

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続性Ca拮抗剤（高血圧・狭心症治療剤）

ニフェジピン徐放錠

アダラート®CR 錠 10mg

アダラート®CR 錠 20mg

アダラート®CR 錠 40mg

Adalat CR tablets 10mg/20mg/40mg

剤形	錠剤（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 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アダラートCR錠10mg：1錠中，日局ニフェジピン10mg アダラートCR錠20mg：1錠中，日局ニフェジピン20mg アダラートCR錠40mg：1錠中，日局ニフェジピン40mg
一般名	和名：ニフェジピン（JAN） 洋名：Nifedipine（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1998年4月10日 薬価基準収載年月日：1998年6月12日 販売開始年月日：1998年6月16日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 I F は 2023 年 2 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	1	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
(1)承認条件	2	
(2)流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	2	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	3	
(1)和名	3	
(2)洋名	3	
(3)名称の由来	3	
2. 一般名	3	
(1)和名(命名法)	3	
(2)洋名(命名法)	3	
(3)ステム	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名(命名法)又は本質	3	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	4	
(1)外観・性状	4	
(2)溶解性	4	
(3)吸湿性	4	
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	
(5)酸塩基解離定数	4	
(6)分配係数	4	
(7)その他の主な示性値	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
(1)剤形の区別	6	
(2)製剤の外観及び性状	6	
(3)識別コード	6	
(4)製剤の物性	7	
(5)その他	7	
2. 製剤の組成	7	
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7	
(2)電解質等の濃度	7	
(3)熱量	7	
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	
4. 力価	7	
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	
9. 溶出性	8	
10. 容器・包装	10	
(1)注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	10	
(2)包装	10	
(3)予備容量	10	
(4)容器の材質	10	
11. 別途提供される資材類	10	
12. その他	10	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	11	
2. 効能又は効果に関連する注意	11	
3. 用法及び用量	11	
(1)用法及び用量の解説	11	
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	11	
4. 用法及び用量に関連する注意	12	
5. 臨床成績	12	
(1)臨床データパッケージ	12	
(2)臨床薬理試験	12	
(3)用量反応探索試験	12	
(4)検証的試験	15	
1)有効性検証試験	15	
2)安全性試験	15	
(5)患者・病態別試験	16	
(6)治療的使用	17	
1)使用成績調査(一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	17	
2)承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	17	
(7)その他	17	
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	19	
2. 薬理作用	19	
(1)作用部位・作用機序	19	
(2)薬効を裏付ける試験成績	20	
(3)作用発現時間・持続時間	21	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移	22	
(1)治療上有効な血中濃度	22	
(2)臨床試験で確認された血中濃度	22	
(3)中毒域	25	
(4)食事・併用薬の影響	26	
2. 薬物速度論的パラメータ	26	
(1)解析方法	26	
(2)吸収速度定数	26	
(3)消失速度定数	26	

目次

(4) クリアランス	26	(1) 臨床使用に基づく情報	61
(5) 分布容積	26	(2) 非臨床試験に基づく情報	61
(6) その他	27		
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	27	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 解析方法	27	1. 薬理試験	62
(2) パラメータ変動要因	27	(1) 薬効薬理試験	62
4. 吸収	27	(2) 安全性薬理試験	62
5. 分布	27	(3) その他の薬理試験	62
(1) 血液-脳関門通過性	27	2. 毒性試験	63
(2) 血液-胎盤関門通過性	27	(1) 単回投与毒性試験	63
(3) 乳汁への移行性	27	(2) 反復投与毒性試験	63
(4) 髄液への移行性	27	(3) 遺伝毒性試験	63
(5) その他の組織への移行性	27	(4) がん原性試験	63
(6) 血漿蛋白結合率	27	(5) 生殖発生毒性試験	63
6. 代謝	28	(6) 局所刺激性試験	63
(1) 代謝部位及び代謝経路	28	(7) その他の特殊毒性	63
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の 分子種、寄与率	28	X. 管理的事項に関する項目	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28	1. 規制区分	64
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	28	2. 有効期間	64
7. 排泄	29	3. 包装状態での貯法	64
8. トランスポーターに関する情報	29	4. 取扱い上の注意	64
9. 透析等による除去率	29	5. 患者向け資材	64
10. 特定の背景を有する患者	30	6. 同一成分・同効薬	64
11. その他	31	7. 国際誕生年月日	64
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	64
1. 警告内容とその理由	32	9. 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	64
2. 禁忌内容とその理由	32	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	65
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32	11. 再審査期間	65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32	12. 投薬期間制限に関する情報	65
5. 重要な基本的注意とその理由	33	13. 各種コード	65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35	14. 保険給付上の注意	65
(1) 合併症・既往歴等のある患者	35	XI. 文献	
(2) 腎機能障害患者	36	1. 引用文献	66
(3) 肝機能障害患者	36	2. その他の参考文献	67
(4) 生殖能を有する者	36	XII. 参考資料	
(5) 妊婦	37	1. 主な外国での発売状況	68
(6) 授乳婦	37	2. 海外における臨床支援情報	68
(7) 小児等	37	XIII. 備考	
(8) 高齢者	38	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	69
7. 相互作用	39	(1) 粉碎	69
(1) 併用禁忌とその理由	39	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	69
(2) 併用注意とその理由	39	2. その他の関連資料	69
8. 副作用	51		
(1) 重大な副作用と初期症状	51		
(2) その他の副作用	51		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	58		
10. 過量投与	58		
11. 適用上の注意	59		
12. その他の注意	61		

略語表

略語	略語内容
¹⁴ C-	¹⁴ C で標識した
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ADP	アデノシン二リン酸
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (Area Under the Curve)
BUN	血中尿素窒素
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{min}	最低血漿中濃度
C ₂₄	投与後24時間の血漿中濃度
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
CR	Controlled Release
CYP	Cytochrome P450
GITS	GastroIntestinal Therapeutic System
HDL	高比重リポタンパク
HIV	抗ヒト免疫不全ウイルス
INN	医薬品国際一般名称 (International Nonproprietary Name)
JAN	日本医薬品一般名称 (Japanese Accepted Name for Pharmaceuticals)
LD ₅₀	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MRT	平均滞留時間 (Mean Residence Time)
PTP	Press Through Pack
RH	相対湿度 (Relative Humidity)
RMP	医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan)
t _{1/2}	消失半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
γ-GTP	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

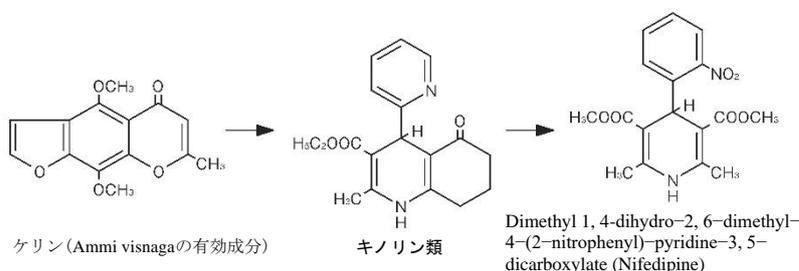
I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1948年ドイツ・バイエル社の化学者Bossertはセリ科の薬草Ammi visnagaの果実の有効成分であるケリンを基礎に冠血流障害の治療に適した薬剤の研究を開始し、薬理学者Vaterの協力を得て、ケリンからキノリン類、さらにキノリン類を開環した構造で、強力な冠血管拡張作用を示す1,4-ジヒドロピリジン誘導体ニフェジピンが1966年発見された¹⁾。

本邦においては、1976年にアダラートが、1985年に1日2回投与の持続性製剤アダラートL錠*が上市され、高血圧症及び狭心症の治療に広く使用され、今日に至っている。

しかしながら、近年、長期薬物療法を必要とする慢性疾患患者において服薬コンプライアンスを改善し、かつ血中濃度の上昇を更に緩徐化して副作用の軽減を図ることが益々重要になっている。このような背景のもと、ニフェジピン製剤についても1日1回の投与で有用性の期待できる製剤の開発に着手し、ドイツ・バイエル社で開発された徐放化システム（有核錠）を基に、「徐放性製剤（経口投与製剤）の設計及び評価に関するガイドライン」に準拠し、本邦において改良を加え徐放性製剤として優れた特性を有するアダラートCR錠が開発された。



*アダラートL錠は2022年3月31日をもって経過措置期間終了（販売中止）となった。

2. 製品の治療学的特性

1. 【高血圧症】

○1日1回10～40mgの服用でおだやかな降圧効果が24時間持続する。（V. 治療に関する項目（7）その他 2）国内一般臨床試験【高血圧】 p.18参照）

○難治例に対しては、80mg/日（40mg錠1日2回投与）に増量することで、より厳格な降圧効果を示す。（V. 治療に関する項目（4）検証的試験 1）有効性検証試験 p.15参照）

○夜間の過度降圧を来しにくく、早朝の血圧上昇を抑制する。（V. 治療に関する項目（7）その他 2）国内一般臨床試験【高血圧】 p.18参照）

2. 【狭心症】

1日1回40～60mgの服薬で労作狭心症・異型狭心症において24時間にわたり臨床効果を示す。

（V. 治療に関する項目（7）その他 3）国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験、4）国内一般臨床試験【狭心症及び異型狭心症】 p.18参照）

3. 重大な副作用として紅皮症（はく脱性皮膚炎）、無顆粒球症、血小板減少、肝機能障害、黄疸、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。本剤での報告はないが、他のニフェジピン製剤で意識障害が報告されている。（VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目（1）重大な副作用と初期症状 p.51参照）

3. 製品の製剤学的特性

○安定したニフェジピンの溶出を示す有核二層錠である。（IV. 製剤に関する項目（2）外観及び性状<生体内での膨潤・溶出過程> p.6参照）

○血中濃度のなだらかな立ち上がりと持続的な推移を示す。（VII. 薬物動態に関する項目（2）臨床試験で確認された血中濃度 1）健康成人 p.22参照）

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アダラート® CR錠10mg アダラート® CR錠20mg アダラート® CR錠40mg

(2) 洋名

Adalat® CR10 Adalat® CR20 Adalat® CR40

(3) 名称の由来

Ader [á:der] 血管、脈管；adult [adúlt/lat] 成人の、などの医学関連用語を含む用語を用いたコンピュータ合成による。

CRはControlled Releaseを示す。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ニフェジピン（JAN）

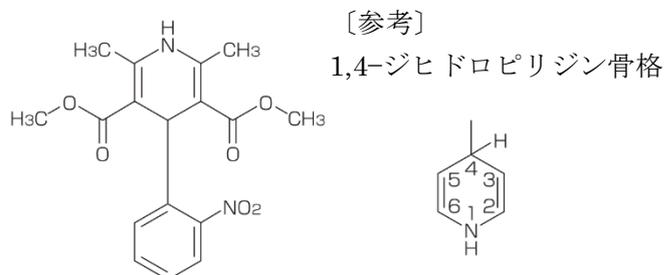
(2) 洋名（命名法）

Nifedipine（JAN, INN）

(3) ステム

ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬：-dipine

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）又は本質

化学名：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

治験記号：BAY a 1040-OD

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は黄色の結晶性粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

日局「ニフェジピン」の溶解性

溶 媒	溶解性
アセトン	溶けやすい
ジクロロメタン	溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい
酢酸 (100)	やや溶けにくい
エタノール (95)	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品はわずかに吸湿性を示す。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：172～175℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

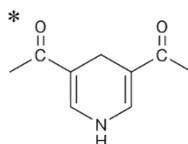
1,673±64.3 (1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性は示さない

吸光度：紫外吸収スペクトル

λ_{\max} (nm)	帰 属
236	2'-ニトロフェニル-1,4ジヒドロピリジン
350	Cremophore*



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

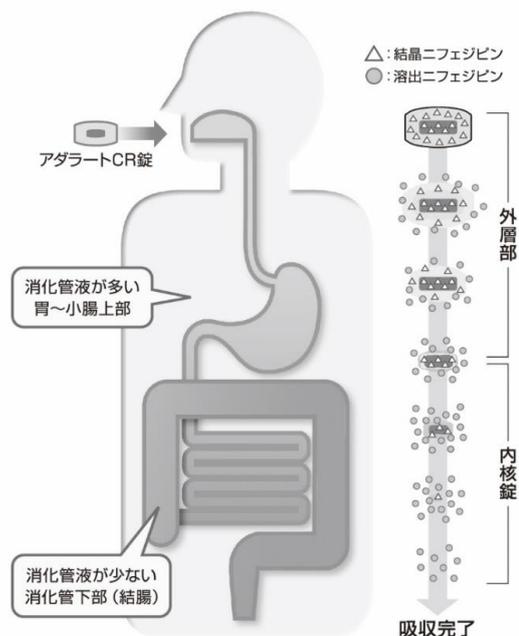
(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アダラート CR 錠 10mg	アダラート CR 錠 20mg	アダラート CR 錠 40mg
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	帯赤灰色	淡赤色	淡赤褐色
外形			
直径	9.2mm	7.1mm	8.1mm
厚さ	5.5mm	4.3mm	5.0mm
質量	312mg	151mg	237mg
識別コード	A0 10 	A0 20 	A0 40 

〔参考〕製剤上の特徴

- 1) ニフェジピンを一定速度で放出する浸食性マトリックスを用い、外層部と外層部に比べニフェジピンの放出速度が速やかな内核錠の2つの徐放性部分から成る有核二層錠。
- 2) 消化管上部では緩徐にニフェジピンを放出し、消化管下部では放出速度を高めることにより生物学的利用率の低下を防いだ。
- 3) 外層部のフィルムコーティングには水溶性基剤を使用し、内核は素錠から成る。

< 生体内での膨潤・溶出過程（イメージ） >



(3) 識別コード

製剤の外観及び性状の項参照

IV. 製剤に関する項目

(4) 製剤の物性

内核錠のズレ：本品を水平方向に切断後、有核錠と内核錠の外周間のもっとも狭い距離を測定し、25個中24個の個々の値が10mg錠は1.351mm以上、20mg錠及び40mg錠は0.851mm以上であるとき適合とする。

[参考]

垂直方向へのズレは、10mg錠は0.9mm以下の範囲で、20mg及び40mg錠は0.5mm以下の範囲で溶出率に影響を及ぼさなかった。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アダラートCR錠10mg	アダラートCR錠20mg	アダラートCR錠40mg
有効成分	1錠中日局ニフェジピン10mg含有	1錠中日局ニフェジピン20mg含有	1錠中日局ニフェジピン40mg含有
添加剤	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、三二酸化鉄、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン		
	乳糖水和物	その他2成分	乳糖水和物

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

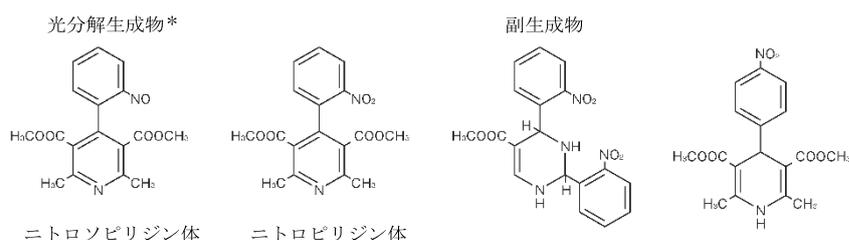
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物



* ニトロピリジン体は、光分解反応においてニトロソピリジン体の中間体として生成されるが、即時、さらに分解を受けてニトロソピリジン体となる。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	規格	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36ヵ月	10mg錠	無色透明PTP	24ヵ月目以降、わずかな膨潤がみられたが、水分含量増加に伴う分解物ニトロピリジン体は約0.1%認められたのみで規格内であった。	
苛酷試験	耐熱	50℃	0, 2, 4, 8ヵ月	10mg錠	褐色ガラス瓶 (密栓)	分解物ニトロピリジン体を、4ヵ月目に約0.1%、8ヵ月目に約0.2%認めたのみで規格内であった。
	耐湿	40℃ 75%RH	0, 1.5, 3, 6ヵ月	10mg錠	褐色ガラス瓶 (開栓)	1.5ヵ月目以降、膨潤がみられ、6ヵ月目には水分含量増加に伴う分解物ニトロピリジン体が0.4~0.5%認められ、不安定であった。
		25℃ 75%RH	0, 2, 4, 6ヵ月	10mg錠	無色透明PTP	わずかな水分含量の増加がみられたが、分解物ニトロピリジン体は認められず規格内であった。
	耐光	蛍光灯 (1,040 ルクス)	0, 8, 16, 24, 48日	10mg錠	無色透明PTP	48日間、規格内であった。
0, 8, 16, 24日			20mg錠	無色透明PTP	24日間、規格内であった。	
0, 8, 16, 24, 48日			40mg錠	無色透明PTP	48日間、規格内であった。	
加速試験	40℃ 75%RH	0, 2, 4, 6ヵ月	10mg錠	無色透明PTP	2ヵ月目以降、わずかな膨潤又は膨潤、軟化がみられたが、水分含量増加に伴う分解物ニトロピリジン体は4ヵ月目以降に約0.1%認められたのみで規格内であった。	
			20mg錠*	無色透明PTP	2ヵ月目以降、わずかな水分増加、軟化がみられたが、分解物ニトロピリジン体は0.05%まで、ニトロソピリジン体は0.03%以下の範囲で認められたのみで規格内であった。	
			ポリエチレン製容器	2ヵ月目以降、わずかな水分増加がみられたが、分解物ニトロピリジン体は0.01%までのわずかな生成が認められたのみで規格内であった。		
		0, 1, 3, 6ヵ月	40mg錠**	無色透明PTP	わずかな水分増加がみられたが、分解物ニトロピリジン体は0.05%以下、ニトロソピリジン体は0.07%以下の範囲で認められたのみで規格内であった。	
ポリエチレン製容器	分解物ニトロピリジン体が0.01%以下、ニトロソピリジン体は0.05%以下の範囲で認められたのみで規格内であった。					

*2005年8月承認の小型化製剤で実施

**2009年4月承認の小型化製剤で実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法／ハンギングシンカー法）

条件：回転数 100rpm

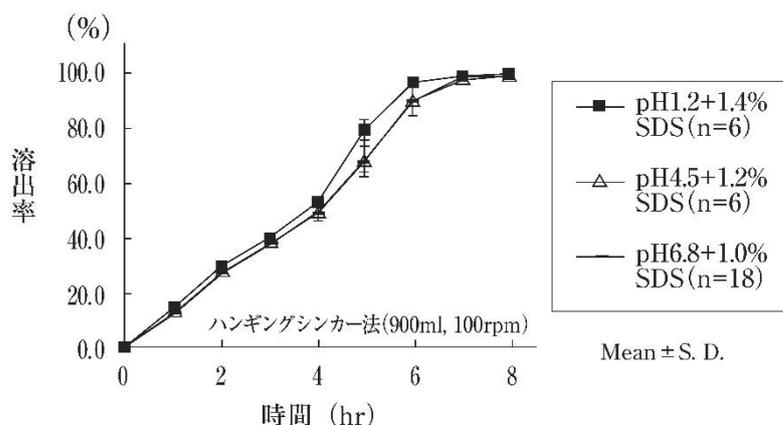
試験液：pH1.2 日局溶出試験第1液+1.4%ラウリル硫酸ナトリウム

pH4.5 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液+1.2%ラウリル硫酸ナトリウム

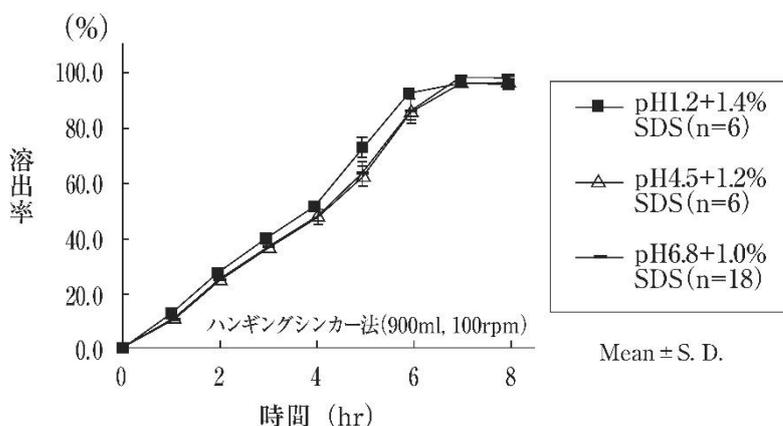
pH6.8 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液+1.0%ラウリル硫酸ナトリウム

