

貯法：気密容器で室温保存，遮光保存
使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること
規制区分：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

| | 20mg | 40mg |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22400AMX00911000 | 22400AMX00912000 |
| 薬価収載 | 2012年12月 | 2012年12月 |
| 販売開始 | 2012年12月 | 2012年12月 |

持続性Ca拮抗剤

ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル20mg 「日医工」

ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル40mg 「日医工」

Nicardipine Hydrochloride

ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者
[出血が促進する可能性がある。]
2. 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧が高まるおそれがある。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

こと。

- (2) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

*本剤は，主としてCYP3A4で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

| 【組成・性状】 | | |
|------------|--|--------------------------------|
| 販売名 | ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル20mg「日医工」 | ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル40mg「日医工」 |
| 剤形・色調 | 白色の硬カプセル剤 | |
| 有効成分の名称 | ニカルジピン塩酸塩 | |
| 含量（1カプセル中） | 20mg | 40mg |
| 添加物 | セルロース，マクロゴール，ヒプロメロース，ポリソルベート80，ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル，クエン酸トリエチル，エチルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，タルク，二酸化ケイ素 カプセル本体：ゼラチン，ラウリル硫酸ナトリウム，酸化チタン | |
| 外形 | Ⓜ ₃₉₅ LA20 号数：4号 | Ⓜ ₃₉₆ LA40 号数：3号 |
| 本体コード | Ⓜ395/LA20 | Ⓜ396/LA40 |
| 包装コード | Ⓜ395 | Ⓜ396 |

【効能・効果】

本態性高血圧症

【用法・用量】

通常成人には，本剤を1回ニカルジピン塩酸塩として20～40mgを1日2回経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝・腎機能障害のある患者 [本剤は肝臓で代謝される。また，一般に重篤な腎機能障害のある患者では，降圧に伴い腎機能が低下する可能性がある。]
- (2) 低血圧症の患者 [血圧がさらに低下する可能性がある。]
- (3) 緑内障の患者 [血管拡張作用により眼圧の上昇を招くおそれがある。]
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき，症状が悪化した症例が報告されているので，**本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し，観察を十分に行うこと。**また，患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意する

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------------------------|---|--|
| 他の血圧降下剤 | 血圧降下作用が増強されることがある。 | 両剤の薬理的な相加作用等による。 |
| β-遮断剤 プロプラノロール等 | うっ血性心不全患者では，過度の血圧低下，心機能の低下があらわれることがある。必要に応じどちらかを減量又は投与を中止する。 | 両剤の薬理的な相加作用による。 (1)血圧降下作用の増強 (2)陰性変力作用の増強 |
| ジゴキシン | ジゴキシンの作用を増強し，中毒症状（嘔気，嘔吐，めまい，徐脈，不整脈等）があらわれることがある。必要に応じジゴキシンを減量する。 | 本剤が，主に腎でのクリアランスを減少させ，ジゴキシンの血中濃度が上昇する。 |
| ダントロレンナトリウム水和物 | 他のカルシウム拮抗剤（ベラパミル等）の動物実験で心室細動，循環虚脱がみられたとの報告がある。 | 高カリウム血症を来すと考えられる。 |
| タンドスピロンクエン酸塩 | 動物実験で血圧降下作用が増強されたとの報告がある。 | タンドスピロンクエン酸塩は中枢性の血圧降下作用を有し，相加的な降圧作用を示す。 |
| ニトログリセリン | 動物実験で房室ブロックを起こしたとの報告がある。 | 機序不明 |
| 免疫抑制剤 シクロスポリン，タクロリムス水和物等 | 免疫抑制剤の作用を増強し，中毒症状（特に腎機能異常）があらわれることがある。また，本剤の作用を増強し，血圧低下，頻脈等があらわれることがある。必要に応じ免疫抑制剤及び本剤を減量する。 | 本剤あるいは免疫抑制剤によりCYP3A4が阻害され，免疫抑制剤あるいは本剤の血中濃度が上昇する。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------------|--|---|
| フェニトイン | (1)フェニトインの作用を増強し、中毒症状(神経的)があらわれることがある。必要に応じフェニトインを減量する。 (2)本剤の作用が減弱されることがある。必要に応じ本剤を増量する。 | (1)本剤の蛋白結合率が高いため、血漿蛋白結合競合により、遊離型フェニトインが上昇する。 (2)CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。 |
| リファンピシン | 本剤の作用が減弱されることがある。必要に応じ本剤を増量する。 | CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。 |
| シメチジン | 本剤の作用が増強され、血圧低下、頻脈等があらわれることがある。必要に応じ本剤を減量する。 | これらの薬剤によりCYP3A4が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。 |
| HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビル、 リトナビル等 | 本剤の血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。 | |
| グレープフルーツジュース | 本剤の作用が増強されるおそれがある。 | グレープフルーツジュースによりCYP3A4が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

