

持続性Ca拮抗剤 高血圧・狭心症治療剤

ニフェジピン徐放錠

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 Tablets [SAWAI]

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠10mg	錠20mg
承認番号	22000AMX00742000	22000AMX00743000
販売開始	1992年7月	1992年7月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

品 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」
有効成分 [1錠中]	日局ニフェジピン 10mg 20mg	
添加剤	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ド、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	

3.2 製剤の性状

品 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」
外 形		
剤 形	徐放性フィルムコーティング錠	
性 状	淡赤色	
直径(mm)	6.1	7.1
厚さ(mm)	3.2	3.6
重量(mg)	約93	約145
識別コード	SW 083	SW 084

4. 効能又は効果

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症
- 狭心症

6. 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。〔9.8、11.1.3、11.1.4参照〕
- 8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。〔16.6.1参照〕

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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、剤形ごと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。

- 9.5.2 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。〔10.2参照〕

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。〔8.2参照〕

10. 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。

10.2 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。	薬理学的な相加・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。	薬理学的な相加・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。 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、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 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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) [9.5.2参照]	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。	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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 紅皮症(はく脱性皮膚炎)(頻度不明)

11.1.2 無顆粒球症、血小板減少(いずれも頻度不明)

11.1.3 ショック(頻度不明)

[8.2参照]

11.1.4 意識障害(頻度不明)

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。

[8.2参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、 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。

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
肝臓	ALT上昇、AI-P上昇	AST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、動悸	潮紅、血圧低下、頻脈	起立性低血圧、浮腫(下肢、顔面等)、胸部痛、頻尿、発汗、悪寒
精神神経系	頭痛、めまい、倦怠感、眠気	不眠、振戦	脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感、異常感覚
消化器	悪心・嘔吐	便秘、下痢、口渇、胸やけ、食欲不振	上腹部痛、腹部不快感、鼓腸
過敏症		そう痒	発疹、光線過敏症、紫斑、血管浮腫

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
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

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

タンパク結合率が高いので、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

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

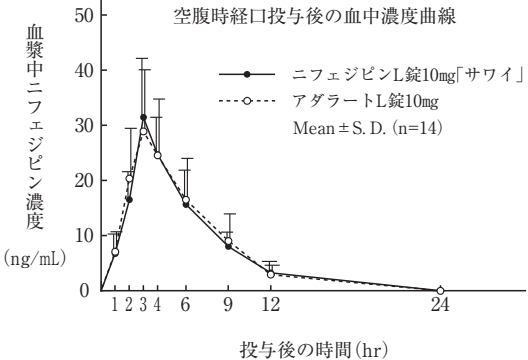
16.1.1 生物学的同等性試験

〈ニフェジピン錠10mg「サワイ」〉

ニフェジピン錠10mg「サワイ」とアダラートL錠10mg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¹⁾。

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 (n=14)	ニフェジピン錠10mg「サワイ」	31.4±10.7	3.0±0.0	3.0±1.0	179.6±46.8
	アダラートL錠10mg	31.3±11.9	3.0±0.6	2.9±0.7	183.5±61.4
食後 (n=14)	ニフェジピン錠10mg「サワイ」	48.0±13.2	3.5±0.5	2.0±0.6	245.5±52.5
	アダラートL錠10mg	47.4±14.8	3.7±0.5	1.9±0.4	250.7±71.9

(Mean±S. D.)



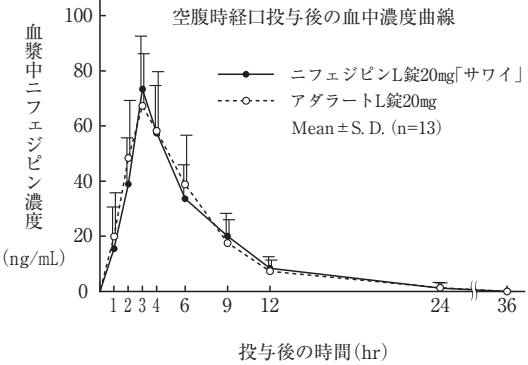
〈ニフェジピン錠20mg「サワイ」〉

ニフェジピン錠20mg「サワイ」とアダラートL錠20mg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²⁾。

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 (n=13)	ニフェジピン錠20mg「サワイ」	75.0±17.3	2.8±0.4	3.9±1.7	435.5±112.2
	アダラートL錠20mg	70.7±19.9	2.8±0.6	3.6±1.6	443.2±147.2
食後 (n=12)	ニフェジピン錠20mg「サワイ」	90.3±18.6	3.7±0.5	4.4±2.3	495.0±140.5
	アダラートL錠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。

16.3 分布

ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄された。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない³⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A 8例)又は中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B 8例)のある患者にニフェジピンGITS錠(Gastrointestinal Therapeutic System、承認外剤形)30mgとカンデサルタン シレキセチル8mgとの配合錠(国内未承認)を単回投与したとき、健康成人と比べてニフェジピンのAUCはそれぞれ93%、253%上昇し、Cmaxはそれぞれ64%、171%上昇した⁴⁾(外国人データ)。^[9.3.1参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈狭心症〉

各種病型の狭心症でニフェジピンの軟カプセル剤を対照薬とした二重盲検比較試験により有用性が認められている⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質であるCaの血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす⁶⁾。

18.1.1 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する^{7)、8)}。

18.1.2 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血行路の発達を促進し、また冠血管攣縮を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する⁹⁾⁻¹¹⁾。