IV. 製剤に関する項目

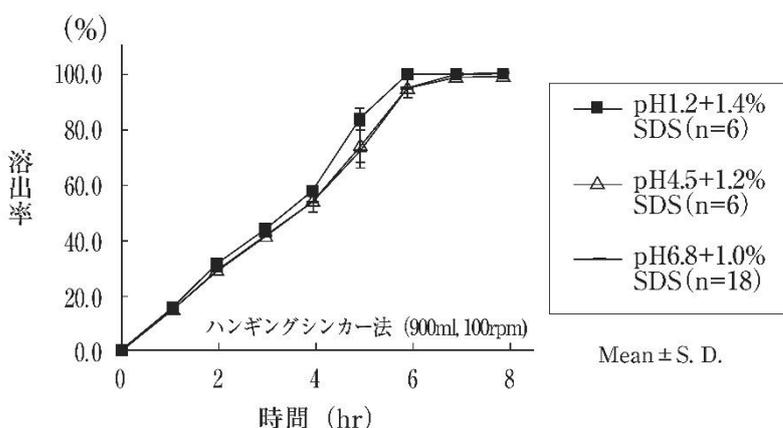
1) 10mg錠 (ロット番号D-1)



2) 20mg錠 (ロット番号E-1)



3) 40mg錠 (ロット番号F-1)



(バイエル薬品 社内資料)

[参考]

剤型小型化のため、2005年8月に20mg錠が、2009年4月に40mg錠が医薬品製造販売承認事項一部変更承認を受け、変更時に実施した溶出試験の結果、小型化製剤の溶出挙動は従来製剤と同等であると判断された。

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

錠剤 (10mg)	PTP包装	100錠 (10錠×10)
		500錠 (10錠×50) *
錠剤 (20mg)	PTP包装	100錠 (10錠×10)
		500錠 (10錠×50)
		700錠 (14錠×50) *
錠剤 (40mg)	瓶、バラ包装	500錠
	PTP包装	100錠 (10錠×10)
		500錠 (10錠×50) *
		700錠 (14錠×50) *
瓶、バラ包装	500錠	

*在庫がなくなり次第販売終了

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

シート：ポリプロピレン、アルミニウム

ピロー：ポリプロピレン

バラ包装

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

シュリンク：ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症
- 狭心症、異型狭心症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<高血圧症>

通常、成人にはニフェジピンとして20～40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日10～20mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。なお、1日40mgで効果不十分な場合には、1回40mg 1日2回まで増量できる。

<腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症>

通常、成人にはニフェジピンとして20～40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日10～20mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。

<狭心症、異型狭心症>

通常、成人にはニフェジピンとして40mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は1日1回60mgとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<アダラートCR錠の高血圧症に対する通常用法・用量の設定根拠>

後期第Ⅱ相試験¹⁸⁾として、ニフェジピンの徐放性製剤であるアダラートL錠10～20mg 1日2回投与（高血圧症に対する承認用法・用量）と本剤10～40mg 1日1回投与との漸増法による二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤の高血圧症における通常用法・用量としては、アダラートL錠の承認用法・用量である10～20mg 1日2回投与と同等の降圧効果が得られる20～40mg 1日1回投与が適切と考えられ、設定した。ただし、初期用量については高齢者などへの使用も考慮し、1日10～20mgに設定した。

<アダラートCR錠の高血圧症に対する40mg 1日2回投与の設定根拠>

本剤40mg 1日1回投与で降圧効果不十分な本態性高血圧症患者を対象とした第Ⅱ相試験（13012試験）³⁹⁾において、有効性の主要評価項目の結果は下表の通りであり、最大の降圧効果が得られた用法・用量は40mg 1日2回投与であった。40mg 1日2回投与の安全性プロファイルは40mg 1日1回投与とほぼ同様であった。

最終評価時のトラフ時坐位SBP及びDBPのベースラインからの変化量（mmHg）（n=34）

用法・用量	SBP		DBP	
	最小二乗平均値	90%信頼区間	最小二乗平均値	90%信頼区間
40mg 1日1回	-10.19	[-12.26, -8.12]	-4.30	[-5.39, -3.22]
40mg 1日2回	-19.88	[-21.95, -17.81]	-8.28	[-9.36, -7.19]
80mg 1日1回	-10.13	[-12.20, -8.06]	-4.98	[-6.07, -3.90]

群、群内被験者、時期、用法・用量を固定効果とする分散分析モデルより求めた。

V. 治療に関する項目

第Ⅲ相試験（13176試験）^{9,10)}において、本剤40mg 1日2回投与の有効性は、1日1回40mg群と比較し統計学的に有意差が認められた（P.15参照）。さらに、第Ⅲ相長期継続投与試験（14023試験）¹¹⁾及び第Ⅲ相長期併用投与試験（14024試験）^{12,13)}では、本剤40mg 1日2回の長期投与における良好な忍容性と降圧効果が確認された（P.16参照）。

以上より、本剤40mg 1日1回投与で降圧効果不十分で、かつ本剤の増量が適切と判断される患者に対し、本剤40mg 1日2回の治療選択肢（追加承認用量）が認められた。

なお、本剤40mg 1日2回の投与による国内臨床試験は、いずれも本態性高血圧症患者を対象としており、臨床データの得られていない腎実質性高血圧症及び腎血管性高血圧症は追加承認用量の対象外とした。

<狭心症、異型狭心症に対する用法・用量の設定根拠>

狭心症患者⁷⁾、異型狭心症患者⁸⁾をそれぞれ対象とした、本剤20mg～60mg 1日1回投与の漸増法による前期第Ⅱ相試験結果より、至適用量は40mg 1日1回投与であると考えられた。両試験において、累積自覚症状改善率は、60mg 1日1回の場合、狭心症患者93.8%、異型狭心症患者79.2%（40mg 1日1回の場合、各々84.4%、75.0%）であり、安全性に関して重篤な副作用や臨床検査値異常を認めず、投与量に依存した副作用発現の増加は認められなかったことから、最高用量を60mg 1日1回と設定した（P.18参照）。本剤1日1回60mgの有効性と安全性は、異型性狭心症を対象としたニソルジピンの第Ⅲ相二重盲検比較試験²⁰⁾においても認められた。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験⁴⁾

健康成人男子12例に、本剤20mg及び40mgをクロスオーバー法により空腹時単回投与した結果、1例に頭痛、顔のほてりが認められたが、軽度であり、その後速やかに消失した。血圧、脈拍、臨床検査値、心電図所見に関してはいずれも臨床上問題となる変化は認められなかった。

2) 反復投与試験⁵⁾

健康成人男子12例に、本剤40mgを1日1回7日間、朝食後に反復投与した結果、4例に頭痛、頭重感、顔のほてりが認められたが、いずれも軽度～中等度であり、その後速やかに消失した。血圧、脈拍、臨床検査値、心電図所見に関してはいずれも臨床上問題となる変化は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

<本態性高血圧症>⁶⁾

軽・中等症本態性高血圧症を対象（評価対象46例）に、アダラートCR錠の降圧効果、安全性、有用性について検討し、臨床での至適用量を推定した。本剤20mg 1日1回を初期投与量とし、降圧効果不十分で忍容性良好の場合には、2～4週間後に40mgを1日1回に漸増し、8週間投与

V. 治療に関する項目

した。その結果、20mg～40mg 1日1回投与で、期待すべき降圧効果が得られ、安全性に関しても重篤な副作用や臨床検査値異常を認めず、投与量に依存した副作用発現の増加は認められなかった。

なお、20mgを1日1回投与で降圧率が68.2%であり、他の降圧薬との併用投与あるいは高齢者へ投与する場合の安全性を考慮し、10mg 1日1回を初期投与量とした臨床効果の検討が望ましいと考えられた。

投与量別累積降圧効果

1日用量	下 降	下 降 傾 向	不 変	上 昇	判 定 不 能	計	累積降圧率* (%)	
							「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
20mg	30	12	2	0	2	46	65.2	68.2
～40mg	39	4	0	0	3	46	84.8	90.7

* 「下降」と判定された症例の割合

有用度

有 用	やや有用	無 用	禁使用	判定不能	計	有用率* (%)	
						「判定不能」を含む	「判定不能」を除く
35	7	3	0	1	46	76.1	77.8

* 「有用」と判定された症例の割合

注) 本剤の高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症に対し承認されている用法・用量は、「通常、成人にはニフェジピンとして20mg～40mgを1日1回経口投与する。

ただし、1日10～20mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。」である。

なお、高血圧症に対しては、1日40mgで効果不十分な場合には、1回40mg 1日2回まで増量できる。

<狭心症>⁷⁾

狭心症（労作狭心症、労作安静狭心症）を対象（有効性評価対象32例）に、本剤の有効性、安全性、有用性について検討し、臨床での至適用量を推定した。本剤20mg 1日1回を初期投与量とし、発作が発現し忍容性が良好な場合には2週毎に40mg、さらに60mgを1日1回に漸増し、2～6週間投与した。その結果、20mg 1日1回投与より効果が認められ、40mg 1日1回投与で満足すべき効果が認められた。安全性に関しては重篤な副作用や臨床検査値異常を認めず、投与量に依存した副作用発現の増加は認められなかった。以上のことから、40mg 1日1回が至適用量と考えられた。

投与量別の累積自覚症状改善度

投与量	評価	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善率* (%)
20mg/日		12	8	8	4	0	32	62.5
～40mg/日		20	7	3	1	1	32	84.4
～60mg/日		21	9	1	0	1	32	93.8

* 「改善」以上と判定された症例の割合

V. 治療に関する項目

有用度

極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	使用に耐えない	計	有用率* (%)
15	15	1	1	1	33	90.9

* 「有用」以上と判定された症例の割合

注) 本剤の狭心症、異型狭心症に対し承認されている用法・用量は、「通常、成人にはニフェジピンとして40mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は1日1回60mgとする。」である。

<異型狭心症>⁸⁾

異型狭心症を対象（有効性評価対象24例）に、本剤の有効性、安全性、有用性について検討し、臨床での至適用量を推定した。本剤20mg 1日1回を初期投与量とし、発作が発現し忍容性が良好な場合には翌日より40mg、さらに60mgを1日1回に漸増し、7日間投与した。その結果、20mg 1日1回投与より効果が認められ、40mg 1日1回投与で満足すべき効果が認められた。安全性に関しては重篤な副作用や臨床検査値異常を認めず、投与量に依存した発現の増加は認められなかった。以上のことから、40mg 1日1回が至適用量と考えられた。

投与量別の累積自覚症状改善度

投与量 \ 評価	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善率* (%)
20mg/日	9	5	4	6	0	24	58.3
～40mg/日	13	5	2	3	1	24	75.0
～60mg/日	14	5	2	2	1	24	79.2

* 「改善」以上と判定された症例の割合

有用度

極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	使用に耐えない	計	有用率* (%)
14	3	4	3	0	24	70.8

* 「有用」以上と判定された症例の割合

注) 本剤の狭心症、異型狭心症に対し承認されている用法・用量は、「通常、成人にはニフェジピンとして40mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は1日1回60mgとする。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（40mg 1日1回投与で効果不十分な高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験）（13176試験）^{9,10}（高用量）

本剤40mgを1日1回4～6週間投与後に、拡張期血圧が降圧目標に達しなかった本態性高血圧症患者351例（有効性解析対象）を2群に分けて、本剤40mgを1日2回又は1日1回8週間投与したときの収縮期及び拡張期血圧のベースライン（1日2回投与群：148.7/95.3mmHg、1日1回投与群：146.4/95.6mmHg）からの変化量の最小二乗平均値は、1日2回投与群で11.1/7.7mmHgの低下、1日1回投与群で3.7/3.6mmHgの低下であり、両群間に統計学的に有意な差がみられた。

二重盲検終了時（8週後までの最終来院）におけるベースライン血圧からの変化量

	投与群	平均* ± 標準誤差 (mmHg)	95% 信頼区間 (mmHg)	群間差(1日2回投与群-1日1回投与群)		
				平均* (mmHg)	95%信頼区間 (mmHg)	p値**
収縮期血圧	アダラートCR錠 80mg/日 (40mg 1日2回) n=177	-11.1±0.9	-12.8, -9.4	-7.3	-9.7, -4.9	<0.0001
	アダラートCR錠 40mg/日 (40mg 1日1回) n=174	-3.7±0.9	-5.5, -2.0			
拡張期血圧	アダラートCR錠 80mg/日 (40mg 1日2回) n=177	-7.7±0.6	-8.8, -6.5	-4.1	-5.7, -2.4	<0.0001
	アダラートCR錠 40mg/日 (40mg 1日1回) n=174	-3.6±0.6	-4.8, -2.4			

トラフ時、座位血圧

*最小二乗平均、**共分散分析

安全性解析対象の352例において、40mg 1日2回投与群では177例中16例（9.0%）に、40mg 1日1回投与群では175例中17例（9.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。いずれかの投与群で1%以上の被験者に認められた副作用は便秘〔40mg 1日2回投与群：2例（1.1%）、40mg 1日1回投与群：2例（1.1%）〕、末梢性浮腫〔それぞれ1例（0.6%）、2例（1.1%）〕、尿中血陽性〔それぞれ0例、2例（1.1%）〕、頭痛〔それぞれ3例（1.7%）、0例〕等であった。

2) 安全性試験

1. 国内第Ⅲ相長期継続投与試験（二重盲検比較試験から継続の長期継続投与試験）（14023試験）¹¹

第Ⅲ相二重盲検比較試験を継続して本剤40mgを1日2回通算して52週間投与した長期投与試験の有効解析対象となった119例では、収縮期及び拡張期血圧のベースライン（147.8/96.4mmHg）からの変化量の平均値は、16.8/12.0mmHgの低下を示した。

投与開始後52週までに120例中21例（17.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

V. 治療に関する項目

副作用は末梢性浮腫7例（5.8%）、貧血2例（1.7%）、血中アルカリホスファターゼ増加2例（1.7%）であった。動悸、腹部不快感、便秘、消化不良、歯肉増殖、倦怠感、胆嚢ポリープ、筋痙縮、肝臓血管腫、体位性めまい、夜間頻尿、腎機能障害、前立腺炎、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加が各1例（0.8%）であった。

2. 国内第Ⅲ相長期併用投与試験（14024試験）^{12,13)}

本剤40mgを1日1回とカルシウム拮抗剤以外の降圧剤を2週間併用投与した後に、拡張期血圧が降圧目標に達しなかった本態性高血圧症患者71例に本剤40mgを1日2回と他の降圧剤を52週間併用投与したとき、収縮期及び拡張期血圧のベースライン（150.6/93.5mmHg）からの変化量の平均値は、19.1/13.1mmHgの低下を示した。

投与開始後52週までに72例中21例（29.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。副作用は頻脈5例（6.9%）、歯肉肥厚3例（4.2%）、便秘、糖尿病が各2例（2.8%）、急性心筋梗塞、心室性期外収縮、下痢、異常感、浮腫、末梢性浮腫、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、浮動性めまい、潮紅、起立性低血圧が各1例（1.4%）であった。

(5) 患者・病態別試験

腎性高血圧症¹⁴⁾

腎性高血圧症（腎実質性高血圧症、腎障害を伴う高血圧症、腎血管性高血圧症）を対象（評価対象60例）に、本剤の降圧効果、安全性、有用性について検討した。本剤10mg 1日1回を初期投与量とし、効果不十分で忍容性が良好な場合には3～5日毎（入院）又は2週毎（外来）に20mg、さらに40mgを1日1回まで漸増し、3週間（入院）又は8～10週間（外来）投与した。その結果、本剤はいずれの病態においても、腎機能に悪影響を及ぼさず、良好な降圧効果を示した。また安全性に関しても特に問題となるものはなかった。

重症高血圧症¹⁵⁾

未治療時の拡張期血圧が115mmHg以上で、降圧薬1剤以上投与しても、なお110mmHg以上の重症高血圧症を対象（評価対象32例）に、本剤の有用性を検討した。本剤10mg 1日1回を初期投与量とし、効果不十分で忍容性が良好な場合には3～5日毎（入院）又は1～2週毎（外来）に20mg、さらに40mgまで漸増し、4週間（入院）又は8週間（外来）投与した。その結果、本剤は1日1回の投与で十分な降圧効果を示し、安全性に関しても特に問題となるものはなかった。

高齢者高血圧症¹⁶⁾

65歳以上の高齢者本態性高血圧症を対象（評価対象7例）に、本剤20mg 1日1回、6日間連続投与し、血圧日内変動に及ぼす影響及び有用性を非高齢者（60歳未満）と検討した。その結果、夜間の過度降圧は認められず、心拍数の有意な上昇や、重篤な副作用は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（再審査申請資料概要より）

【安全性】

安全性評価対象例5,043例における副作用発現率は10.39%（524例、799件）であり、承認申請時の16.38%（115/702例、200件）に比し低下した。

主な副作用は、頭痛、めまい、頭重（感）等の中枢・末梢神経系障害が3.69%（186例）と最も多く、次いで顔面潮紅、顔のほてり、のぼせ（感）等の一般的全身障害3.21%（162例）、動悸等の心拍数・心リズム障害1.43%（72例）等であった。

【有効性】

高血圧症

「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン1989」の降圧度判定基準に準じて評価した降圧効果について、「下降」以上の症例率（判定不能例を除く）は、高血圧症68.0%（2,881/4,238例）、腎実質性高血圧症53.5%（23/43例）、腎血管性高血圧症60.0%（3/5例）であった。降圧効果及び自他覚症状改善度から総合的にみた治療効果について、「改善」以上の症例率（判定不能例を除く）は、高血圧症81.6%（3,380/4,141例）、腎実質性高血圧症60.0%（24/40例）、腎血管性高血圧症60.0%（3/5例）であった。

狭心症・異型狭心症

自他覚症状改善度及び心電図改善度からみた治療効果について、「改善」以上の症例率（判定不能例を除く）は、狭心症68.2%（229/336例）、異型狭心症68.3%（41/60例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 国内第Ⅱ相試験及び一般臨床試験【高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症】

軽・中等症本態性高血圧症患者を対象に本剤20～40mg 1日1回の漸増法による前期第Ⅱ相試験2試験^{6,17)}、至適用量の検討を主目的とした本剤10～40mg 1日1回の漸増法による後期第Ⅱ相試験（二重盲検比較試験）^{18,56)} 2試験を実施した。また、腎性高血圧症（腎実質性高血圧症、腎障害を伴う本態性高血圧症、腎血管性高血圧症）を対象とした一般臨床試験1試験、重症高血圧症（本態性高血圧症及び腎実質性高血圧症）を対象とした一般臨床試験1試験を実施した。

これら6試験での本態性高血圧症に対する有効率は89.8%（386/430）であった。腎実質性高血圧症に対する有効率は73.0%（27/37）、腎血管性高血圧症に対する有効率は77.8%（7/9）であった。高齢者における有効例は65歳以上で92.0%（127/138）、75歳以上で80%（8/10）であった。

臨床検査値異常を含む副作用は506例中71例（14.0%）に認められ、主な副作用は顔面潮紅・顔のほてり28例（5.5%）、頭痛18例（3.6%）、動悸11例（2.2%）、ほてり・熱感10例（2.0%）等であった。

V. 治療に関する項目

2) 国内一般臨床試験【高血圧】⁵⁷⁾

本態性高血圧症の入院患者を対象に本剤10～40mg 1日1回朝食後投与、またはアダラートL（2022年3月31日で経過措置期間終了（販売中止））10～20mg 1日2回投与を行い、血圧日内変動に及ぼす影響について携帯型自動血圧計を用いて比較検討した。

