

貯法：室温保存
有効期間：3年

ニフェジピンカプセル5mg 「ツルハラ」

ニフェジピン錠10mg 「ツルハラ」

劇薬
処方箋医薬品^注

日本薬局方 ニフェジピン細粒

ニフェジピン細粒1% 「ツルハラ」

Nifedipine Capsules / Tablets / Fine Granules 「TSURUHARA」

	カプセル5mg	錠10mg	細粒1%
承認番号	22600AMX00577000	22600AMX00886000	22600AMX00855000
販売開始	2011年7月	1981年9月	1994年7月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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。〕
2.3 急性心筋梗塞の患者〔急激な血行動態の変化により、病態が悪化するおそれがある。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ニフェジピンカプセル5mg 「ツルハラ」	ニフェジピン錠10mg 「ツルハラ」	ニフェジピン細粒1% 「ツルハラ」
有効成分	1カプセル中 ニフェジピン 5mg	1錠中 ニフェジピン 10mg	1g中 ニフェジピン 10mg
添加剤	マクロゴール400、プロピレングリコール、グリチルリチン酸二カリウム、ハッカ油および同じく添加物としてカプセル本体中にゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、酸化チタン、黄色5号	黄色5号アルミニウムレーキ、合成ケイ酸アルミニウム、ヒドロキシプロピルスターチ、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、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、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン	ラウリル硫酸ナトリウム、乳糖水和物、マクロゴール6000、ポビドン、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

販売名	ニフェジピンカプセル5mg 「ツルハラ」	ニフェジピン錠10mg 「ツルハラ」	ニフェジピン細粒1% 「ツルハラ」
剤形	軟カプセル剤 (内容物は黄色～帯赤黄色の粘性液体)	フィルムコーティング錠	細粒剤
色調	橙色	淡橙色	黄色
外形	—		—
大きさ	直径	—	約7.1mm
	長径	約10.6mm	—
	短径	約6.8mm	—
	厚さ	—	約3.5mm
質量	約340mg	約99.5mg	—
におい	やや特異なにおいがある	—	においはない
味	—	—	やや甘い

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

ニフェジピンとして、通常成人1回10mgを1日3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¹⁾。
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²⁾。
9.1.5 不安定狭心症の患者
急激な血行動態の変化により、症状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³⁾。

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。

- 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

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。 [8.2 参照]

10. 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。 [16.4 参照]

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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。

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(剥脱性皮膚炎) (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

	頻度不明
肝臓	ALT上昇、Al-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 ⁴⁾ 、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

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

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

14.1 薬剤調製時の注意

<細粒>

本剤を容器から取り出して調剤する場合には、光に不安定であるため、できるだけ光にあてないよう注意すること。

14.2 薬剤交付時の注意

<カプセル、錠>

14.2.1 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。

<カプセル>

14.2.2 速効性を期待した本剤の舌下投与（カプセルをかみ砕いた後、口中に含むか又はのみこませること）は、過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので、用いないこと。

<細粒>

14.2.3 本剤をかみ砕かず服用するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国においてニフェジピン（徐放剤を除く）に関し、急性心筋梗塞及び不安定狭心症等の患者を対象にした複数文献報告を用いたメタアナリシスの結果、高用量（1日80mg）投与群で非心臓死を含む全死亡へのリスク比が増加したとの報告や、高齢の高血圧症患者を対象にした観察研究で、本剤投与群の生存率が他の降圧剤投与群と比べて低かったとの報告がある。

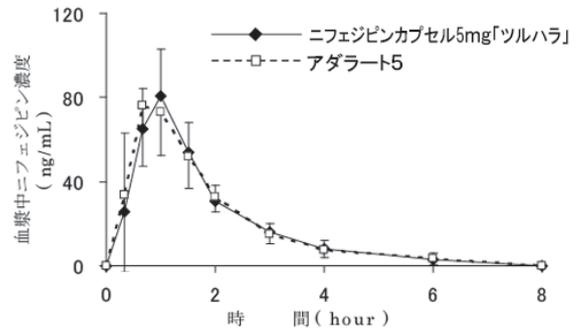
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