18.1.3 ATP、CP等高エネルギーリン酸化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める¹²⁾。

18.1.4 血管平滑筋の細胞内Ca過負荷による動脈壁へのCa沈着やアテローム性動脈硬化等の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する^{13)、14)}。

18.2 血圧に及ぼす作用

18.2.1 本態性高血圧症及び腎性高血圧症患者11例に1回20mgを1日2回、9～23ヵ月間単独又は従来の治療薬に追加して経口投与した場合、収縮期及び拡張期血圧の平均値は投与前173.6/107.5mmHgより投与後2週目には145.3/88.3mmHg、4週目には127.4/82.0mmHgと有意に下降し、以後長期にわたり良好な血圧を維持する¹⁵⁾。

18.2.2 高血圧症患者21例に1回20mgを1日2回経口投与した場合、1日8回の血圧測定値の標準偏差と血圧日内較差からみた血圧日内変動の大きさには有意の変化を及ぼさず、1日の血圧日内変動のパターンにも大きな変化を及ぼさない⁷⁾。

18.3 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5μg/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない⁸⁾。

18.4 冠循環に及ぼす作用

18.4.1 麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1～5μg/kgで、3μg/kgの場合、総冠血流量はほぼ100%増加する。また300μg/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する⁹⁾。

18.4.2 正常成犬に1日60mgを約4ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の結紮1週間後における摘出心の冠動脈造影から冠動脈間吻合の数、口径の大きさともに有意に発達する¹⁰⁾。

18.5 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

18.5.1 麻酔開胸犬に1、3、10μg/kgを静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ10、20、31%低下し、同時に心筋酸素消費量は8、20、33%減少する¹⁶⁾。

18.5.2 家兎に2mg/kgを1日2回、4～5日間あらかじめ皮下投与した後の摘出心では、90分間の虚血時及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化的リン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内のCa含量の増加が抑制される。また同時に心筋細胞内の高エネルギーリン酸化合物(ATP、CP)が保持される¹²⁾。

18.6 血管・臓器に及ぼす作用

18.6.1 高血圧自然発症ラット(生後4週齢)に1日50～150mg/kgを5ヵ月間経口投与した実験では大動脈及び腸間膜動脈壁のCaの異常蓄積(Mönckeberg型動脈硬化症)は有意に抑制される¹³⁾。

18.6.2 Dahl食塩感受性高血圧ラットに8%NaClを負荷し、ニフェジピン300ppmを6週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心、腎、腸間膜の動脈における内膜の肥厚や類線維壊死の発生を抑制するとともに修復する¹⁴⁾。

18.7 その他の作用

18.7.1 血小板

麻酔犬に1分間当り4μg/kgを静脈内に持続投与した実験では、両側大腿動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での¹¹¹In標識自家血小板の沈着及び血小板沈着総数は有意に低下する¹⁷⁾。

18.7.2 房室伝導

麻酔開胸犬に総冠血流量を100%増加する用量の3μg/kgから10μg/kgを静脈内投与した実験では、in situ心臓の房室伝導は抑制されずむしろ軽度促進する。30μg/kgまで増量すると房室伝導時間と房室伝導系の機能不応期はともに延長するが、それぞれ約20、30ミリ秒の延長にとどまり、何ら障害を及ぼさない¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニフェジピン(Nifedipine)

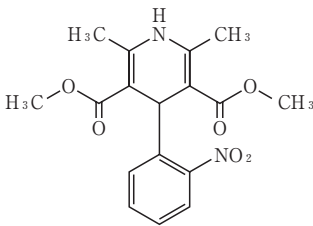
化学名：Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C₁₇H₁₈N₂O₆

分子量：346.33

融点：172～175℃

構造式：



性状：黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。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。光によって変化する。

20. 取扱い上の注意

開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ニフェジピン錠10mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

〈ニフェジピン錠20mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 社内資料：生物学的同等性試験(錠10mg)
- 社内資料：生物学的同等性試験(錠20mg)
- Duhm, B. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1972 ; 22 : 42-53
- Liu, Y. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2017 ; 55 : 246-255
- 中村芳郎他：臨牀と研究, 1983 ; 60 : 2073-2087

- Fleckenstein, A. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1972 ; 22 : 22-33
- 栃久保修他：薬理と治療, 1983 ; 11 : 3877-3889
- Hayase, S. et al. : Jpn. Circulation J., 1971 ; 35 : 903-914
- 橋本虎六他：心臓, 1971 ; 3 : 1294-1304
- Kanazawa, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1974 ; 24 : 1267-1274
- Taira, N. et al. : 5th International Adalat® Symposium, Excerpta Medica, 1983 ; 17-25
- Nayler, W. G. et al. : Am. J. Cardiol., 1980 ; 46 : 242-248
- Fleckenstein, A. et al. : 5th International Adalat® Symposium, Excerpta Medica, 1983 ; 36-52
- Kazda, S. et al. : 5th International Adalat® Symposium, Excerpta Medica, 1983 ; 133-143
- 阿部圭志他：臨牀と研究, 1984 ; 61 : 1279-1285
- Vater, W. : 2nd International Adalat® Symposium, Springer, 1975 ; 77-81
- Pumphrey, C. W. et al. : Am. J. Cardiol., 1983 ; 51 : 591-595
- Taira, N. et al. : 2nd International Adalat® Symposium, Springer, 1975 ; 40-48

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ジェネリック株式会社 お客様相談室
〒108-0014 東京都港区芝五丁目33番11号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

*26.2 販売元



日本ジェネリック株式会社
東京都港区芝五丁目33番11号

530159000-005

KA2 A240705