本剤の初期投与量10mg 1日1回投与では、投与2時間後に効果発現がみられた。夜間の降圧度は小さかったが、早朝の血圧上昇は抑制した。また、血圧の日内推移では、本剤投与群で収縮期及び拡張期血圧ともに夜間に過度の降圧がなく、24時間にわたり安定した血圧コントロールを得たが、アダラートL群では早朝の降圧は認めなかった。治療期終了日の昼夜較差（昼間と夜間の血圧値の差）は、本剤群では収縮期及び拡張期血圧ともに有意に減少した（ $p<0.01$, Studentのt検定）が、アダラートL群では有意な変化を示さなかった。血圧日内変動に及ぼす影響は、本剤群では日内平均値は有意に下降し（ $p<0.01$, Studentのt検定）、変動幅も有意に減少した。（収縮期： $p<0.05$ 、拡張期： $p<0.01$, Studentのt検定）アダラートL群でも減少したが、有意ではなかった。

3) 国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験【狭心症及び異形狭心症】

国内で狭心症⁷⁾、異形狭心症患者⁸⁾それぞれを対象として本剤20～60mg 1日1回漸増法による前期第Ⅱ相試験を実施した。また、狭心症を対象に本剤40mg 1日1回、20mg 1日1回、及び本剤の1日2回投与製剤（アダラートL錠）20mg 1日2回を比較する第Ⅲ相試験¹⁹⁾、異形狭心症を対象に本剤（20mg 1日1回より開始し、40mgさらに60mgまで増量）と、ニソルジピン（5mg 1日1回より開始し、10mgさらに15mgまで増量）を比較する第Ⅲ相試験²⁰⁾を実施した。

狭心症に対する有効率は73.4%（94/128）、異形狭心症に対する有効率は88.2%（45/51）であった。高齢者における有効例は65歳以上で73.9%（51/69）、75歳以上で75.0%（6/8）であった。

臨床検査値異常を含む副作用は196例中13例（6.6%）に認められ、主な副作用は頭痛7例（3.6%）、顔面潮紅・顔のほてり4例（2.0%）、頭重感2例（1.0%）等であった。

4) 国内一般臨床試験【狭心症及び異形狭心症】⁵⁸⁾

狭心症（労作・労作安静狭心症）及び異形狭心症を対象（有効性評価対象35例）に、本剤20～60mgを1日1回12～88週間（平均 52.4 ± 3.0 週間）経口投与し、長期投与時の有効性及び安全性を検討した。その結果、投与終了時の有用率は狭心症群で87.5%（21/24例）、異形狭心症群で81.8%（9/11例）であった。

自覚的副作用発現率は8.3%（3/36例）で、めまい・吐気、顔面紅潮、顔面紅潮・頭痛が各1例であり重篤なものは認められなかった。また臨床検査値異常として、軽度の血清Al-P上昇が1例にみられた。

注) 本剤の狭心症、異形狭心症に対し承認されている用法・用量は、「通常、成人にはニフェジピンとして40mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は1日1回60mgとする。」である。

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

1,4-ジヒドロピリジン系化合物（ニソルジピン、ニトレンジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニルバジピン等）

ベンゾジアゼピン系化合物（ジルチアゼム塩酸塩）

フェニルアルキルアミン系化合物（ベラパミル塩酸塩）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

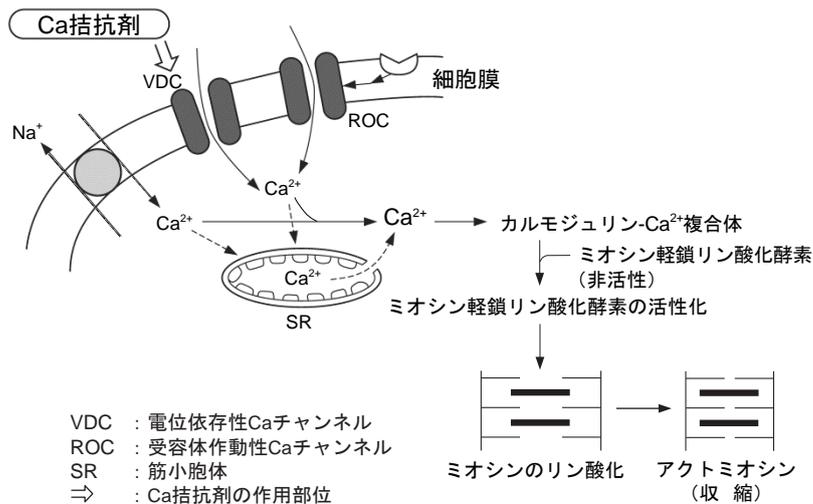
作用部位：血管平滑筋及び心筋の細胞膜

作用機序：本剤は膜電位依存性L型Ca⁺⁺チャンネルを介する細胞外Ca⁺⁺の血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を特異的に遮断し、筋原繊維ATPaseの活性化を阻害することにより筋の機械的収縮を抑制する²¹⁾。

これにより、全身細動脈及び冠動脈を拡張し、血管抵抗の減少と血流量の増加をもたらす。

[参考]

平滑筋における筋収縮過程



遠藤政夫：内科．60 (5)，1035-1039 (1987)

[参考] 薬理学的特徴

本剤のCa⁺⁺拮抗作用は、ベラパミル、ジルチアゼムに比べ強力で、かつ血管平滑筋に高い選択性を示す。

本作用により、全身細動脈及び冠動脈は拡張し、心機能を抑制することなく、抗高血圧作用、抗狭心症作用が得られる。

[参考]

①ブタ冠血管条片を用いたK⁺拘縮に対するニフェジピンの作用程度は、ベラパミル、ジルチアゼムの約100倍である²²⁾。

②ニフェジピン1μgを麻醉犬に冠動脈内投与することにより、冠血管抵抗は50%以上減少し、これはパパペリンの100～1000倍の強さである²³⁾。

③本剤の心筋収縮力抑制作用は血管拡張作用の1/7である²⁴⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血圧降下作用と心臓後負荷の軽減作用

- ① DOCA/NaCl (1.0%) 高血圧ラット (平均血圧190mmHg) に $3 \times 10^{-8} \sim 10^{-7}$ mol/kg 静脈内投与すると、著明かつ持続的な降圧が認められた。 $3 \times 10^{-9} \sim 10^{-8}$ mol/kg 投与では正常血圧ラットの血圧に有意な影響を与えなかった²⁵⁾。
- ② 麻酔開胸犬に 5μ g/kg 静脈内投与すると、投与3分後には平均血圧が著明低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と総末梢血管抵抗の低下がみられる。左室外部仕事及び心拍数は不変であり、容量血管には有意の影響を認めなかった²⁶⁾。

2) 冠血管拡張作用・冠動脈攣縮寛解作用

- ① 麻酔開胸犬に静注した場合、冠血管を2倍に拡張する用量はほぼ 3μ g/kg であり、冠血流量増加効果はジピリダモール、ベラパミルの約100倍、ニトログリセリンの約50倍の強さを示す²⁷⁾。
- ② 麻酔したサル又はヒヒの左前下行枝にアセチルコリンを持続注入して誘発した冠血管の持続性収縮に対し、ニフェジピン $0.3 \sim 3 \mu$ g の冠動脈内投与は収縮を寛解し、冠血流量を増加した²⁸⁾。

3) 側副血行路の発達促進効果

イヌに60mg/日を4カ月間経口投与した場合、非投与の対照群に比し冠動脈吻合部の口径の拡大及びその数の著明な増加が認められた²⁹⁾。

4) 心筋エネルギー代謝の改善効果

家兎に2mg/kg、1日2回4～5日間予め皮下投与した後の摘出心では、左冠動脈結紮による90分間の虚血及び虚血後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³⁰⁾。

[参考] その他の作用

① 抗動脈硬化作用

高血圧自然発症ラット (生後4週齢) に50～150mg/kg/日を5カ月間経口投与すると、投薬期間中、加齢に伴う血圧上昇は抑制されるとともに、大動脈及び腸間膜動脈壁のCa異常蓄積(Mönckeberg型動脈硬化症)は完全に抑制された³¹⁾。

② 脳血流量増加作用

麻酔犬 (7～10kg体重) に0.2mgを静脈内投与すると脳血流量は約40%増加し、その効果は90分以上持続した³²⁾。

③ 抗血小板作用

麻酔犬の両側大腿動脈に人工血管を移植した後、3時間血液を灌流させたときの人工血管内血小板沈着及び血栓形成は、ニフェジピン 4μ g/kg/minを移植前から血液灌流終了時まで静脈内投与することにより有意に抑制された³³⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

降圧作用及び抗狭心症作用の目安（「VII. 1. 血中濃度の推移」を参照）

アダラートCR錠20mg、40mg

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
—	—	24時間 ¹⁷⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

最小有効血中濃度

高血圧症：12ng/mL（平均血圧を13mmHg 下降させる血漿中濃度）³⁴⁾。

〔参考〕

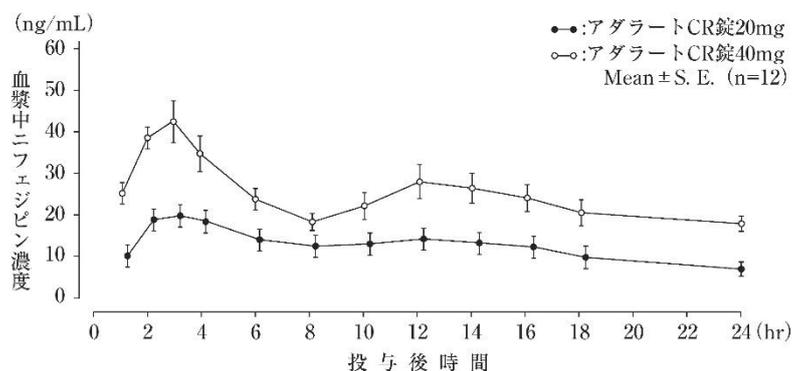
狭心症：心筋梗塞既往歴のある狭心症患者でアダラート（カプセル）投与後、発作が完全に抑制できなかった患者群の血漿中濃度の平均は約30ng/mL（5～80ng/mL）、抑制できた群の血漿中濃度の平均は約39ng/mL（5～100ng/mL）であり、両群に有意差は認められなかった³⁵⁾。狭心症の場合、重症度や狭心症罹患の原因などにより有効血漿中濃度は様々で一概には決められない。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

① 単回投与⁴⁾

健康成人男子12例に本剤20mg及び40mgをクロスオーバー法により経口投与した。血漿中濃度は二峰性を示し、投与約3時間後及び約12時間後にピークを示した。最高血漿中濃度は20mg錠投与で 25.7 ± 2.8 ng/mL、40mg（20mg 2錠）投与で 48.2 ± 4.3 ng/mLを示し、平均滞留時間（MRT）は約16時間であった。



アダラートCR錠20mg、40mgの薬物動態パラメータ

薬 剤	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	MRT (hr)
アダラートCR錠 20mg	25.7 ± 2.8	373.5 ± 43.5	16.0 ± 1.4
アダラートCR錠 40mg	48.2 ± 4.3	774.4 ± 81.0	16.8 ± 0.9

MRT：平均滞留時間

Mean ± S.E. (n=12)

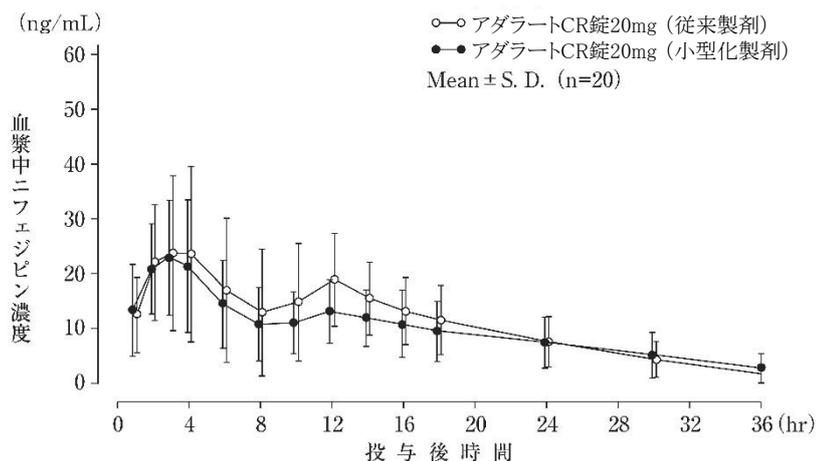
VII. 薬物動態に関する項目

[参考]

剤型小型化のため、2005年8月に20mg錠が、2009年4月に40mg錠が医薬品製造販売承認事項一部変更承認を受け、変更時に実施した生物学的同等性試験の結果は次のとおりである。

・20mg錠³⁶⁾

健康成人男子20例を対象に、クロスオーバー法にて空腹時単回経口投与し、薬物動態を比較した結果、小型化製剤は従来製剤と生物学的に同等と判断された。



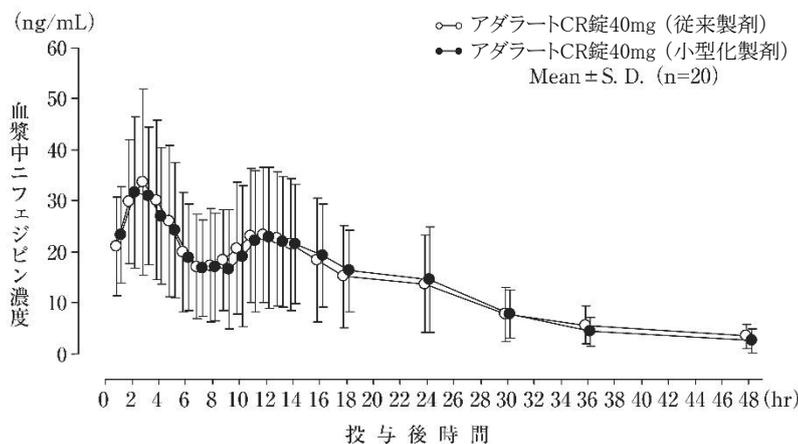
従来製剤及び小型化製剤の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t_n} (ng · hr/mL)	MRT (hr)
従来製剤	30.5 ± 15.7 (27.3/1.6)	407.9 ± 181.0 (375.1/1.5)	15.6 ± 2.9 (15.4/1.2)
小型化製剤	28.1 ± 10.7 (26.1/1.5)	376.9 ± 135.0 (354.2/1.4)	16.7 ± 3.8 (16.2/1.3)

算術平均値±標準偏差 (幾何平均値/標準偏差)

・40mg錠³⁷⁾

健康成人男子20例を対象に、クロスオーバー法にて空腹時単回経口投与し、薬物動態を比較した結果、小型化製剤は従来製剤と生物学的に同等と判断された。



VII. 薬物動態に関する項目

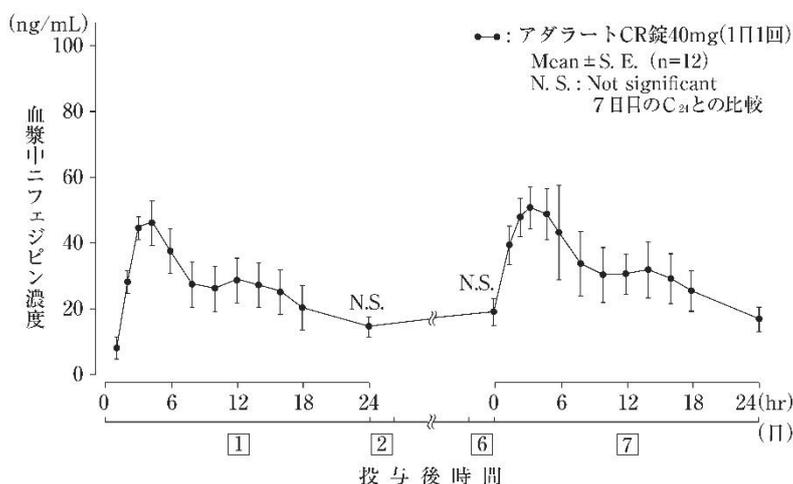
従来製剤及び小型化製剤の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t_n} (ng・hr/mL)	MRT (hr)
従来製剤	39.6±17.5 (35.8/1.6)	614.4±300.8 (547.7/1.6)	20.4±9.3 (19.0/1.4)
小型化製剤	39.6±15.2 (36.5/1.5)	602.4±267.5 (549.1/1.6)	22.3±14.9 (19.4/1.6)

算術平均値±標準偏差 (幾何平均値/標準偏差)

②反復投与⁵⁾

健康成人男子12例に本剤40mgを1日1回7日間朝食後連続経口投与した。投与2日目より、血漿中濃度は定常状態に達し、投与7日目における C_{max} 及び C_{min} は初回投与時の結果に基づく重ね合わせ法によるシミュレーションの予測濃度域にあり、本剤の蓄積性は認められなかった。また C_{max} は低くかつ C_{min} が高く維持されており、本剤の血中濃度の日内変動は小さいことが認められた。



連続投与時の薬物動態パラメータ

Day	用法・用量	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	Dosage form index	C_{24} (ng/mL)
1	アダラートCR錠20mg 2錠 40mg (1日1回)	53.9±8.7	—	—	14.1±2.4
7	アダラートCR錠20mg 2錠 40mg (1日1回)	68.5±12.6	14.0±3.5	7.2±2.4	17.1±3.8

Dosage form index: C_{max}/C_{min} 、 C_{24} : 投与後24時間の血漿中濃度

Mean ± S.E.、n=12

* $t_{1/2}$: 8.1±1.1hr (社内資料)

〔参考〕かみくだいて服用した場合の血漿中濃度³⁸⁾

健康成人男子6例を対象に、服用時に誤ってかみ砕いてしまった場合を想定して、本剤40mgを二分割した錠剤、八分割した錠剤、分割しない錠剤(対照)の3種の錠剤を用い、3期クロスオーバー法によりそれぞれ1錠ずつ空腹時単回経口投与しその薬物動態を比較すると、八分割錠では平均血漿中ニフェジピン濃度推移は対照ならびに二分割錠と比較して明らかに高いピークを示し C_{max} の有意な増加が認められた。

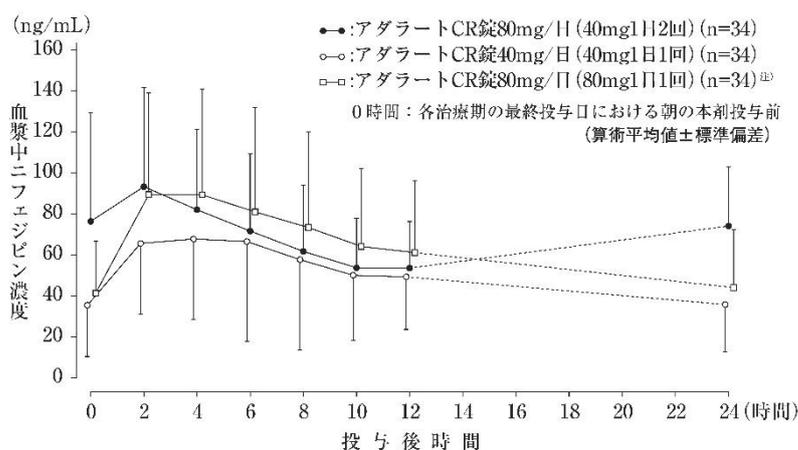
「VIII. 11. 適用上の注意 14.1.1」解説参照

VII. 薬物動態に関する項目

2) 本態性高血圧症患者（40mg 1日2回投与）³⁹⁾

本剤1日80mg 投与の用法用量設定のために実施された第Ⅱ相試験において、本態性高血圧症患者に本剤40mg 1日1回、40mg 1日2回、80mg 1日1回の3つの用法用量にて2週間経口投与し、経時的に血漿中ニフェジピン濃度を測定した。本剤40mg 1日2回投与は、高い血漿中ニフェジピン濃度推移を示し、40mg 1日1回、80mg 1日1回投与に比べて約2倍高いトラフ値（投与24時間後）が認められた。

アダラートCR錠40mg 1日2回、40mg 1日1回、80mg 1日1回^{注)} 投与時の血漿中ニフェジピン濃度の推移（2週間投与後の定常状態）



定常状態の各時点における血漿中ニフェジピン濃度（n=34）

用法・用量	0時間 (朝の本剤投与前)	投与2時間後	投与24時間後 (トラフ時)
80mg/日 (40mg 1日2回)	76.5 ± 53.0 (63.6/66.5)	93.4 ± 48.4 (81.4/59.0)	74.2 ± 28.8 (68.1/46.4)
40mg/日 (40mg 1日1回)	35.5 ± 25.1 (25.6/120)	65.7 ± 34.5 (57.3/58.2)	35.9 ± 23.0 (26.7/112)
80mg/日 (80mg 1日1回) ^{注)}	41.5 ± 25.3 (33.5/82.4)	89.6 ± 49.5 (75.8/68.2)	44.1 ± 28.5 (33.6/102)

