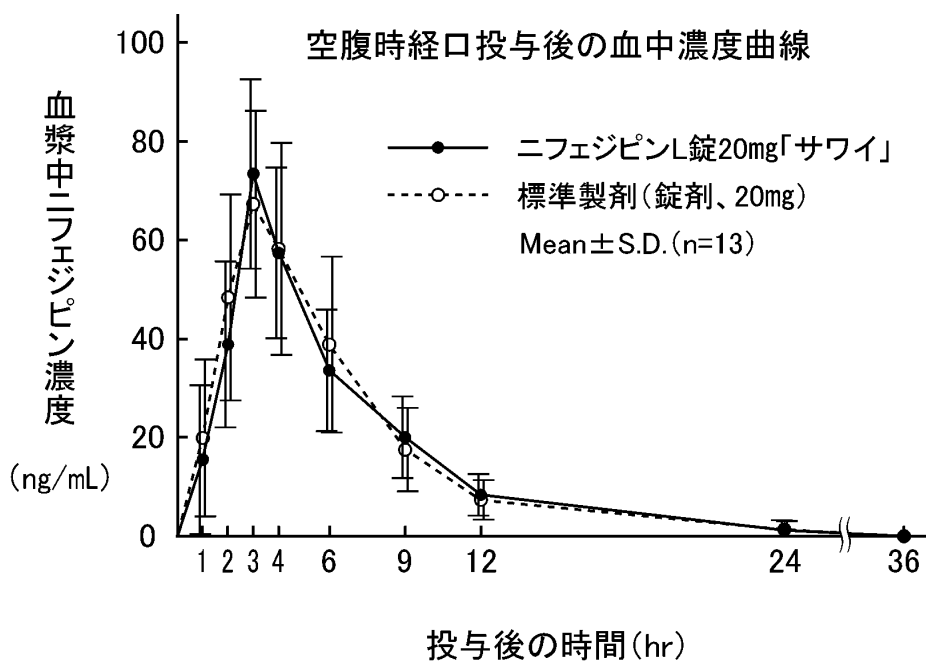
ニフェジピンL錠20mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ニフェジピンとして20mg)空腹時及び食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ニフェジピン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

VII. 薬物動態に関する項目

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-36hr} (ng·hr/mL) |
|-------|-----------------------|-----------------|--------------|--------------------------|-------------------------------------|
| 空腹時投与 | ニフェジピンL錠 20mg「サワイ」 | 75.0±17.3 | 2.8±0.4 | 3.9±1.7 | 435.5±112.2 |
| | 標準製剤 (錠剤、20mg) | 70.7±19.9 | 2.8±0.6 | 3.6±1.6 | 443.2±147.2 |
| 食後投与 | ニフェジピンL錠 20mg「サワイ」 | 90.3±18.6 | 3.7±0.5 | 4.4±2.3 | 495.0±140.5 |
| | 標準製剤 (錠剤、20mg) | 92.8±18.4 | 3.6±0.5 | 4.1±2.2 | 484.4±114.6 |

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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. 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

初回通過効果による代謝のため、バイオアベイラビリティは約50%である。¹⁾

4) 消失速度定数

- ニフェジピンL錠10mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ニフェジピンとして10mg)空腹時及び食後単回経口投与した場合の消失速度定数¹⁰⁾
[空腹時]0.258±0.077hr⁻¹、[食後]0.377±0.112hr⁻¹
- ニフェジピンL錠20mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ニフェジピンとして20mg)空腹時及び食後単回経口投与した場合の消失速度定数¹²⁾
[空腹時]0.212±0.094hr⁻¹、[食後]0.204±0.104hr⁻¹

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

96%¹⁾

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

経口投与後、投与量の90%以上が速やかに吸収される。¹⁾

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

<参考>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

母乳中へ移行することが報告されている。

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

肝で代謝を受ける。¹⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

主にチトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

3) 初回通過効果の有無及びその割合

VII. -2. -3)参照

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

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。¹⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

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.....