<ニフェジピンカプセル5mg「ツルハラ」>

ニフェジピンカプセル5mg「ツルハラ」とアダラート5を、それぞれ1カプセル（ニフェジピン5mg）クロスオーバー法により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⁵⁾。

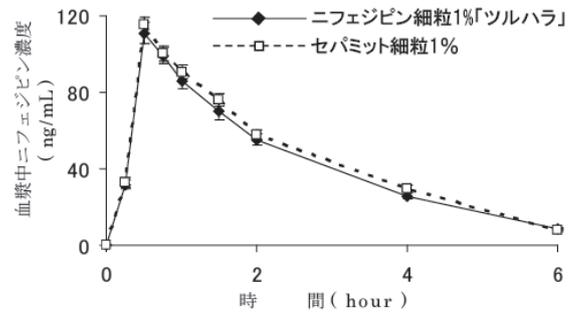


	判定パラメータ		参考パラメータ
	AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
ニフェジピンカプセル5mg「ツルハラ」	148.0 ± 17.2	90.9 ± 12.5	0.8 ± 0.3
アダラート5	151.2 ± 20.2	94.7 ± 14.1	0.7 ± 0.2

(Mean ± S.D., n=12)

<ニフェジピン細粒1%「ツルハラ」>

ニフェジピン細粒1%「ツルハラ」とセパミット細粒1%をそれぞれ1g（ニフェジピン10mg）、クロスオーバー法により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⁶⁾。



	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)	t1/2 (hr)
ニフェジピン細粒1%「ツルハラ」	256.6 ± 12.8	111.1 ± 5.7	0.5 ± 0.0	1.7 ± 0.1
セパミット細粒1%	272.9 ± 12.0	115.2 ± 4.4	0.5 ± 0.04	1.9 ± 0.1

(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。

16.4 代謝

本剤は主にCYP3A4によって酸化される⁷⁾。[10. 参照]

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⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ニフェジピン（Nifedipine）

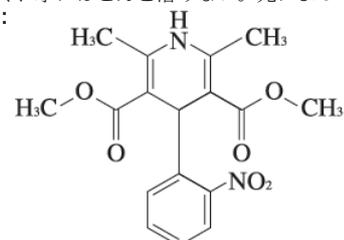
化学名：Dimethyl 2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylate

分子式：C₁₇H₁₈N₂O₆

分子量：346.33

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。

化学構造式：



融 点：172～175℃

20. 取扱い上の注意

<カプセル、錠>

20.1 アルミ袋開封後は遮光して保存すること。

<細粒>

20.2 SP包装開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

<ニフェジピンカプセル5mg「ツルハラ」>

PTP：100カプセル（10カプセル×10）

<ニフェジピン錠10mg「ツルハラ」>

PTP：100錠（10錠×10）、1,200錠（10錠×120、乾燥剤入り）

<ニフェジピン細粒1%「ツルハラ」>

分包：1g×1,000包

23. 主要文献

- 1) Bursztyn, M. et al. : Arch. Intern. Med. 1986 ; 146 : 397
- 2) Elkayam, U. et al. : Circulation. 1990 ; 82 : 1954-1961
- 3) Kleinbloesem, C.H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1986 ; 40 : 21-28
- 4) Zenarola, P. et al. : Dermatologica 1991 ; 182 : 196-198
- 5) 鶴原製薬株式会社社内資料：生物学的同等性試験（カプセル5mg）
- 6) 鶴原製薬株式会社社内資料：生物学的同等性試験（細粒1%）
- 7) Muller-Enoch, D. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. 1999 ; 49 : 470-475
- 8) Fleckenstein, A. et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res., 1972 ; 22 (1) : 22-33

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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16番1号

TEL : 072-761-1456（代表） FAX : 072-760-5252

26. 製造販売業者等

26.1 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