(ng/mL)

算術平均値 ± 標準偏差
(幾何平均値/幾何変動係数 (%))

注) 本剤80mg 1日1回投与は、用法用量設定のための第Ⅱ相試験における用法用量であり、本剤の高血圧症に対する承認用法用量は、「通常、成人にはニフェジピンとして20～40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日10～20mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。なお、1日40mgで効果不十分な場合には、1回40mg 1日2回まで増量できる」である。

(3) 中毒域

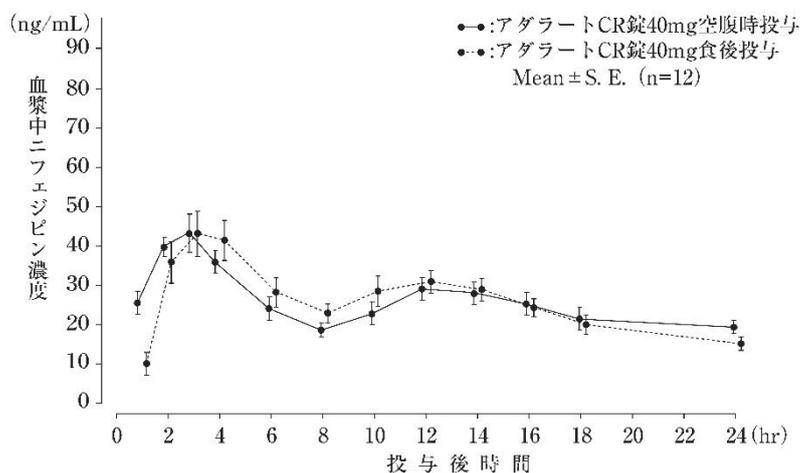
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響⁴⁾

健康成人男子12例に本剤40mgを空腹時及び食後30分に単回経口投与したところ、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、MRT（平均滞留時間）等いずれのパラメータにも有意な差は認められず摂食による影響はほとんど認められなかった。



薬物動態パラメータ

薬 剤	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	MRT (hr)
アダラートCR錠40mg (空腹時)	48.2 ± 4.3	774.4 ± 81.0	16.8 ± 0.9
アダラートCR錠40mg (食後)	50.9 ± 4.5	724.2 ± 65.1	15.0 ± 0.6

MRT：平均滞留時間

Mean ± S.E. (n=12)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：消化管（主として小腸～結腸）

吸収率：該当資料なし

〔参考〕ラットに¹⁴C-ニフェジピンを経口投与したところ、消化管から90%以上吸収された⁴⁰。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

〔参考〕ラットに¹⁴C-ニフェジピン1mg/kgを経口投与したところ、最大で0.20 μg/g以下であった⁴⁰。

(2) 血液—胎盤関門通過性

〔参考〕ラットに¹⁴C-ニフェジピン30、200、250mg/kgを経口投与したところ、放射活性は少量が胎盤関門を通過した⁴¹。

(3) 乳汁への移行性

〔参考〕外国人において、出産後、ニフェジピンにて高血圧及び狭心症治療中の女性の母乳からニフェジピンが検出され、母乳中への移行が認められている^{42,43}。

〔参考〕ラットに¹⁴C-ニフェジピン3mg/kgを静注したところ、24時間以内に採取した乳汁中の放射活性は血中値の1/2～1/4であった⁴⁴。

(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

〔参考〕¹⁴C-ニフェジピンを用いて、ラットについて組織別測定を行った実験（1mg/kg静注又は経口投与後2分～16日）では、全期間を通じて極度に高濃度を示す組織はなかった。比較的高濃度を示す組織は血清・肝・腎・肺であり、比較的低濃度の組織は脳・骨格筋・睾丸であった。また全組織とも濃度の時間的経過はよく一致していた⁴⁰。

(6) 血漿蛋白結合率^{45,46}

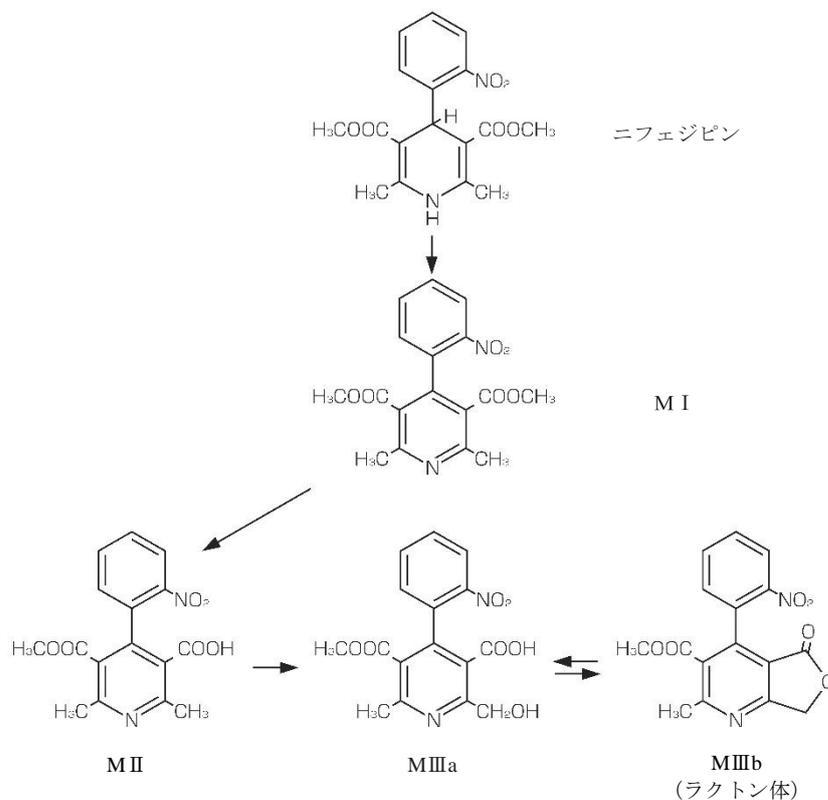
92～98%

VII. 薬物動態に関する項目

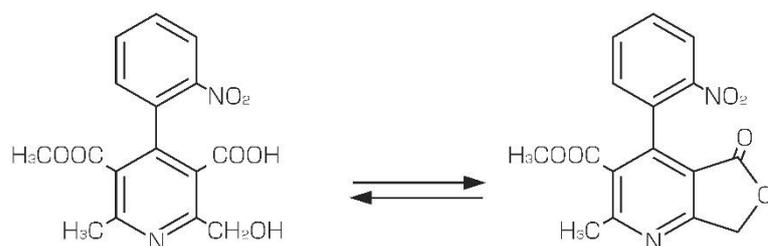
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〔参考〕 外国人において、肝臓でほとんど完全に代謝され、未変化物質は痕跡程度が腎臓から排泄される^{47,48)}。



〔参考〕 ラット、イヌに¹⁴C-ニフェジピンを経口投与したところ、尿中代謝物として以下の2種が認められた。未変化体は大量投与した場合にのみ尿中に認められたが、投与量の0.2%以下にすぎなかった⁴⁰⁾。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

主にチトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝される⁴⁹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〔参考〕 外国人において、ニフェジピンは肝での初回通過効果により、30～40%が代謝される⁴⁷⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

薬理的にはほとんど不活性である^{47,50)}。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

健康成人にアダラートCR錠20mg及び40mg（20mg×2）を経口投与した場合、投与量の約60%が尿中に排泄され、その大部分は投与後36時間までに排泄された。また、尿中の主要代謝産物はM-II、M-IIIが大部分であり、未変化体及びM-Iはほとんど排泄されなかった^{4,5)}。

単回経口投与時の尿中排泄率

用法・用量	M-II (%)	M-III (%)	総排泄率(%)
アダラートCR錠 20mg 1錠 空腹時投与	54.2±3.4	7.6±0.4	61.7±3.4
アダラートCR錠 20mg 2錠 (40mg) 空腹時投与	53.5±3.3	6.8±0.2	60.3±3.4
アダラートCR錠20mg 2錠 (40mg) 食後投与	50.8±2.7	6.4±0.3	57.2±2.8

連続経口投与時の尿中排泄量

投与日	用法・用量	M-II (mg)	M-III (mg)	総排泄量(mg)
1日目 (投与24時間後)	アダラートCR錠 20mg 2錠 (40mg) 1日1回投与	17.70±0.97	2.19±0.14	19.89±1.09
7日目 (投与72時間後)	アダラートCR錠 20mg 2錠 (40mg) 1日1回投与	25.52±1.16	5.25±0.28	30.77±1.32

Mean±S.E. (n=12)

〔参考〕¹⁴C-ニフェジピンをラットに静脈内（0.03～3mg/kg）あるいは経口（0.3～3mg/kg）投与したところ、48時間以内に投与放射活性量の50～70%が尿中に、30～40%が糞便中に排泄された。また、1mg/kg及び3mg/kgを静脈内あるいは経口投与したところ、投与放射活性量の44～55%が胆汁中に排泄され、約2時間半後には胆汁中への排泄は完了した（腸肝循環）⁴⁰⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

本剤は主にチトクロームP-450 3A4（CYP3A4）により代謝される。

9. 透析等による除去率

1) 腹膜透析

〔参考〕外国人において1%未満⁵¹⁾

2) 血液透析

〔参考〕外国人において約2%⁵²⁾

VII. 薬物動態に関する項目

3) 直接血液灌流

該当資料なし

〔参考〕ニフェジピンは血漿蛋白結合率が高く（92～98%）、結合している状態では分子量が大きいため透析膜を通過しないが、遊離のニフェジピンは分子量が小さいために透析膜を通過して除去されニフェジピン血漿中濃度は低下することが考えられる。しかし、透析治療を行う程の重症腎機能障害患者では、排泄機能がかなり低下しているため、生体内に種々の老廃物が滞留し、このような老廃物がニフェジピンの蛋白結合を阻害し、非透析時には遊離のニフェジピン濃度が上昇していることが考えられる。

10. 特定の背景を有する患者

1) 高齢者¹⁶⁾

高齢の本態性高血圧症患者6例に本剤20mgを1日1回6日間連続投与し、各種薬物動態パラメータを単回投与時と比較したところ、いずれのパラメータにも有意な変化は認められなかった。また投与24時間後の血漿中ニフェジピン濃度（トラフレベル）は連続投与により有意な上昇は見られず、本剤の蓄積性は認められなかった。

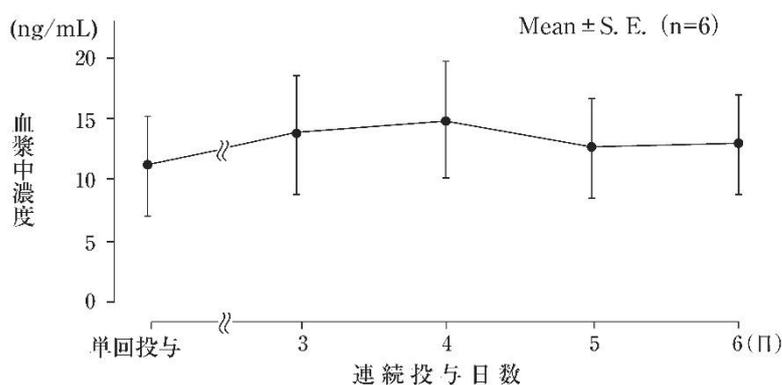
薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	t _{1/2} * (hr)
単回投与時	40.7±9.1	7.0±1.4	487.9±134.5	11.7±2.0 (n=4)
6日目	40.8±10.8	3.3±0.4	574.1±175.9	

*t_{1/2}：単回投与及び連続投与6日目の消失相から算出した。

Mean±S.E. (n=6)

血漿中ニフェジピン濃度（トラフレベル）の推移



VII. 薬物動態に関する項目

2) 腎機能障害患者⁵³⁾

軽～中等度の腎機能障害を伴う高血圧症患者に経口投与したとき、腎機能障害のない本態性高血圧症患者と比較して C_{max} 及びAUCが約1.4倍であり、代謝物の尿中排泄がやや遅延した。

但し、腎機能障害を伴う本態性高血圧症患者（5例）及び腎性高血圧症患者（5例）の本剤40mg投与による各種薬物動態パラメータを初回投与時と1日1回7日間連続投与時で比較したところ、いずれのパラメータにも有意な変化は認められなかった。

腎障害を伴う患者における薬物動態パラメータ

群	n	投与日	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}^*$ (hr)
本 態 性 高血圧症	5	初回投与時	107.5±30.4	6.8±2.3	1250.8±434.5	8.7±2.5
		7日目	136.8±49.6	5.6±1.7	1562.1±688.7	
腎 性 高血圧症	5	初回投与時	128.2±26.9	5.6±1.7	1229.8±400.9	7.8±2.9
		7日目	120.1±35.7	4.4±1.7	1359.7±524.2	
全 例	10	初回投与時	117.9±29.2	6.2±2.0	1240.3±394.3	8.2±2.6
		7日目	128.5±41.7	5.0±1.7	1460.9±586.8	

* $t_{1/2}$ ：投与1日目及び7日目の消失相から算出した。

Mean±S.D.

3) 肝機能障害患者 [参考：外国人]

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類A）患者8例及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類B）患者8例を対象に、ニフェジピンGITS錠（GastroIntestinal Therapeutic System^{注)}、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）を単回投与したところ、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、 C_{max} はそれぞれ64%、171%上昇した。

注) 浸透誘因剤を半透膜で包んだものを内部に収めた錠剤で、浸透圧を利用してニフェジピンを放出する。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

第VIII章中の参考文献の書誌事項は各項目内に記載した。

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

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。]

(解説)

2.1 大多数の医薬品共通の注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では副作用の発現が容易に予測されるので、投与を避けること。

2.2 心原性ショックの患者は血圧低下や四肢冷感、冷汗、チアノーゼ等の末梢循環不全の徴候に加え、意識障害、乏尿、頻脈等の主要臓器の血流不全の徴候が出現している。このような患者に本剤を投与すると、本剤の血圧低下作用により一層の血圧低下を来し、症状の悪化を招くおそれがある。

また心原性ショックの患者はその病態が速やかに改善されないと、不可逆性のショックとなり死亡することもある。すなわち本剤投与による症状の悪化は死亡につながるおそれがあり、投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

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、11.1.4参照〕
- 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。

(解説)

8.1 カルシウム拮抗剤共通の注意事項である。

カルシウム拮抗剤による離脱症候群 withdrawal syndrome 又は反跳現象 rebound phenomenon (以下、両者を厳密に区別せず「退薬症候」とする)の発現については、国内外の文献で指摘されている。狭心症に関する文献¹⁻⁸⁾が圧倒的に多く、心筋梗塞等の重篤な症状の発現する可能性がある。一方、高血圧症患者に関する文献⁹⁻¹¹⁾は少なく、症状も軽微な場合が多いが、中には急激な血圧上昇のために肺水腫を来した症例も報告されている⁹⁾。発現頻度に関する信頼できるデータはないが、カルシウム拮抗剤を長期に服用している狭心症患者では100例中10例位に発現する可能性があるとの報告がある⁹⁾。しかし、大量投与例でいきなり投与を中止した場合や冠動脈多枝病変とか発作が頻回に出ている狭心症患者を除いて、一般論としては退薬症候より中止後の持ち越し効果を経験するケースが多いとの報告もある¹²⁾。一方、高血圧症患者においては降圧剤投与中止による早期(6週迄)の血圧再上昇がβ遮断剤やACE阻害剤投与例では2/3にみられるのに対して、カルシウム拮抗剤では1/3にしかみられないとの報告もある¹¹⁾。

<参考文献>

- 1) 野村正幸, 他 : Jpn. Circ. J., 45 (suppl. 1), 63 (1981) 【B058805】
- 2) Schick, E. C., et al.: Am. Heart J., 104, 690-697 (1982) PMID: 6810682 【B058806】
- 3) Subramanian, V. B., et al.: Br. Med. J., 286, 520-521 PMID: 6402134 (1983) 【B058807】
- 4) Gottlieb, S. O., et al.: JACC., 4 (2), 382-388(1984) PMID: 6376596 【B058808】
- 5) 相良耕一 : Medical Tribune, pp. 26-27 (1985) 【B058809】
- 6) 三輪篤子, 他 : 薬理と治療, 14 (suppl. 6), 1311 (1986) 【B058810】
- 7) Kozeny, G. A., et al.: Am. J. Med., 80, 1184-1186 (1986) PMID: 3728513 【B058811】
- 8) 青木 真, 他 : 薬理と治療, 18 (suppl.), 67-68 (1990) 【B058812】
- 9) Bursztyn, M., et al.: Arch. Intern. Med., 146, 397 (1986) PMID: 3947200 【B058813】
- 10) Dimmitt, S. B., et al.: Med. J. Aust., 149, 218 (1988) PMID: 3173179 【B058814】
- 11) 戸山靖一, 他 : 臨床薬理, 20 (1), 111-112 (1989) 【B058155】
- 12) 泰江弘文 : 第18回朝日医師生涯教育セミナー記録集, pp. 33-34 (1990) 【B066314】

- 8.2 一般に降圧治療により脳血管疾患の発症が抑制されることは明らかにされているが、高齢者や脳血管障害を有する高血圧症患者では脳血流量の自動調節能の低下を認める場合があり、降圧により脳血流量の減少を招き脳梗塞を誘発する危険性がある¹⁻⁴⁾。また降圧治療による脳血管疾患の再発抑制については、まだ一致した見解は得られていないが、再発が抑制されない要因の一つとして血圧の下げ過ぎが指摘されている⁹⁾。降圧療法に際しては過度降圧に留意し、急激な降圧を避け緩徐に降圧していくことが望ましく、このことは降圧剤共通の注意事項と考えられている¹⁻⁴⁾。

他のカルシウム拮抗剤の「使用上の注意」においても、本項に「まれに過度の血圧低下を起

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

こすおそれがあるので、そのような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行う」等の記載が既になされている。

アダラートCR錠の承認時までの臨床試験においても、脳梗塞の有害事象が数例報告されている。副作用として「血圧低下」や「低血圧」などは1例も報告されていないが、脳梗塞を認めた症例では、過度降圧が誘因となった可能性も否定できないため、降圧治療上の一般的留意点及び他のカルシウム拮抗剤の「使用上の注意」等を考慮し、本剤についても投与後の過度降圧に伴う脳梗塞発症に関する注意を喚起すべきとの判断に基づき記載している。以下に代表的な症例の概要を提示する。

性別 年齢	使用理由 (合併症)	経過及び処置
男性 67歳	本態性高血圧症 (無症候性多発性 脳梗塞)	試験開始時、脳血管障害によると考えられる自覚症状なし。観察期基準血圧167/93mmHg（脈拍118/分）。本剤投与11日目（10mg/日）の夕刻に構音障害と右口角下垂症状を訴え来院。発症直前の血圧は不明であるが、来院後の血圧は136/70mmHg（脈拍80/分）。CTにて右中大脳動脈支配領域に梗塞と思われる病変を認めたため試験を中止し入院。ヘパリン、ウロキナーゼの投与開始。中止4日目からアスピリン少量の内服に変更。中止5日目に構音障害が消失。中止3日目に頭部MRIを施行。小梗塞巣の多発が認められ、過去にも無症状の多発性脳梗塞の発症を確認。
併用薬：酒石酸メトプロロール、ジピリダモール、ユビデカレノン、塩酸ビフェメラン、タフマックE、スルピリド		

<参考文献>

- 1) 北條行弘, 他：医学のあゆみ, 169 (5), 599-603 (1994) 【B058816】
- 2) 八尾博史, 他：医学のあゆみ, 169 (5), 614-619 (1994) 【B058817】
- 3) 入江克実, 他：循環科学, 14 (4), 348-353 (1994) 【B058818】
- 4) 尾前 豪, 他：循環科学, 16 (12), 1130-1133 (1996) 【B058819】
- 5) Irie, K., et al: Stroke, 24, 1844-1849 (1993) PMID: 8248966 【B058820】