過量投与時の処置：蛋白結合率が高いので、血液透析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

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) 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。〕

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) 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)

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**を起し、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。

7. 相互作用

本剤は主にチトクロームP450 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

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。 |
| ジゴキシシン | ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがある。 ジゴキシシン中毒症状(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P450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P450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P450)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P450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。 |
| 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------------|--|--|
| 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、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。 |

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

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。

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

| 2) その他の副作用 | | 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 | 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 | 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 | 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 | 発疹、そう痒、光線過敏症、紫斑、血管浮腫 |
| 口 | 腔 | 歯肉肥厚 |
| 代 | 謝 | 高血糖 |
| 血 | 液 | 血小板減少、貧血、白血球減少 |
| 呼 | 吸 | 呼吸困難、咳嗽、鼻出血、鼻閉 |
| そ | の | 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 |

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ニフェジピン製剤(徐放性、1日2回投与型)の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は5.12%(809/15,802)であり、主な副作用は顔面潮紅1.20%、めまい0.70%、頭痛0.66%、動悸0.34%、ALT(GPT)上昇0.30%、血圧降下0.30%等であった。¹³⁾

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

【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

| 副作用 | | 頻度不明 |
|---|---|----------------------|
| 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。太字の副作用については投与を中止すること。 | | |
| 過 | 敏 | 発疹、そう痒、光線過敏症、紫斑、血管浮腫 |

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(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

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。〕
- 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。〕

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

- 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。

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)

15. その他の注意

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

16. その他.....

IX. 非臨床試験に関する項目

ニフェジピンの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

LD₅₀ (mg/kg)¹⁴⁾

| 動物種 | 性 | 経口 | 腹腔内 |
|-----|---|-------|-----|
| マウス | ♂ | 1,850 | 220 |
| ラット | ♀ | 2,700 | 230 |

2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

ラット、4週間経口。1日50mg/kg以下では特に留意すべき毒性はみられなかった。¹⁵⁾

2) 慢性毒性試験

ラット、24週間経口。1日50mg/kg以下では特に留意すべき毒性はみられなかった。¹⁵⁾

3) 生殖発生毒性試験

VIII. -10. 参照

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

| | 規制区分 |
|------|-------------------------|
| 製剤 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} |
| 有効成分 | 劇薬 |

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年6ヵ月

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

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)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

バラ：1,000錠

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

[ピロー]ポリエチレンフィルム

バラ：ポリエチレン袋

8. 同一成分・同効薬
- 同一成分：ニフェジピンカプセル 5 mg/カプセル10mg/CR錠10mg/CR錠20mg/CR錠40mg
「サワイ」
アダラートカプセル 5 mg/カプセル10mg/L錠10mg/L錠20mg/CR錠10mg/
CR錠20mg/CR錠40mg
- 同効薬：ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬
アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩等
9. 国際誕生年月日
- 該当しない
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
- ニフェジピンL錠10mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2008年3月13日(販売名変更)、承認番号：22000AMX00742000
アロトップL錠10(旧販売名)
製造販売承認年月日：1991年12月7日、承認番号：(03AM)0976
- ニフェジピンL錠20mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2008年3月13日(販売名変更)、承認番号：22000AMX00743000
アロトップL錠20(旧販売名)
製造販売承認年月日：1991年12月7日、承認番号：(03AM)0975
11. 薬価基準収載年月日
- ニフェジピンL錠10mg「サワイ」：2008年6月20日(販売名変更)
アロトップL錠10(旧販売名)：1992年7月10日 経過措置期間終了：2009年3月31日
- ニフェジピンL錠20mg「サワイ」：2008年6月20日(販売名変更)
アロトップL錠20(旧販売名)：1992年7月10日 経過措置期間終了：2009年3月31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
- 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

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 品名 | HOT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 |
|-------------------|-----------|-----------------------|---------------|
| ニフェジピンL錠10mg「サワイ」 | 103183601 | 2171014G1011 | 620007014 |
| ニフェジピンL錠20mg「サワイ」 | 103198001 | 2171014G2018 | 620007015 |

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。

XI . 文献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-3749-C-3753.
 - 2) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 9, 薬事日報社, 2001, p. 134.
 - 3) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物療法, 改訂2版, じほう, 2009, p. 299-300.
 - 4)~5) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
 - 6)~7) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
 - 8) JAPAN DRUGS編集委員会編, JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008~2009年版, メディカルレビュー社, 2008, p. 1315-1318.
 - 9) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十五改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2006, C-2972-C-2977.
 - 10) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 11) 矢田登他, 薬理と治療, **23**(3), 645(1995).
 - 12) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 13) 医薬品副作用情報, 第15分冊, 薬務公報社, 1993, p. 18-21.
 - 14) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p. 355-356.
 - 15) 堀岡正義他編, 新開発医薬品便覧, 第3版, じほう, 1983, p. 528-529.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