8.3 大多数の降圧剤共通の注意事項である。

降圧剤を高血圧症等に使用した場合、降圧作用によるめまい等のために、高所作業や自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際に支障を来すおそれがあり、注意する必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

9.1.1 大動脈弁狭窄症では、ニフェジピンの投与により末梢血管抵抗が減少しても駆出量の増加が期待できない症例もある。大動脈弁狭窄のある左室拡張末期圧の上昇した患者にニフェジピンを投与したところ、肺水腫がみられたとの報告がある¹⁾。また肺高血圧症及び原発性肺高血圧症の患者にニフェジピンを投与したところ、肺水腫等が発現し、臨床症状の悪化がみられた症例も報告されている²⁻⁴⁾。

<参考文献>

1) Gillmer, D. J., et al.: Br. Med. J., 280 (6229), 1420-1421 (1980) PMID: 7427144 【B058951】

2) Farber, H. W., et al.: Chest, 83 (4), 708-709 (1983) PMID: 6831965 【B058954】

3) Batra, A. K., et al.: Respiration, 47 (3), 161-163 (1985) PMID: 4001571 【B058955】

4) Aromatorio, G. J.: Chest, 87 (2), 265-267 (1985) PMID: 3967536 【B058956】

9.1.2 本剤は降圧剤の1種であるが、降圧以外（例えば、抗狭心症剤）の目的で使用される場合があり、そのような場合でも血圧を下げる可能性がある。特に収縮期圧90mmHg以下の重症低血圧の患者には注意すること。

9.1.3 透析患者において、透析前は体液過剰の状態にあり、左室前負荷が増加している。透析後は過剰な体液が除去されたことにより前負荷は減少し、血圧は左室後負荷によって維持されている。この状態で末梢血管拡張作用を有するニフェジピンを投与した時、後負荷の減少とともに血圧が急激に低下したとの報告がある^{1,2)}。

<参考文献>

1) Kusano, E., et al.: Arzneimittel - Forsch. /Drug Res., 32 (II-12), 1575-1580 (1982) PMID: 6760869 【B058938】

2) Kubo, K., et al.: Hypertension, 5 (4. suppl. II), II 109- II 112 (1983) PMID: 6345369 【B059035】

9.1.4 慢性うっ血性心不全患者を対象とした無作為二重盲検交叉試験において、ニフェジピン単独（80mg/日）、硝酸イソソルビド単独（160mg/日）あるいは両剤併用の3群でそれぞれ8週間投与したところ、入院を必要とした症状の悪化がニフェジピン単独投与群（24%）と併用投与群（26%）で認められたが、硝酸イソソルビド単独投与群では認められなかったとの報告がある¹⁾。特に高度の左室収縮機能障害のある慢性うっ血性心不全に対する高用量のニフェジピン投与は、カルシウム拮抗剤の潜在的な陰性変力作用を誘発する可能性のあることが示唆されており、注意すること。

<参考文献>

1) Elkayam, U., et al.: Circulation, 82 (6), 1954-1961 (1990) PMID: 2242521 【B059035】

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

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。 [16.6.1参照]

(解説)

9.2.1 ニフェジピンは腎血流量や糸球体濾過値を増加させ、一般的には腎機能障害の患者に好影響を及ぼすとの報告が多数ある。しかしながら、慢性腎不全等の重篤な腎機能障害のある患者で、ニフェジピンによる急速な降圧等により腎機能が悪化し、BUN及び血中クレアチニンの上昇等があらわれ、ニフェジピン投与の中止により回復したとの報告がある^{1,2)}。

なお、電子添文の「薬物動態」の項に、軽～中等度の腎機能障害を伴う高血圧症患者にアダラートCR錠を経口投与したとき、腎障害のない本態性高血圧症患者と比較してC_{max}及びAUCが約1.4倍であり、代謝物の尿中排泄がやや遅延した旨記載している。これは少数例（3例）での比較検討であるが、両者のC_{max}及びAUCそれぞれの95%信頼区間を算出したところ、両パラメータとも腎障害のない本態性高血圧症患者の95%信頼区間の範囲内であったことから、軽～中等度の腎機能障害 [クレアチニンクリアランス：11.1～47.0 (25.8±12.1) mL/min程度] により薬物動態が影響されることはないと考えられている³⁾。しかし、重篤な腎機能障害を有する患者に対しては、上述のとおりニフェジピンによる有害事象が報告されていることやアダラートCR錠が腎排泄型薬物であることを考慮すると、慎重に投与されることが望まれる。

<参考文献>

- 1) Diamond, J. R., et al.: Am. J. Med., 77 (5), 905-909 (1984) PMID: 6496546 【B058952】
- 2) 横山正一：日本腎臓学会誌 27 (10), 1451-1457 (1985) 【B058953】
- 3) 島本和明：薬理と治療 23 (Suppl.2), S407-S422 (1995) 【B058787】

(3) 肝機能障害患者

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。 [16.6.2参照]

(解説)

9.3.1 ニフェジピンは肝臓で代謝される薬剤であり、重篤な肝機能障害のある患者では代謝が遅延し、ニフェジピンの血中濃度が上昇することが予想される。実際にニフェジピンを肝硬変患者に投与したとき、健康人に比しC_{max}及びAUCが2倍に上昇したとの報告がある¹⁾。また肝硬変患者にニフェジピンを投与し門脈圧への影響を検討したところ、門脈血流量を増加させることにより、門脈圧を有意に上昇させたとの報告がある²⁾。門脈圧の上昇は食道静脈瘤破裂の誘因になる可能性もあり、注意すること。

<参考文献>

- 1) Kleinbloesem, C. H., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 40 (1), 21-28 (1986) PMID: 3720176 【B058934】
- 2) 大田和弘, 他：臨牀と研究, 71 (7), 1883-1887 (1994) 【B059034】

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

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]

(解説)

9.5.1 動物実験で催奇形性が確認されている。ラットで妊娠16～20日目にかけてニフェジピンを5日間連続投与した場合、10mg/kg/日以上で胎仔の成長遅延・体重減少・発育不全の発生が有意に増加し、100mg/kg/日では胎盤重量の減少や催奇形作用が認められている¹⁾。またマウスでは、妊娠7～12日目の6日間連続投与で100mg/kg/日を投与すると165匹中28匹に異常が認められ(16.97%)、その内訳は、口蓋裂21匹、乏指症8匹、下顎短小3匹、内反足3匹、短尾症2匹、乏跡症、多指症、血腫各1匹となっている²⁾。

<参考文献>

- 1) バイエル薬品社内資料, 1975 [ラット周産期投与試験] 【B066318】
- 2) 浜田佑二 他: バイエル薬品社内資料, 1971 [胎仔の発生ならび生後発育への影響] 【B066333】

(6) 授乳婦

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。

(解説)

9.6 乳汁への移行が動物実験¹⁾及び臨床試験²⁻⁴⁾によって認められている。Ehrenkranzら (1989)²⁾及びManninenら (1991)⁴⁾はニフェジピンの母乳中への移行が微量であることから、乳児への臨床的な影響は少ないと報告している。しかし、乳児での使用経験が少ないことや母乳中への移行に個体差があることなどから、本剤服用中は授乳しないことが望ましい。

<参考文献>

- 1) Duhm, B. et al.: バイエル薬品社内資料, 1971 [ラットにおける乳汁排泄] 【B066331】
- 2) Ehrenkranz, R. A., et al.: J. Pediatrics, 114 (3), 478-480 (1989) PMID: 2921695 【B058989】
- 3) Penny, W. J., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 36, 427-428 (1989) PMID: 2737237 【B058990】
- 4) Manninen, A. K., et al.: Int. J. Clin. Pharm. Res., XI (5), 231-236 (1991) PMID: 1814844 【B058845】

(7) 小児等

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高血圧症の高齢者に使用する場合には低用量（10mg/日）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。

国内で実施された臨床試験において、65歳以上の高齢者での副作用は206例中21例にみられた。75歳以上の高齢者での使用経験は少ないが、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は4/19例（21.1%）で、頭痛、めまい、総コレステロールの上昇、AST・ALT・LDHの上昇が各1例にみられた。[8.2参照]

（解説）

9.8 高齢の本態性高血圧症患者6例（69～88歳、平均75.5歳）と非高齢の本態性高血圧症患者8例（36～60歳、平均49.5歳）を対象にしたアダラートCR錠（20mg錠1日1回投与）の薬物動態試験の結果を下表に示す¹⁾。

高齢者における薬物動態パラメータ（20mg錠1錠1回投与）

	群	n	投与日	C _{max} (ng/mL)	C ₂₄ (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
ニフェジピン	高齢者	6	1日目	40.7±9.1	11.3±4.0	487.9±134.5	11.7±2.0 (n=4)
			8日目	40.8±10.8	12.9±3.9	574.1±175.9	
	非高齢者	8	1日目	43.4±7.2	5.6±1.3	405.2±47.1	8.4±1.0 (n=6)
			8日目	51.0±10.0	6.3±1.7 (n=7)	430.7±61.9	

C₂₄：投与24時間後の血漿中濃度

t_{1/2}：投与1日目及び8日目の消失相から算出

Mean±S.E.

本剤20mg錠を1回服用した場合（1日目）及び連続して服用した場合（8日目）のいずれにおいても非高齢者と比較して、薬物動態パラメータに有意差は認められていない。また外国でもニフェジピンの徐放性製剤で高齢者において減量を要するような薬物動態の変動の報告はなく^{2,3)}、本剤を高齢者に投与する際、特に薬物動態学的に用法・用量を変更することなく使用できるものと考えられる。しかしながら、ニフェジピンの薬物動態についてこれまでに蓄積されたデータをみると、非高齢者に比較して高齢者では血漿中濃度の上昇^{4,5)}やクリアランスの低下及び半減期の延長⁶⁾が認められたとの報告もある。またニフェジピンは肝臓で代謝されて尿中へ排泄される薬物なので、加齢に伴う薬物代謝酵素活性の低下により、ニフェジピンの血漿中濃度が高く推移する可能性がある。実際、比較的小数例を対象とした本試験において、統計学的な有意差は認められていないが、薬物動態パラメータの分散が大きく、一部の患者ではAUCの増加や排泄半減期の延長が認められている。また一般に高齢者においては、動脈硬化、圧受容体の機能低下、自律神経の不安定等により過度の降圧を来しやすく、脳動脈の灌流圧の低下により脳梗塞等が起こるおそれが指摘されている。

このようなことから、本剤を高齢者に使用するには他の降圧剤と同様に低用量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。

なお、国内で実施された臨床試験において、65歳以上の高齢者での副作用は206例中21例であるが、主なものを挙げると、GOT（AST）、GPT（ALT）の異常変動、ほてり、めまい、頭痛、顔面潮紅等であった。特に75歳以上の高齢者での使用経験は少なく、投与症例19例のうち4例に副作用が認められている。4例の内訳は、頭痛、めまい、総コレステロールの上昇、GOT（AST）・GPT（ALT）・LDHの上昇が各1例ずつであった。

<参考文献>

1) 桑島 巖, 他: Geriat. Med., 32 (11), 1331-1343 (1994) 【B058795】

2) Müller, F. O., et al.: Drug Invest, 5 (5), 243-249 (1993) 【B061673】

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 3) Crome, P., et al.: Drug Invest., 5 (4), 193-199 (1993) 【B061707】
- 4) 桑島 巖, 他: 日本老年医学会雑誌, 26 (2), 131 (1989) 【B058843】
- 5) Scott, M., et al.: Br. J. clin. Pharmac., 25, 289-296 (1988) PMID: 3358894 【B058933】
- 6) Robertson, D. R. C., et al.: Br. J. clin. Pharmac., 25, 297-305 (1988) PMID: 3358895 【B058932】

7. 相互作用

(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

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。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。

(解説)

高血圧の薬物療法で、1種類の降圧剤で十分効果が得られない場合は、その薬剤の投与量を増大させるよりもむしろ作用機序の異なる降圧剤を追加していく少量多剤併用療法が推奨されている。それは作用機序の異なる薬剤を併用することにより相加又は相乗的効果が期待でき、また少量を用いることにより副作用を少なくすることができるという理由による¹⁾。その一方で薬剤の相互作用により思いがけない副作用が発現する場合もあるので、注意すること。

(レセルピン、メチルドパ等)

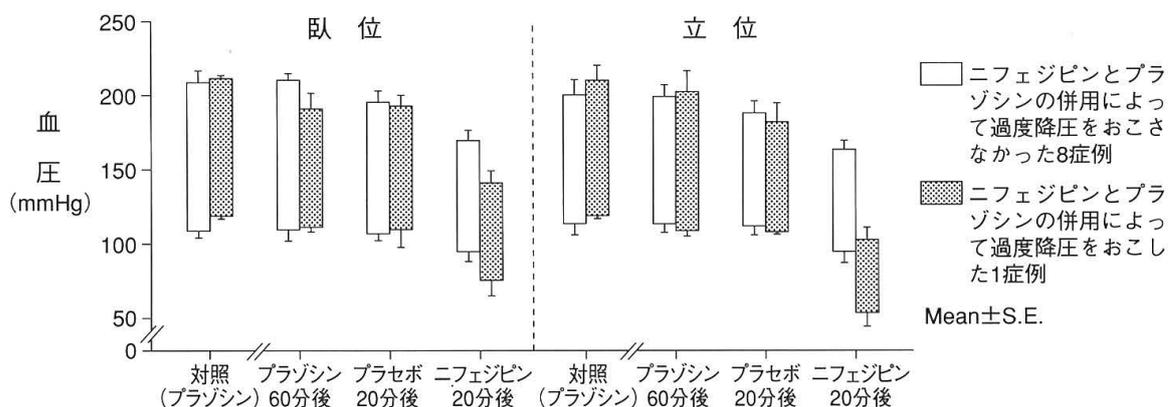
一般に作用機序の異なる降圧剤の併用時には、血圧の下がり過ぎに注意する必要がある。レセルピンやメチルドパ等の他の降圧剤との併用時にみられる血圧低下作用の増強は、薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。

(プラゾシン塩酸塩)

塩酸プラゾシンの投与でコントロール不十分な高血圧症患者2例にニフェジピンを追加投与したところ、急激な血圧低下が認められたとの報告がある²⁾。うち1例は、臥位血圧が200/120mmHgから150/78mmHg、立位血圧が232/124mmHgから88/48mmHgと急激な低下を認めている。特に立位血圧の低下が顕著で、起立性低血圧の症状もみられ、2週間後の再投与時にも同様な症状を認めている。更に8例の患者で同様な検討を行っているが、これらの症例では血圧低下作用の増強は認められていない(図参照)。なお、発現機序として、ニフェジピンによる血管拡張に対する交感神経の代償反応を、塩酸プラゾシンが抑制するためと考えられている³⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

■ニフェジピンとプラゾシン併用時の血圧変化



<参考文献>

- 1) 高木正雄, 他: 日本臨牀, 50 (増刊号), 23 (1992) 【B058821】
- 2) Jee, L. D.: Br. Med. J., 287 (6404), 1514 (1983) PMID: 6416479 【B058957】
- 3) Sluiter, H. E.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 29, 263-267 (1985) PMID: 2866964 【B058822】

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
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。

(解説)

β遮断剤の薬物動態に及ぼすニフェジピンの影響に関しては一定の見解が得られていない。現時点では薬理的な相加・相乗作用によると考えられている¹⁾。

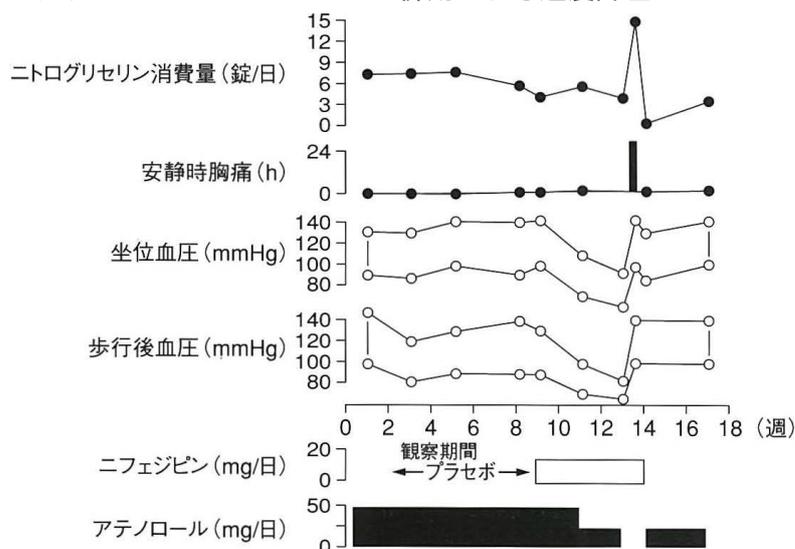
一般にジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤であるニフェジピンは薬理的には非心抑制型のカルシウム拮抗剤とされており、血管平滑筋弛緩作用に比し心抑制作用が弱いので、両剤の併用は問題が少ないと言われている²⁾。しかしながら、併用により重篤な低血圧³⁾や過剰な心筋収縮力の低下⁴⁾を起こした症例が報告されているので、血圧や心機能の低下に注意すること。

(症例1)

アテノロール投与中の高血圧症合併安定労作狭心症患者に、ニフェジピン10mgを1日2回追加投与したところ、4週にわたり漸減的に血圧の低下を認めている（坐位血圧90/60mmHg、歩行後血圧80/60mmHg：図参照）³⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

■アテノロールとニフェジピン併用による過度降圧



(症例2)

アルプレノロールで効果不十分な狭心症患者に、ニフェジピン10mg 1日3回追加投与したところ、16日後に呼吸困難を認めている。この患者は頸静脈圧の上昇と両足に高度な浮腫が認められたため心不全と診断されている。ニフェジピンの投与を中止し、フロセミドとカリウム補充の投与が行われ、1週間後の診察時には心不全の徴候を認めていない⁴⁾。

<参考文献>

- 1) 厚生省薬務局企画課(監修): 医薬品相互作用ハンドブック, p.96, 薬業時報社(1992) 【B066316】
- 2) 高木正雄, 他: 日本臨牀, 50(増刊号), 23(1992) 【B058821】
- 3) Opie, L. H., et al.: Br. Med. J., 281(6253), 1462(1980) PMID: 7437840 【B059047】
- 4) Anastassiades, C. J.: Br. Med. J., 281(6250), 1251-1252(1980) PMID: 6107167 【B059048】

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
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。

(解説)

カルシウム拮抗剤とジゴキシンの併用によりジゴキシンの血中濃度が上昇したとの報告がある^{1,4)}。両剤の併用によりジゴキシンの血中濃度が上昇し、症例によってはジゴキシン中毒（徐脈、心室細動、房室ブロック、血圧低下、視力低下、悪心・嘔吐等）が誘発される可能性がある。併用時はジゴキシンの血中濃度と心臓の状態をモニターし、必要があればジゴキシンの用量を調節するなど、注意すること⁵⁾。

発現機序の詳細は不明だが、カルシウム拮抗剤によりジゴキシンの消化管からの吸収の増加、腎クリアランスの減少、腎以外でのクリアランスの減少、分散する体組織容量の減少などの結

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

果、血中濃度が上昇するものと考えられている^{2,4,6}。

ニフェジピンとジゴキシンとの相互作用を検討した1例を以下に紹介する³。

■ジゴキシンの血中濃度推移

ジゴキシン 投与後時間	直後 (ng/mL)	1 時間後 (ng/mL)	3 時間後 (ng/mL)	6 時間後 (ng/mL)	12 時間後 (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)
ジゴキシン単独	0.6 (0.04)	2.06 (0.19)	0.79 (0.09)	0.67 (0.06)	0.5 (0.09)	2.06 (0.2)	10.16 (0.88)
ニフェジピン併用 5mg×3 回/日	0.84* (0.12)	2.0 (0.34)	1.11* (0.14)	0.85 (0.12)	0.71 (0.12)	2.09 (0.31)	12.33* (1.59)
ニフェジピン併用 10mg×3 回/日	0.81* (0.1)	2.11 (0.24)	1.1 (0.15)	0.95* (0.14)	0.61 (0.13)	2.19 (0.23)	12.53* (1.63)
ニフェジピン併用 20mg×3 回/日	0.78* (0.08)	2.05 (0.28)	1.09* (0.13)	0.88* (0.11)	0.74 (0.06)	2.23 (0.26)	11.98* (1.28)

Mean (S.E.), *p<0.05 (wilcoxon test for matched pairs)

健康人（男子）を対象にジゴキシンを2週間投与した後、ニフェジピンを1週間併用し、その後、ジゴキシン単独で1週間投与して、ジゴキシンの血中濃度を検討。C_{max}は不変であるが、AUCはニフェジピン併用により有意に上昇した。

<参考文献>

- 1) Belz, G. G., et al.: Lancet, No. 8224, 844-845 (1981) PMID: 6111709 【B058958】
- 2) Klein, H. O., et al.: Circulation, 65 (5), 998-1003 (1982) PMID: 7074765 【B058824】
- 3) Kirch, W., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 39, 35-39 (1986) PMID: 3943268 【B059049】
- 4) 榎本信雄, 他: 日本内科学会雑誌, 77 (6), 781 (1988) 【B058825】
- 5) 厚生省薬務局企画課 (監修): 医薬品相互作用ハンドブック, p.59, 薬業時報社 (1992) 【B066317】
- 6) 杉本徳一郎, 他: 日本臨牀, 50 (増刊号), 28 (1992) 【B058826】

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
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。

（解説）

ニフェジピンとシメチジンの併用によりニフェジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある^{1,2}。両剤の併用によりニフェジピンの血中濃度が上昇し、症例によっては過度の血圧低下や頻脈等があらわれることがあるので、注意すること。

発現機序の詳細は不明であるが、シメチジンが肝血流量を低下させ、ニフェジピンの肝臓におけるミクロソームでの酵素による代謝反応を抑制し、排泄を遅延させ、血中半減期を延長し、血中濃度を上昇させるという考え¹やシメチジンが胃酸分泌を抑制し、消化管のpHを上昇させ、ニフェジピンの吸収を増加させるという考え³もある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ニフェジピンとシメチジンとの相互作用を検討した1例を以下に紹介する¹⁾。

■ニフェジピンの薬物動態と降圧作用に及ぼすシメチジンとラニチジンの影響

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2 β} (h)	AUC _(0-12h) (ng・h/mL)	AUC(併用)	血漿クリアランス値(L/h)	平均血圧 (mmHg)
					AUC(単独)		
ニフェジピン 40mg/日	46.1 (10.6)	1.33 (0.21)	6.22 (1.28)	153.7 (44.6)	100	0.069 (0.011)	127 (2.5)
ニフェジピン +ラニチジン (300mg/日)	56.4 (12.0)	1.17 (0.17)	4.48 (0.64)	187.2 (48.3)	131 (18)	0.064 (0.010)	103 (3.9)
ニフェジピン +シメチジン (1000mg/日)	87.7* (19.1)	1.00 (0.0)	5.55 (1.03)	245.6* (55.2)	174 (18)	0.042* (0.008)	95** (3.1)

Mean (S.E.), **p<0.01, *p<0.05 (ニフェジピン単独との比較)

健康人を対象にニフェジピンとシメチジン又はラニチジンの併用療法について検討。ラニチジンとの併用療法では有意な変化は認められていないが、シメチジンとの併用療法ではニフェジピンのC_{max}とAUCが有意に上昇し、降圧効果の増強が認められた。

<参考文献>

- 1) Kirch, W.: Dtsch Med Wochenschr 108 (46), 1757-1761 (1983) PMID: 6315329 【B058959】
- 2) Khan, A., et al.: Br. J. clin. Pharmac., 32, 519-522 (1991) 【B058827】
- 3) 杉本徳一郎, 他: 日本臨牀, 50 (増刊号), 28 (1992) 【B058826】

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
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。

(解説)

カルシウム拮抗剤ニフェジピンとジルチアゼムの併用によりニフェジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある^{1,2)}。こ

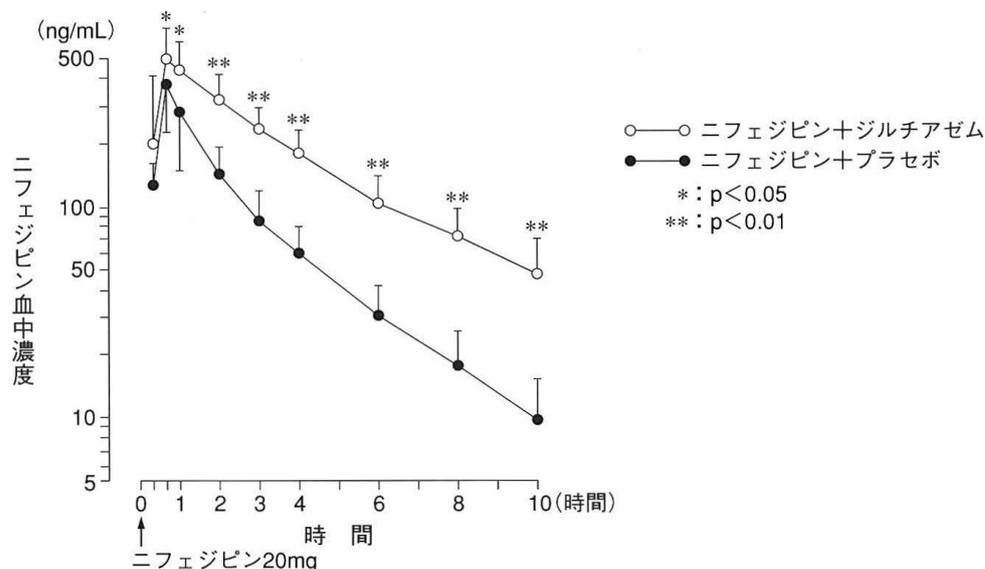
発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムがニフェジピンの肝代謝を抑制し、ニフェジピンのクリアランスを低下させるためと考えられている²⁾。

なお、両剤の代謝には肝代謝酵素チトクロームP-450が関与しており、しかも同じP-450分子種（CYP3A）で代謝されることから、併用時にニフェジピンの血中濃度が上昇する機序として、一般的に次のような可能性も推定される³⁾：

- ①両剤が競合した結果、ジルチアゼムが早く強くP-450に代謝されることにより、ニフェジピンの代謝が抑制。
- ②P-450で代謝されたジルチアゼムの代謝物が、P-450と共有結合をおこし解離しにくい複合体を形成することにより、ニフェジピンの代謝が抑制。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ニフェジピンとジルチアゼムとの相互作用を検討した1例を図に紹介する²⁾。



健康被験者6例を対象にニフェジピンの薬物動態に及ぼすジルチアゼム前投与の効果を検討。ニフェジピンの血中濃度は上昇し、AUCが平均140%増加した。

<参考文献>

- 1) 豊崎信雄, 他 : 臨床薬理, 18 (1), 181 (1987) 【B058829】
- 2) Ohashi, K., et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol., 15 (1), 96-101 (1990) PMID: 1688989 【B059030】
- 3) 千葉 寛 : ファルマシア, 31 (9), 992 (1995) 【B058830】

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
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。

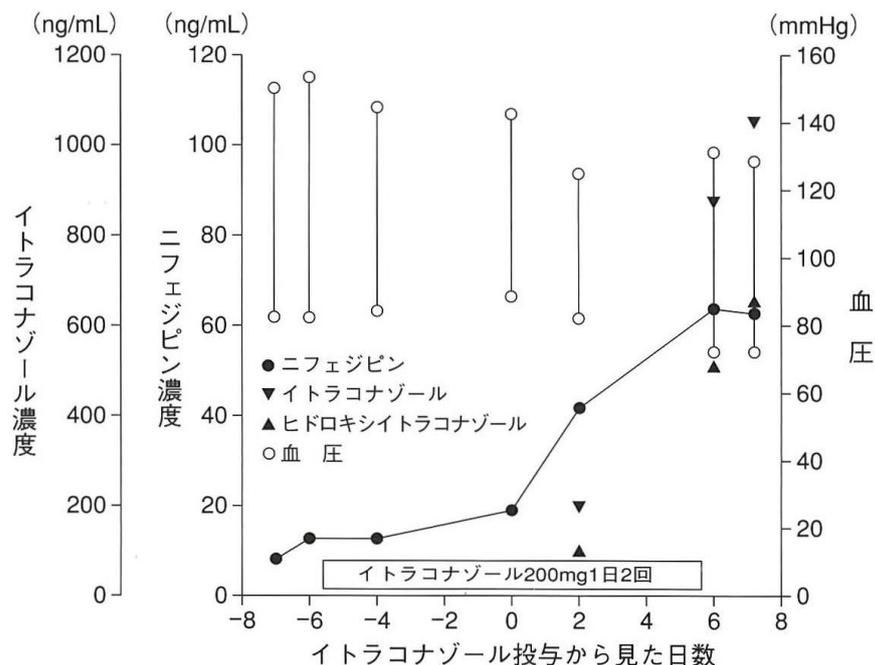
(解説)

ニフェジピンとトリアゾール系抗真菌剤のイトラコナゾール（経口用剤）との併用により、ニフェジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある¹⁾。併用によりニフェジピンの血中濃度が上昇し、末梢性浮腫が発現しているため、注意すること。

発現機序の詳細は不明であるが、イトラコナゾールがニフェジピンの肝臓における代謝酵素であるチトクロームP-450酵素系、特にCYP3A4に強い阻害活性を示すので、ニフェジピンの肝代謝が抑制されるためと考えられている¹⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ニフェジピンとイトラコナゾールとの相互作用を示唆する症例報告を以下に紹介する¹⁾。



68歳、女性。足部爪真菌症。イトラコナゾールのパルス療法を実施。1回目と2回目のパルス療法時に足首浮腫が発現。3回目のパルス療法時にニフェジピン、イトラコナゾール、ヒドロキシイトラコナゾール（活性代謝物）の血中濃度を測定。ニフェジピンのトラフ濃度は12.7ng/mLであったが、イトラコナゾール併用時は56.1ng/mLと有意に上昇した（Student's t-test, $p=0.0011$ ）。また血圧の中央値は147/83mmHgであったが、イトラコナゾール併用時には128/72mmHgに低下した。

<参考文献>

- 1) Taylor, S. A. N., et al.: Arch. Dermatol., 132 (3), 350-352 (1996) PMID: 8607648 【B059065】

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
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。

（解説）

結核治療剤であるリファンピシンの投与により肝臓の薬物代謝酵素が誘導され、併用されている薬剤の代謝が促進されるため、併用薬の作用が減弱する場合もあることが知られている¹⁾。ニフェジピンとリファンピシンの併用によりニフェジピンの有効血中濃度が得られず、血圧上昇^{1,2)}や狭心症発作の悪化³⁾等を認めたとの報告がある。併用時には患者の状態を注意深く観察し、ニフェジピンの効果の減弱が認められた場合、他剤に変更するなど注意すること。

発現機序については、リファンピシンが肝ミクロソームの薬物代謝酵素（チトクロームP-450）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

を誘導し、ニフェジピンの初回通過効果を高め、バイオアベイラビリティの低下を促し、作用を減弱させるものと考えられている^{2,3)}。

ニフェジピンとリファンピシンの相互作用によりニフェジピンの血漿中濃度が低下した症例を以下に紹介する³⁾。

投与後経過時間 (分)	血漿中ニフェジピン濃度 (ng/mL)	
	リファンピシン併用	リファンピシンなし
0	10>	10>
60	45.8	47.7
120	39.5	89.6
180	30.3	71.5
240	16.9	45.7

肺結核の疑いのある異型狭心症患者で、リファンピシンの併用によるニフェジピンの血漿中濃度を検討。リファンピシンの併用でニフェジピンの血漿中濃度が低下している。

ニフェジピンと類薬であるニモジピンとカルバマゼピンの併用により、ニモジピンの血中濃度が低下するとの報告⁴⁾があることなどから、カルバマゼピンのチトクロームP-450誘導作用により、ニフェジピンの代耐が促進され、ニフェジピンの血中濃度が低下する可能性が示唆⁵⁾されている。

<参考文献>

- 1) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報No. 102, pp. 6-7 (1990) 【B058831】
- 2) 高杉知明：医学と薬学, 22 (1), 132-135 (1989) 【B058961】
- 3) Tsuchihashi, K., et al.: Heart Vessels, 3, 214-217 (1987) PMID: 3453828 【B058960】
- 4) A. Tartara, et al.: Br. J. Clin Pharmac., 32, 335-340 (1991) PMID: 1777370 【B059144】
- 5) R. Heining.: Pharmacokinet, 35(3), 191-208 (1998) PMID: 9784933 【B059143】

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
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。

（解説）

ニフェジピンと免疫抑制剤であるタクロリムスとの併用によりタクロリムスの血中濃度が上昇したとの報告がある^{1,2)}。タクロリムスの血中濃度が上昇し、症例によっては腎機能障害等の症状が発現する可能性があるため、注意すること。

発現機序の詳細は不明であるが、ニフェジピンもタクロリムスも共に肝臓においてチトクロームP-450 3A4 (CYP3A4) で代謝を受けると考えられており、併用した場合、タクロリムスの代謝がニフェジピンにより競合的に阻害され、タクロリムスの血中濃度が上昇するものと考えられている^{1,3)}。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ニフェジピンとタクロリムスとの相互作用を検討した1例を以下に紹介する¹⁾。

■タクロリムスの1日量（mg/日）

日数 (日)	ニフェジピン 投与群 (n=22)	ニフェジピン 非投与群 (n=28)	タクロリムス 減量率 ^{**} (%)	p値
1	10.1±3.3	10.5±4.9		
30	9.3±3.2	10.5±4.6	11.4	0.44
90	7.9±3.4	10.7±4.6	26.2	0.03
180	7.3±3.0	10.4±4.0	29.8	0.004
365	6.0±2.7	9.7±3.8	38.1	0.0004

Mean±S.D.、^{**}注：減量率(%) = [(非投与群－投与群)/非投与群] × 100

肝移植患者を対象にニフェジピンとタクロリムスの相互作用をレトロスペクティブ（後向き）試験により検討。ニフェジピン投与群では非投与群に比較し、タクロリムスの有効血中濃度（5～10ng/mL）を維持するための一日量が有意に減少している。

<参考文献>

- 1) Seifeldin, R. A., et al.: Ann. Pharmacother., 31, 571-575 (1997) PMID: 9161650 【B059069】
- 2) 関塚雅之, 他：北関東医学, 48 (2), 184 (1998) 【B058832】
- 3) Christians, U., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 41, 187-190 (1996) PMID: 8866917 【B058833】

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
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。

（解説）

ニフェジピンと免疫抑制剤であるシクロスポリンとの併用により、「歯肉肥厚」があらわれやすいとの報告がある^{1,2)}。「歯肉肥厚」については既に両薬剤とも「副作用」の項に記載し注意を喚起しているが、併用により発現頻度の増加する可能性があるため、注意すること。

ニフェジピン又はシクロスポリンによる「歯肉肥厚」の発現機序の詳細は不明である。両剤は薬理的に作用機序の異なる薬剤である。またシクロスポリンは上述のタクロリムスと同様、肝薬物代謝酵素（CYP3A）で代謝されることから、ニフェジピンとの薬物動態学的検討も行われているが、両剤間の影響は少ないと言われている³⁾。これらのことから、作用機序の異なる薬剤が相加的に作用し、「歯肉肥厚」の発現頻度を増加させるものと推定されている⁴⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ニフェジピンとシクロスポリンとの相互作用を検討した1例を以下に紹介する¹⁾。

■シクロスポリン、ニフェジピンと歯肉肥厚

対象患者 (n) : 腎移植術を受けた患者 (95例)

	歯肉肥厚	歯肉切除
ニフェジピン投与群 (n=55)	28例 (51%)	7例 (13%)
ニフェジピン非投与群 (n=40)	3例 (8%)	0例

*: $p < 0.001$, †: $p < 0.05$
(フィッシャー直接確率、両側検定)

腎移植術を受けシクロスポリンが維持投与されている患者95例を対象に歯肉肥厚の発現率を検討。ニフェジピン投与群で51%、非投与群で8%に歯肉肥厚が認められている。また歯肉切除術を受けた患者はいずれもニフェジピン投与群となっている。

<参考文献>

- 1) Slavin, J., et al.: Lancet, No. 8561, 739 (1987) PMID: 2888958 【B059070】
- 2) Pernu, H. E., et al.: Nephrol. Dial. Transplant., 8, 1254-1258 (1993) PMID: 8302465 【B058834】
- 3) Tortorice, K. L., et al.: Ther. Drug Monit., 12 (4), 321 (1990) PMID: 2396304 【B058835】
- 4) 森 良之, 他: 日本口腔外科学会雑誌, 37 (1), 262 (1991) 【B058836】

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
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。

（解説）

HIVプロテアーゼ阻害剤（サキナビル、リトナビル等）は強い薬物代謝酵素阻害作用を示すため、多くの薬剤に対して併用禁忌あるいは併用注意となっており、ニフェジピンをはじめとする数種のカルシウム拮抗剤も併用注意すべき薬剤として掲げられている。

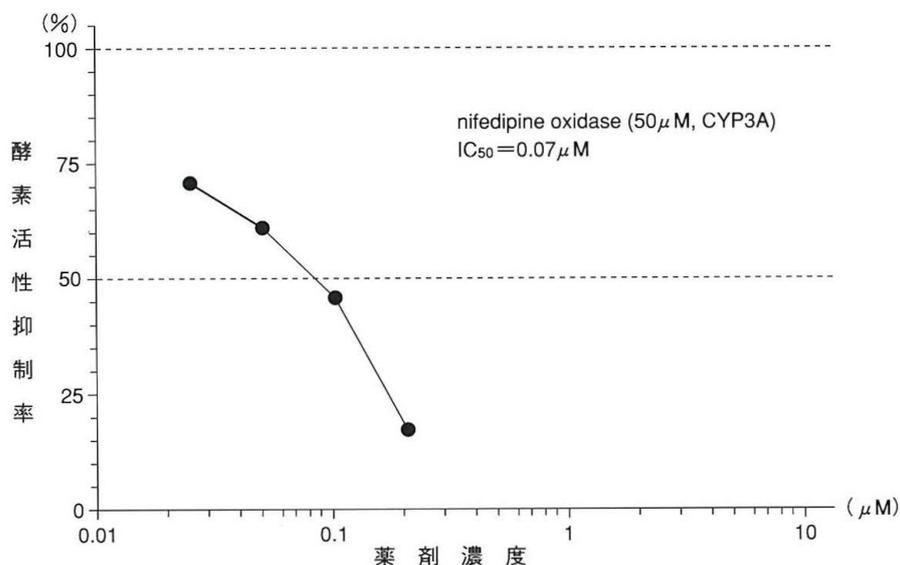
ニフェジピンとこれらの阻害剤との相互作用を示した臨床試験や動物実験データは得られていないものの、ニフェジピンを用いた *in vitro* での実験データが報告されている^{1,2)}。分離した肝ミクロソームを使用したモデル実験では薬物動態パラメータ、特に血漿蛋白結合率や体内分布等のいくつかの因子が除外されているので、必ずしも *in vivo*（生体）に外挿できないが、併用によりニフェジピンのAUCが上昇することが予想されるので、注意すること。

発現機序の詳細は不明であるが、ニフェジピンとHIVプロテアーゼ阻害剤の肝代謝酵素が同じ（CYP3A4）であるため、競合的に拮抗し、ニフェジピンの代謝が阻害される可能性がある。併用した場合、相互に代謝が阻害されることが予測できるが、CYP3A4に対する親和性の違い（ニフェジピンの方がサキナビル、リトナビルより親和性が低い）によりニフェジピンの代謝が阻害されて、血中濃度が上昇するものと考えられている^{1,2)}。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ニフェジピンとHIVプロテアーゼ阻害剤との相互作用を示唆する実験データを以下に紹介する²⁾。

■ニフェジピン代謝酵素活性に及ぼすリトナビルの影響（*in vitro*）



<参考文献>

- 1) Farrar, G., et al.: Br. J. clin. Pharmac., 38 (2), 162 P (1994) 【B059072】
- 2) Kumar, G. N., et al.: JPET, 277 (1), 423-431 (1996) PMID: 8613951 【B059071】

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
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。

（解説）

ニフェジピンとキヌプリスチン・ダルホプリスチンの併用により、ニフェジピンの血中濃度が上昇したとの臨床データ¹⁾が報告されている。

■ニフェジピンの血中動態に及ぼすキヌプリスチン・ダルホプリスチン（Q/D）の影響¹⁾

	C _{max} [平均値 (CV%)]	AUC _(0-∞) [平均値 (CV%)]
ニフェジピン	58.8 (80)	170 (60)
ニフェジピン+Q/D	78.4 (99)	266 (68)

※CV(変動係数)：標準偏差の平均値に対する比であり、バラツキの普遍的な程度を示すのに用いられる。

<参考文献>

- 1) Ballou CH: Abstracts 38th annual ICAAC, Session 145-A, A-77, 24 (2000) 【B066346】

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
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。

（解説）

妊婦においてニフェジピンと硫酸マグネシウム水和物（注射剤）が併用される可能性がある。併用された場合に、ニフェジピンの降圧作用や硫酸マグネシウムの神経筋伝達遮断作用が増強されることが考えられる。

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
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。

（解説）

ニフェジピンはCYP3A4により代謝されるが、グレープフルーツジュース中に含まれるフラノクマリン誘導体が小腸上皮細胞中のCYP3A4を阻害し、通常であれば吸収過程で代謝されていた薬物の一部が、未変化体（活性物）のまま血中に移行するため、本剤の血中濃度が上昇し、降圧効果が増強される可能性がある¹⁾。実際に、本剤投与時に、グレープフルーツジュースの影響を受けC_{max}、AUCが有意に上昇、クリアランスが有意に低下することが報告されている（いずれも分散分析）²⁾。

<参考文献>

- 1) Bailey DG, et al. Can Med Assoc J 185: 309-316 (2013) PMID: 23184849 【B084676】
- 2) 田中利明：臨床薬理 32 (1), 23-33 (2001) 【B058804】

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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 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。

11.1.4 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]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、LDH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、潮紅、動悸、浮腫（下肢、顔面等）、頻脈、頻尿	のぼせ、血圧低下、起立性低血圧	胸部痛、発汗、悪寒
精神神経系	頭痛、めまい、倦怠感、不眠、異常感覚	振戦	眠気、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感
消化器	悪心・嘔吐、便秘、下痢、腹部不快感、胸やけ	口渇	上腹部痛、食欲不振、鼓腸
過敏症	発疹、そう痒		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	貧血	白血球減少	血小板減少
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、鼻閉
その他		視力異常（霧視等）、関節痛	女性化乳房、眼痛、筋肉痛、関節腫脹、勃起不全

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

項 目 \ 時 期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
調査施設数	173	930	1080
調査症例数	702	5043	5745
副作用等の発現症例数	115	524	639
副作用等の発現件数	200	799	999
副作用等の発現症例率	16.38%	10.39%	11.12%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
皮膚・皮膚付属器障害	6 (0.85)	14 (0.28)	20 (0.35)
痒痒	5 (0.71)	-	5 (0.09)
発疹	3 (0.43)	-	3 (0.05)
紅斑	-	1 (0.02)	1 (0.02)
湿疹	-	1 (0.02)	1 (0.02)
水疱性発疹	-	1 (0.02)	1 (0.02)
痒痒（症）	-	2 (0.04)	2 (0.03)
かゆみ	-	2 (0.04)	2 (0.03)
顔面痒痒症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
痒痒感	-	2 (0.04)	2 (0.03)
発汗	-	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面皮疹	-	1 (0.02)	1 (0.02)
中毒疹	-	1 (0.02)	1 (0.02)
薬疹	-	1 (0.02)	1 (0.02)
アレルギー性皮膚炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
筋・骨格系障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
頸部異和感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	33 (4.70)	186 (3.69)	219 (3.81)
肩こり	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
眩暈	-	2 (0.04)	2 (0.03)
もうろう状態	-	3 (0.06)	3 (0.05)
冷感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
手指冷感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
神経痛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
手指振戦	1 (0.14)	-	1 (0.02)
ふるえ	-	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	25 (3.56)	97 (1.92)	122 (2.12)
頭重（感）	4 (0.57)	32 (0.63)	36 (0.63)
頭部圧迫感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
頭部不快感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
舌しびれ	-	1 (0.02)	1 (0.02)
手指しびれ（感）	-	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面しびれ（感）	-	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	2 (0.28)	40 (0.79)	42 (0.73)
頭のふらつき	-	1 (0.02)	1 (0.02)
立ちくらみ	-	6 (0.12)	6 (0.10)
ふらつき（感）	4 (0.57)	17 (0.34)	21 (0.37)
ふらふら（感）	-	2 (0.04)	2 (0.03)
めまい感	-	2 (0.04)	2 (0.03)
ふわふわ感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
灼熱感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害	1 (0.14)	7 (0.14)	8 (0.14)
眼窩疼痛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
結膜充血	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼の充血	-	2 (0.04)	2 (0.03)
視覚異常	-	1 (0.02)	1 (0.02)
視力低下	1 (0.14)	-	1 (0.02)
眼の乾燥	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眼窩部不快感	-	1 (0.02)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
視覚・前庭障害	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
耳鳴	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
精神障害	2 (0.28)	7 (0.14)	9 (0.16)
無気力	－	1 (0.02)	1 (0.02)
傾眠	－	1 (0.02)	1 (0.02)
眠気	－	5 (0.10)	5 (0.09)
不眠（症）	2 (0.28)	－	2 (0.03)
消化管障害	15 (2.14)	41 (0.81)	56 (0.97)
胃潰瘍	－	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔気	6 (0.85)	5 (0.10)	11 (0.19)
悪心	－	3 (0.06)	3 (0.05)
嘔吐	－	3 (0.06)	3 (0.05)
下痢	2 (0.28)	1 (0.02)	3 (0.05)
口内炎	1 (0.14)	－	1 (0.02)
口渴	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
胃不調	－	2 (0.04)	2 (0.03)
胃もたれ感	－	1 (0.02)	1 (0.02)
胸やけ	1 (0.14)	5 (0.10)	6 (0.10)
食欲不振	－	1 (0.02)	1 (0.02)
舌炎	－	1 (0.02)	1 (0.02)
胃不快感	－	5 (0.10)	5 (0.09)
上腹部痛	－	3 (0.06)	3 (0.05)
心窩部痛（心窩部の疼痛）	－	2 (0.04)	2 (0.03)
胃重感	1 (0.14)	－	1 (0.02)
便秘	4 (0.57)	8 (0.16)	12 (0.21)
腹部膨満感	－	1 (0.02)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	22 (3.13)	51 (1.01)	73 (1.27)
肝機能異常	－	5 (0.10)	5 (0.09)
肝機能障害	－	8 (0.16)	8 (0.14)
肝機能障害の増悪	－	1 (0.02)	1 (0.02)
GOT上昇	11 (1.57)	12 (0.24)	23 (0.40)
GPT上昇	21 (2.99)	19 (0.38)	40 (0.70)
γ-GTP上昇	4 (0.57)	23 (0.46)	27 (0.47)
代謝・栄養障害	20 (2.85)	46 (0.91)	66 (1.15)
AIP上昇	5 (0.71)	17 (0.34)	22 (0.38)
LDH上昇	7 (1.00)	17 (0.34)	24 (0.42)
CPK上昇	4 (0.57)	－	4 (0.07)
血糖上昇	－	2 (0.04)	2 (0.03)
血糖値上昇	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
血清コレステロール上昇	3 (0.43)	3 (0.06)	6 (0.10)
血清脂質増加	－	5 (0.10)	5 (0.09)
血中尿酸上昇	2 (0.28)	1 (0.02)	3 (0.05)
低カリウム血症	3 (0.43)	－	3 (0.05)
尿糖陽性	－	1 (0.02)	1 (0.02)
HDL上昇	－	1 (0.02)	1 (0.02)
高トリグリセライド血症	－	1 (0.02)	1 (0.02)
トリグリセライド上昇	－	3 (0.06)	3 (0.05)
ビタミンK欠乏（症）	－	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘモグロビンA1c上昇	－	1 (0.02)	1 (0.02)
内分泌障害	－	1 (0.02)	1 (0.02)
女性型乳房	－	1 (0.02)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
心・血管障害（一般）	5 (0.71)	57 (1.13)	62 (1.08)
起立性低血圧	－	1 (0.02)	1 (0.02)
血圧上昇	－	1 (0.02)	1 (0.02)
低血圧	－	4 (0.08)	4 (0.07)
血圧降下	－	6 (0.12)	6 (0.10)
血圧低下	－	24 (0.48)	24 (0.42)
浮腫	1 (0.14)	5 (0.10)	6 (0.10)
はれぼったい	－	2 (0.04)	2 (0.03)
下肢浮腫	2 (0.28)	8 (0.16)	10 (0.17)
四肢腫脹	－	1 (0.02)	1 (0.02)
手指腫脹感	1 (0.14)	－	1 (0.02)
心胸比増大	1 (0.14)	－	1 (0.02)
手掌浮腫	－	1 (0.02)	1 (0.02)
下腿浮腫	－	4 (0.08)	4 (0.07)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	－	1 (0.02)	1 (0.02)
狭心症	－	1 (0.02)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	11 (1.57)	72 (1.43)	83 (1.44)
心悸亢進	－	1 (0.02)	1 (0.02)
動悸	11 (1.57)	63 (1.25)	74 (1.29)
心房細動	－	2 (0.04)	2 (0.03)
頻脈	－	4 (0.08)	4 (0.07)
脈拍数増加	－	4 (0.08)	4 (0.07)
血管（心臓外）障害	2 (0.28)	9 (0.18)	11 (0.19)
潮紅（フラッシング）	－	4 (0.08)	4 (0.07)
下腿発赤	－	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面発赤	2 (0.28)	1 (0.02)	3 (0.05)
発赤	－	2 (0.04)	2 (0.03)
脳梗塞	－	1 (0.02)	1 (0.02)
四肢冷感	－	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
咳	－	1 (0.02)	1 (0.02)
咽頭痛	1 (0.14)	－	1 (0.02)
鼻閉	－	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	1 (0.14)	15 (0.30)	16 (0.28)
赤血球増加症	－	1 (0.02)	1 (0.02)
貧血	－	9 (0.18)	9 (0.16)
赤血球減少	－	4 (0.08)	4 (0.07)
ヘマトクリット値減少	1 (0.14)	3 (0.06)	4 (0.07)
ヘモグロビン減少	1 (0.14)	－	1 (0.02)
ヘマトクリット値増加	－	1 (0.02)	1 (0.02)
白血球・網内系障害	3 (0.43)	7 (0.14)	10 (0.17)
白血球減少（症）	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
白血球増多（症）	2 (0.28)	5 (0.10)	7 (0.12)
血小板・出血凝血障害	－	6 (0.12)	6 (0.10)
血小板増加	－	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板減少（症）	－	4 (0.08)	4 (0.07)
出血傾向	－	1 (0.02)	1 (0.02)
泌尿器系障害	5 (0.71)	28 (0.57)	33 (0.57)
血中クレアチニン上昇	2 (0.28)	6 (0.12)	8 (0.14)
クレアチニンクリアランス低下	1 (0.14)	－	1 (0.02)
腎機能異常	－	1 (0.02)	1 (0.02)
腎障害	－	1 (0.02)	1 (0.02)
腎機能障害の増悪	－	1 (0.02)	1 (0.02)
尿検査異常（赤血球沈渣）	1 (0.14)	－	1 (0.02)
BUN上昇	2 (0.28)	22 (0.44)	24 (0.42)
頻尿	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
男性生殖（器）障害	－	1 (0.02)	1 (0.02)
インポテンス	－	1 (0.02)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
一般的全身障害	40 (5.70)	162 (3.21)	202 (3.52)
悪寒	—	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面腫脹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部圧迫感	—	3 (0.06)	3 (0.05)
胸部不快感	—	2 (0.04)	2 (0.03)
ピリピリ感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
倦怠（感）	1 (0.14)	8 (0.16)	9 (0.16)
気分不良	1 (0.14)	6 (0.12)	7 (0.12)
身体不快感	—	2 (0.04)	2 (0.03)
全身倦怠（感）	—	7 (0.14)	7 (0.12)
ほてり	7 (1.00)	14 (0.28)	21 (0.37)
顔のほてり	—	37 (0.73)	37 (0.64)
顔面潮紅	30 (4.27)	63 (1.25)	93 (1.62)
顔面熱感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
全身熱感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
のぼせ（感）	1 (0.14)	16 (0.32)	17 (0.30)
下肢脱力感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
脱力（感）	—	3 (0.06)	3 (0.05)
熱感	3 (0.43)	8 (0.16)	11 (0.19)

【本態性高血圧症における80mg/日（40mg 1日2回）投与時の副作用】

本剤40mg 1日1回投与にて降圧効果不十分な本態性高血圧症患者に対する40mg 1日2回投与の有効性を検証する目的で実施された臨床試験における副作用は次のとおりである。

副作用の種類	発現件数（%）			
	第Ⅱ相試験 ³⁹⁾ (n=34)*	第Ⅲ相試験		
		二重盲検 比較試験 ⁹⁾ (n=177)*	長期投与 試験 ¹¹⁾ (n=120)*	長期併用 試験 ¹²⁾ (n=72)*
全事象	4 (11.8)	16 (9.0)	21 (17.5)	21 (29.2)
血液およびリンパ系障害			2 (1.7)	
貧血			2 (1.7)	
心臓障害		1 (0.6)	1 (0.8)	7 (9.7)
プリンツメタル狭心症		1 (0.6)		
動悸			1 (0.8)	
急性心筋梗塞				1 (1.4)
頻脈				5 (6.9)
心室性期外収縮				1 (1.4)
胃腸障害	1 (2.9)	3 (1.7)	4 (3.3)	6 (8.3)
腹部不快感			1 (0.8)	
便秘		2 (1.1)	1 (0.8)	2 (2.8)
胃不快感	1 (2.9)			
消化不良			1 (0.8)	
下痢				1 (1.4)
歯肉肥厚／増殖		1 (0.6)	1 (0.8)	3 (4.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現件数 (%)			
	第Ⅱ相試験 ³⁹⁾ (n=34) *	第Ⅲ相試験		
		二重盲検 比較試験 ⁹⁾ (n=177) *	長期投与 試験 ¹¹⁾ (n=120) *	長期併用 試験 ¹²⁾ (n=72) *
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.6)	7 (5.8)	3 (4.2)
倦怠感			1 (0.8)	
異常感				1 (1.4)
浮腫				1 (1.4)
末梢性浮腫		1 (0.6)	7 (5.8)	1 (1.4)
肝胆道系障害		1 (0.6)	1 (0.8)	
肝機能異常		1 (0.6)		
胆嚢ポリープ			1 (0.8)	
臨床検査	2 (5.9)	3 (1.7)	5 (4.2)	2 (2.8)
血中アルブミン減少	1 (2.9)			
ヘマトクリット減少	1 (2.9)			
ALT上昇		1 (0.6)		
血中AIP上昇		1 (0.6)	2 (1.7)	
血中ビリルビン上昇			1 (0.8)	
血中CPK上昇			1 (0.8)	
血中尿酸上昇			1 (0.8)	
γ-GTP上昇				1 (1.4)
尿中ブドウ糖陽性				1 (1.4)
血圧低下		1 (0.6)		
代謝および栄養障害	1 (2.9)	1 (0.6)		2 (2.8)
脂質代謝障害	1 (2.9)			
高尿酸血症		1 (0.6)		
糖尿病				2 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9)			
顔面腫脹	1 (2.9)			
筋骨格系および結合組織障害		2 (1.1)	1 (0.8)	
関節痛		1 (0.6)		
筋痙縮		1 (0.6)	1 (0.8)	
良性・悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）			1 (0.8)	
肝臓血管腫			1 (0.8)	
神経系障害		4 (2.3)	1 (0.8)	1 (1.4)
浮動性めまい				1 (1.4)
体位性めまい		1 (0.6)	1 (0.8)	
頭痛		3 (1.7)		
腎および尿路障害			2 (1.7)	
夜間頻尿			1 (0.8)	
腎機能障害			1 (0.8)	
生殖系および乳房障害		1 (0.6)	1 (0.8)	
前立腺炎		1 (0.6)	1 (0.8)	
血管障害		1 (0.6)		2 (2.8)
潮紅		1 (0.6)		1 (1.4)
起立性低血圧				1 (1.4)

*安全性解析対象集団

同一の被験者において同一の事象が複数回発現した場合、1例として算出した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〔参考〕副作用発生原因及び処置療法

本剤は強い末梢血管拡張作用を有しており、顔面潮紅、頭痛・頭重、めまいなど循環器系にみられる副作用の多くはこの薬理作用の延長上にあるものと考えられる。したがって観察を十分に行い、減量又は投与を中止する。

使用成績調査（1998年4月10日～2002年4月9日）の4年間に集積された5,043例を患者背景により層別解析した結果は以下のとおりであった。（再審査申請資料概要より）

1) 性別

性別の解析において「女性」では「男性」よりも有意に副作用発現率が高かった（ χ^2 検定、 $p<0.001$ ）。

性	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
男	2,482	204	8.2
女	2,561	320	12.5
計	5,043	524	10.4

2) 年齢

年齢別の解析において、各年齢層の間に有意な差はなかった。

年齢	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
15歳未満	1	0	0.0
15歳以上45歳未満	235	29	12.3
45歳以上65歳未満	2,229	238	10.7
65歳以上75歳未満	1,607	149	9.3
75歳以上	967	106	11.0

3) 使用理由

調査症例を本剤の適応疾患である「高血圧症」、「腎実質性高血圧症」、「腎血管性高血圧症」、「狭心症（労作狭心症、安静狭心症、労作・安静狭心症）」及び「異型狭心症」に分類し解析した結果、使用理由別による副作用発現率には有意な差はなかった。

使用理由	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)	
高血圧症	高血圧症	4,536	481	10.6
	腎実質性高血圧症	46	5	10.9
	腎血管性高血圧症	8	1	12.5
狭心症	狭心症*	376	31	8.2
	異型狭心症	68	4	5.9

* 労作狭心症、安静狭心症、労作・安静狭心症

4) 1日投与量

1日投与量別の副作用発現率には有意な差はなかった。

1日投与量	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
10mg以上20mg未満	254	26	10.2
20mg以上40mg未満	3,473	358	10.3
40mg以上60mg未満	1,246	134	10.8
60mg以上	21	2	9.5

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5) 合併症

合併症の有無別において、副作用発現率には有意な差はなかった。

合併症	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
無	1,668	165	9.9
有	3,357	358	10.7
高血圧症	255	23	9.0
心疾患	651	77	11.8
糖尿病	848	60	7.1
高脂血症	1,326	149	11.2
腎疾患	245	25	10.2
肝疾患	459	50	10.9
その他	1,602	191	11.9

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

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。

(解説)

13.1 症状¹⁻⁵⁾

過量投与に関する情報は少ないが、急性中毒症状としては、ショック状態（血圧低下、意識障害、胸内苦悶等）、脚ブロック、肺水腫、悪心・嘔吐等が起こることもある。なお、肝機能障害があると、ニフェジピンの肝代謝が遅延するので、症状が遷延する可能性がある。

13.2 処置¹⁻⁵⁾

ニフェジピンは分布容量が大きく蛋白結合率が高い（92～98%）ので、強制利尿、血液透析などの血液浄化法は有用性が低いと考えられている。

<参考文献>

- 1) Dyrszka, H., et al.: Inn. Med., 4 (1), 31-34 (1977) 【B058965】
- 2) 石黒源之, 他: 救急医学, 13 (2), 233-237 (1989) 【B058978】
- 3) Ferner, R. E., et al.: Human & Exp. Toxicol., 9 (5), 309 (1990) 【B058847】
- 4) 境田康二, 他: 中毒研究, 5, 79 (1992) 【B058848】
- 5) Walter, F. G.: Ann. Emerg. Med., 22(7), 1234-1237 (1993) PMID: 8517581 【B058849】

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用させること。割ったり、かみ砕いたりして服用すると、血中濃度が高くなり、頭痛、顔面潮紅等の副作用が発現しやすくなる可能性がある。

14.1.2 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。

(解説)

14.1.1 アダラートCR錠の製剤学的特徴は、ニフェジピンを一定速度で放出する外層部と、外層部からの薬物放出終了後、引き続き速やかにニフェジピンを放出する内核錠を有する有核二層錠（図1）にある。本剤の薬物放出は次の3つの段階から説明される。第1段階：外層部が胃液等の消化管液の浸透によりゲル化され、ゲル層が浸食されるのに伴ってニフェジピンが一定速度で放出される。第2段階：外層部からの薬物放出が終わり、消化管下部に達した内核錠から外層部よりも速い速度でニフェジピンが放出される。第3段階：内核錠の完全融解により、薬物放出が終了する（図2）。

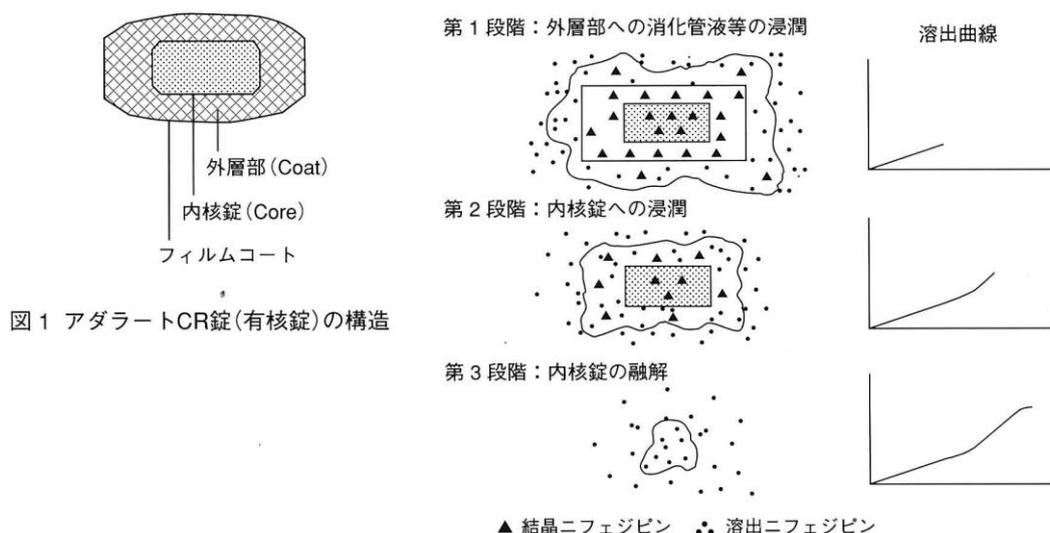


図2 アダラートCR錠からのニフェジピン放出concept

本剤は、この様な製剤学的特徴を持つ事から、割ったり、砕いたり、あるいは噛み砕いたりして服用すると血中濃度が高くなることが予想される。

そこで、分割錠による健康成人男子を対象とした薬物動態試験を実施している。

試験薬剤には、本剤40mg錠を二分割した錠剤（二分割錠）、本剤40mg錠を八分割した錠剤（八分割錠）、対照として分割していない40mg錠の3種類を使用し、3期のクロスオーバー法により、1錠ずつ空腹時に1回ずつ服用させた。ニフェジピンの血漿中濃度推移は図3に、 C_{max} 及び AUC_{∞} 並びにこれらの薬物動態パラメータの対照に対する比とその95%信頼区間は表1に、またこの試験で認められた自覚症状を表2にまとめている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

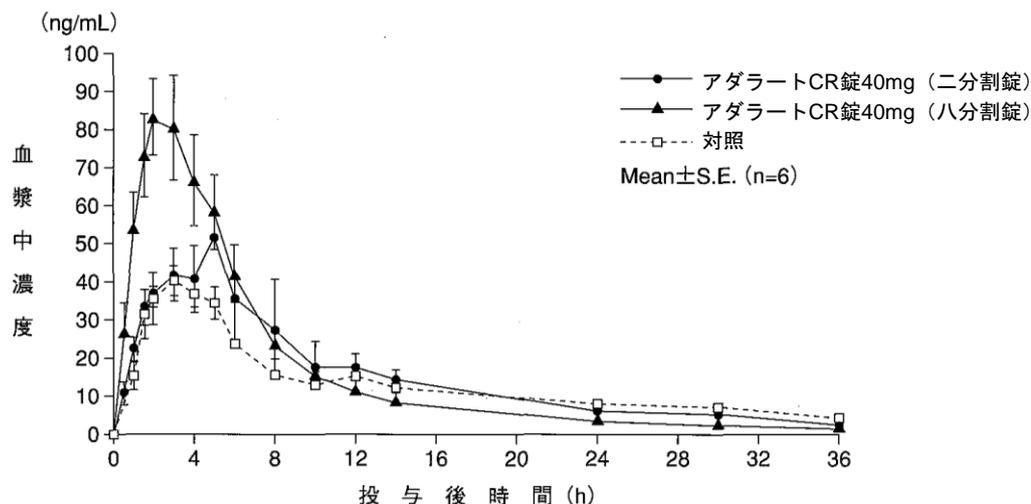


図3 血漿中ニフェジピン濃度推移

表1. 薬物動態パラメータ

薬 剤	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)
二分割錠	55.8±15.3	596.3±88.5
二分割錠／対照比 (95%信頼区間)	1.09 (0.65≤δ≤1.83)	0.98 (0.71≤δ≤1.36)
八分割錠	86.9±11.8	611.3±83.6
八分割錠／対照比 (95%信頼区間)	1.83 (1.09≤δ≤3.08)	1.02 (0.74≤δ≤1.40)
対 照	46.0±4.0	607.2±82.5

Mean±S.E. n=6

八分割錠を服用したときの平均血漿中ニフェジピン濃度の推移は対照及び二分割錠と比較して高いピークを示し、 C_{max} の有意な増加が認められている安全性に関しても頭痛等の症状が八分割錠投与時に6例中4例に認められ、発現率が高くなっている。これらの試験結果から、本剤を強く噛み砕いたり咀嚼して服用した場合は、副作用が発現しやすくなる可能性があると言える。

表2. 自覚症状

薬剤	被験者	症状 (程度)	発現－消失時間
二分割錠	No.2	頭痛 (軽度)	3.8-9h
	No.3	頭痛 (軽度)	4-11h
八分割錠	No.2	頭重感 (軽度)	2-9.5h
		頭痛 (軽度)	4-9.5h
	No.3	頭痛 (軽度)	4-23.5h
	No.4	頭重感 (軽度)	3-13.5h
	No.6	頭痛 (軽度)	4-12h
	倦怠感 (軽度)	6-12h	
対照	No.3	頭痛 (軽度)	4-23.5h
	No.6	頭痛 (軽度)	2.3-4.5h
		倦怠感 (軽度)	2.3-4.5h

<参考文献>

- 1) 田中利明, 他 : 臨床薬理, 28 (1), 221-222 (1997) 【B058798】

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14.1.2 PTP（Press Through Pack）シートで包装した医薬品共通の注意事項である。

PTPシートの普及に伴い、患者が「PTPシートから薬剤を取り出さず、分割したシートごと飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が増加傾向にあると報告されている^{1,2)}。PTPシートを誤飲した場合、消化管壁にシートが突き刺さることがあり、食道穿孔・縦隔洞炎・胸膜炎^{3,4)}を引き起こしたり、回腸穿孔⁵⁾となる症例も報告されている。また一般に飲み込んだPTPを取り出すことができれば予後は比較的良好であるが、レントゲン撮影で写りにくいことから見逃されることも多く、場合によっては死亡することもあるといわれている⁶⁾。

日本気管食道科学会はこの対応について日本製薬団体連合会等に至急検討するよう要望した⁷⁾。日本製薬団体連合会ではその対応策について検討し、日本気管食道科学会、厚生省、日本病院薬剤師会及び日本薬剤師会からなる懇談会に諮り協議した。結果、PTP包装の変更等と共に、解決策の一つとして電子添文に「薬剤交付時」の項を設け、服薬指導についての統一文言を記載することを、自主申し合わせとして実施した^{7,8)}。

<参考文献>

- 1) 蒲生佐知子, 他: 月刊薬事, 38 (11), 2801 (1996) 【B058850】
- 2) 田辺正博, 他: 日本気管食道科学会会報, 43 (3), 242 (1992) 【B058851】
- 3) 調 賢哉, 他: 日本医事新報No. 2975, 25 (1981) 【B058852】
- 4) 高良政弘, 他: 総合臨牀, 30 (5), 1607 (1981) 【B058823】
- 5) 山本誠己, 他: 外科, 42 (5), 526 (1980) 【B058828】
- 6) 迎 英明, 他: 日赤医学, 23, 18 (1970) 【B058838】
- 7) 厚生省薬務局 (監修): Drug Safety Update, No. 41, 12 (1996) 【B058842】
- 8) 厚生省薬務局 (監修): Drug Safety Update, No. 45, 12 (1997) 【B058844】

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」(P.19-21)を参照すること。

(2) 安全性薬理試験²³⁾

分類	試験項目	試験方法	動物	投与量	試験成績
中枢神経系	自発運動		マウス	63mg/kg (p.o.)までは	作用なし
	体位保持反射	Courvoisierの牽引試験	マウス	80mg/kg (p.o.)	作用なし
	抗痙攣作用	電撃痙攣	マウス	80mg/kg (p.o.)	作用なし
		Pentetrazol痙攣	マウス		抗痙攣作用 ED ₅₀ =11mg/kg
	鎮静作用	Tedeschiらの実験法	マウス	25mg/kgまでは	作用なし
	カタレプシー作用	ZelterとMoogの実験法	マウス	50mg/kgまでは	作用なし
	脳波に対する作用	無麻酔	ウサギ	~100 μg/kg (i.v.)	作用なし
	鎮痛作用単シナプス反射に対する影響	熱照射試験 膝蓋腱反射 (麻酔下)	ラット	最高用量63mg/kg (p.o)	作用なし
			ネコ	1~100 μg/kg (i.v.)	作用なし
体温に対する影響	直腸体温	ラット	10mg/kg (p.o.)では作用がなく、100mg/kg (p.o.)で数時間の間0.9~1.2℃だけ低下が見られた		
局所麻酔作用	角膜刺激	ウサギ	5%までの濃度では表面麻酔作用を示さない		
自律神経	摘出回腸に対する作用	Magnus法	モルモット	本剤はパパペリンの約100倍に相当する強い向筋性鎮痙作用を示す	
血液凝固線溶系	血小板凝集能に対する作用	ADP誘発	イヌ	1~3×10 ⁻⁵ g/mL以上の濃度において抑制する	
	血小板粘着性と血小板数		マウス	2日間、朝、夕各30mg/kgを経口的に投与したところ影響は見られなかった	
	血液凝固時間に対する作用		マウス	0.25mg/kg (i.v.) 2分後 } 70mg/kg (p.o.) 45分後 } 作用なし	
その他	血糖値に対する作用		ラット (絶食)	1mg/kg (p.o.) 100mg/kg (p.o.)	10%上昇 30~50%上昇
			イヌ	1mg/kg (口腔内)	作用なし
	遊離脂肪酸に対する影響		イヌ	1mg/kg (口腔内)	作用なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)

動物 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	1,850	1,850	2,400	2,700
腹腔内	220	225	300	280

致死量を投与した場合、まず自発運動が抑制され、歩行失調、チアノーゼ、呼吸促迫がおり、ついには間代性痙攣、呼吸困難で死に至る。死亡動物の剖検では投与経路にかかわらず肝充血、低頻度の肺、脾充血もみられているが、経口投与の場合の生存動物では、何の異常も認められていない⁵⁴⁾。

(2) 反復投与毒性試験

- 1) ラットに4週間にわたって経口投与したところ、50mg/kg以下でなんら障害を示す変化はみられなかったが、200mg/kgでは肝組織変化が低頻度に認められ、軽度の肝障害が示唆された⁵⁴⁾。
- 2) ラットに1日12.5、50、100、200及び400mg/kgを24週間経口投与した実験では、50mg/kg以下では特に留意すべき毒性は認められていない。100mg/kg以上では尿量の増加が認められ、また、400mg/kgでは体重増加率の低下が認められている⁵⁴⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ラット及びマウスの器官形成期における実験で、ラットでは1日25mg/kg以上、マウスでは50mg/kg以上の経口投与により胎仔の奇形・死亡及び発育遅延などの変化が認められている⁵⁵⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

製剤：アダラートCR錠10mg、20mg、40mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：ニフェジピン・劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温で気密容器に保存すること。

4. 取扱い上の注意

本剤は有核二層構造の徐放性フィルムコーティング錠であり、粉碎により作用持続性及び光に対する安定性が失われることが考えられるため、粉碎して使用しないこと。

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」(P.59-60)を参照すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり（日本語版・英語版）：あり

6. 同一成分・同効薬

セパミット細粒、セパミットRカプセル

7. 国際誕生年月日

1993年8月31日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日：1998年4月10日

承認番号：アダラートCR錠10mg：21000AMZ00571

アダラートCR錠20mg：21000AMZ00572

アダラートCR錠40mg：21000AMZ00573

薬価基準収載年月日：1998年6月12日

販売開始年月日：1998年6月16日

9. 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

2013年6月：高血圧症における用法・用量の追加

●高血圧症

通常、成人にはニフェジピンとして20～40mgを1日1回経口投与する。

ただし、1日10～20mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。

なお、1日40mgで効果不十分な場合には、1回40mg 1日2回まで増量できる。

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2008年10月3日（薬食発第1003001号）
薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

4年（1998年4月10日～2002年4月9日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第99号（平成14年3月18日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT（9桁）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
アダラート CR 錠 10mg	103215401	2171014G3022	610421320
アダラート CR 錠 20mg	103216101	2171014G4029	610421321
アダラート CR 錠 40mg	103217801	2171014G5025	610421322

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	Bossert, F. : in proceedings of 2nd International Adalat® Symposium/ 1974, 20-24, 1975		B066319
2)	工藤 章 他 : 基礎と臨床, 6 (2), 259-276, 1972		B058925
3)	杉本 功 他 : 薬学雑誌, 101 (12), 1149-1163, 1981		B058926
4)	中道 昇 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s241-s255, 1995		B058778
5)	中道 昇 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s257-s269, 1995		B058779
6)	石井當男 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1817-1828, 1997		B058780
7)	加藤和三 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s449-s463, 1995		B058789
8)	加藤和三 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s465-s477, 1995		B058790
9)	Paulson, D. : バイエル薬品社内資料, 2012 [40mg 1日1回投与で効果不十分な高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験] (承認時評価資料)		B084630
10)	Shimamoto, K. et al. : Hypertens. Res., 37 (1), 69-75, 2014		B088980
11)	Paulson, D. : バイエル薬品社内資料, 2012 [二重盲検比較試験から継続の長期継続投与試験] (承認時評価資料)		B084631
12)	Paulson, D. : バイエル薬品社内資料, 2012 [長期併用投与試験] (承認時評価資料)		B084632
13)	Shimamoto, K. et al. : Hypertens. Res., 38 (10), 695-700, 2015	25876832	B099234
14)	猿田享男 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1917-1941, 1997		B058788
15)	柗山幸志郎 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1903-1915, 1997		B058786
16)	桑島 巖 他 : Geriat. Med., 32 (11), 1331-1343, 1994		B058795
17)	石井當男 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1829-1838, 1997		B058781
18)	石井當男 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1869-1902, 1997		B058785
19)	加藤和三 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1943-1973, 1997		B058792
20)	加藤和三 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1975-2005, 1997		B058793
21)	Fleckenstein, A. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 22 (I), 22-33, 1972	4259147	B058965
22)	Fleckenstein, A. et al. : Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 149-166, 1977	326161	B058972
23)	Vater, W. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 22 (I), 1-14, 1972	4622472	B059028
24)	Himori, N. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 24 (4), 427-435, 1976	1003699	B058974
25)	藤本征五 : 医学のあゆみ, 107 (2), 92-95, 1978		B058966
26)	Hayase, S. et al. : Jpn. Circ. J., 35 (8), 903-914, 1971	5171691	B058967
27)	橋本虎六 他 : 心臓, 3 (11), 1294-1304, 1971		B058968
28)	Taira, N. et al. : in proceedings of 5th International Adalat® Symposium/1982, 17-25, 1983		B066324
29)	Kanazawa, T. : in proceedings of 1st International Adalat® Symposium/1973, 53-62, 1975		B066325
30)	Nayler, W. G. et al. : Am. J. Cardiol., 46 (2), 242-248, 1980	7405836	B058969
31)	Fleckenstein, A. et al. : in proceedings of 5th International Adalat® Symposium/1982, 36-52, 1983		B066326
32)	蓮尾道明 他 : 自律神経, 18 (4), 223-229, 1981		B058970
33)	Pumphrey, C. W. et al. : Am. J. Cardiol., 51 (3), 591-595, 1983	6823873	B058971
34)	菊池健次郎 : 臨床薬理, 13 (4), 623-637, 1982		B058975
35)	Stern, Z. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 22 (4), 198-203, 1984	6715089	B058977
36)	樋口 駿 : バイエル薬品社内資料, 2004 [生物学的同等性]		B124400
37)	前田 彰 : バイエル薬品社内資料, 2007 [生物学的同等性]		B124401
38)	田中利明 他 : 臨床薬理, 28 (1), 221-222, 1997		B058798
39)	梶川麻里子 他 : バイエル薬品社内資料, 2009 [40mg 1日1回投与で効果不十分な高血圧症患者を対象とした臨床薬理試験] (承認時評価資料)		B084629
40)	Duhm, B. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 22 (I), 42-53, 1972	5066997	B058988

XI. 文 献

- | | | |
|--|---------|---------|
| 41) Patzschke, K. et al. : バイエル薬品社内資料, 1975 [BAY a 1040を妊娠14日目のラットに経口投与した際の胎盤移行性] | | B066330 |
| 42) Ehrenkranz, R. A. et al. : J. Pediatrics, 114 (3), 478-480, 1989 | 2921695 | B058989 |
| 43) Penny, W. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 36, 427-428, 1989 | 2737237 | B058990 |
| 44) Duhm, B. et al. : バイエル薬品社内資料, 1971 [ラットにおける乳汁排泄] | | B066331 |
| 45) Rosenkranz, H. et al. : Arzneim. -Forsch. /Drug Res., 24 (4), 455-466, 1974 | 4211693 | B058980 |
| 46) Schlossmann, K. et al. : in proceedings of 2nd International Adalat® Symposium/1974, 33-39, 1975 | | B066328 |
| 47) Raemisch K D:Hypertension 5(4_Pt_2), II 18 (1983) | 1767686 | B058986 |
| 48) Rämisch, K.D. et al. : in proceedings of 6th International Adalat® Symposium/1985, 23-32, 1986 | | B066344 |
| 49) Guengerich, F. P. et al. : J. Med. Chem, 34 (6), 1838-1844, 1991 | 2061924 | B059153 |
| 50) Kleinbloesem, C. H. et al. : J. Chromatography, 308, 209-216, 1984 | 6746815 | B058991 |
| 51) Spital, A. et al. : Arch. Intern. Med., 143, 2025, 1983 | 6625800 | B058993 |
| 52) Singlas, E. et al. : Presse Méicale, 13 (15), 943-944, 1984 | 6231637 | B058992 |
| 53) 島本和明 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), s407-s422, 1995 | | B058787 |
| 54) 枝長正修 他 : 基礎と臨床, 5 (12), 1831-1851, 1971 | | B058994 |
| 55) 浜田佑二 他 : バイエル薬品社内資料, 1971 [胎仔の発生ならび生後発育への影響] | | B066333 |
| 56) 石井當男 他 : 薬理と治療, 25 (7), 1839-1868, 1997 | | B058783 |
| 57) 藤島正敏 他 : 臨床と研究, 72 (1), 174-190, 1995 | | B058796 |
| 58) 加藤和三 他 : 薬理と治療, 23 (Suppl. 2), S479-S498, 1995 | | B058791 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

同一製剤ではなし。

なお、本剤と含量、組成等が異なる1日1回型の製剤が一部の国で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、カテゴリーCと評価されている（2025年1月現在）。

オーストラリア分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

本邦の電子添文における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

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。

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

専用アプリ「添文ナビ[®]」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

アダラートCR錠
電子添文



(01)14987341102613

「添文ナビ[®]」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)