1) 血小板減少

血小板減少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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)・ALT (GPT)・ γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|----------------------|---|
| 肝 臓 ^{注1)} | AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, ビリルビン上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇, 血清コレステロール上昇 |
| 腎 臓 ^{注1)} | BUN 上昇, クレアチニン上昇 |
| 血 液 ^{注2)} | 顆粒球減少 |
| 消 化 器 | 便秘, 腹痛, 食欲不振, 胸やけ, 口渇, 下痢, 悪心・嘔吐, 胃部不快感 |
| 循 環 器 | 顔面潮紅, 動悸, 脱力・けん怠感, のぼせ, 立ちくらみ, 頻脈, 熱感, 血圧低下, 浮腫 |
| 過 敏 症 ^{注3)} | 発疹, そう痒感, 光線過敏症 |
| 口 腔 ^{注3)} | 歯肉肥厚 |
| そ の 他 | 頭痛・頭重, めまい, 耳鳴, 眠気, しびれ感, 不眠, 胸部不快感, 流涎, 発赤, 頻尿, ふらふら感 |

注1) 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こと。

注2) 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者に使用する場合は、低用量から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与することが望ましい。[一般的に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされている。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与を避けること。[動物実験で、妊娠末期に投与すると出生児の体重が少なく、その後の体重増加も抑制された。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

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

9. その他の注意

ラットに24ヵ月経口投与した実験で、45mg/kg/日投与群(臨床用量の約40倍)の雄に甲状腺濾胞の腫瘍が対照群に比し有意に増加したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

1) ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル20mg「日医工」

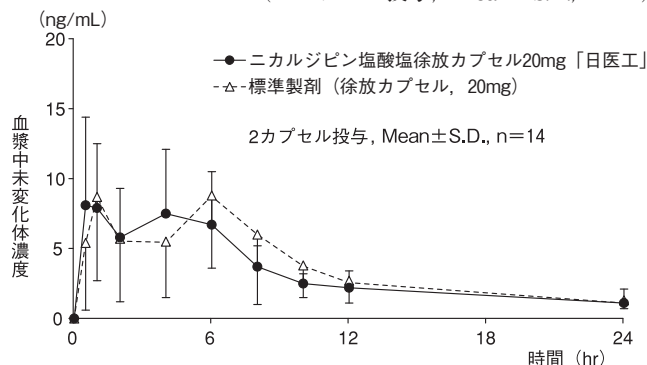
ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル20mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2カプセル(ニカルジピン塩酸塩として40mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

また、それぞれ2カプセルを食後単回経口投与した場合においても、同様に両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

<絶食時投与>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ∞ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル20mg「日医工」 | 109.2 ± 59.1 | 11.5 ± 5.8 | 2.25 ± 2.22 | 10.0 ± 4.3 |
| 標準製剤 (徐放カプセル, 20mg) | 114.4 ± 46.4 | 12.2 ± 5.6 | 3.32 ± 2.68 | 10.3 ± 3.2 |

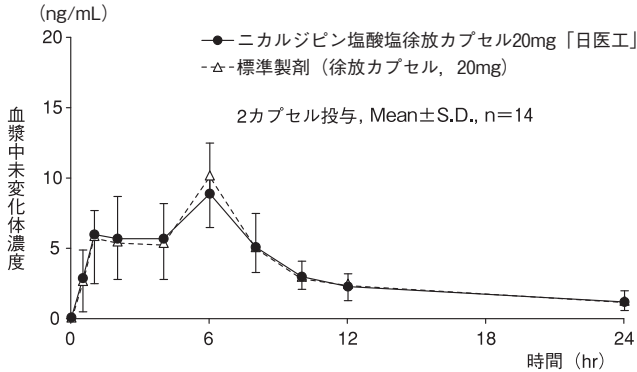
(2カプセル投与, Mean ± S.D., n=14)



<食後投与>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|--------------|--------------------|
| | AUC ∞ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t $_{1/2}$ (hr) |
| ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル20mg「日医工」 | 105.6±32.9 | 10.1±3.1 | 4.54±2.17 | 9.6±5.7 |
| 標準製剤 (徐放カプセル, 20mg) | 107.7±32.9 | 10.6±3.6 | 4.79±2.12 | 10.1±5.4 |

(2カプセル投与, Mean±S.D., n=14)



血漿中濃度並びにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル40mg「日医工」

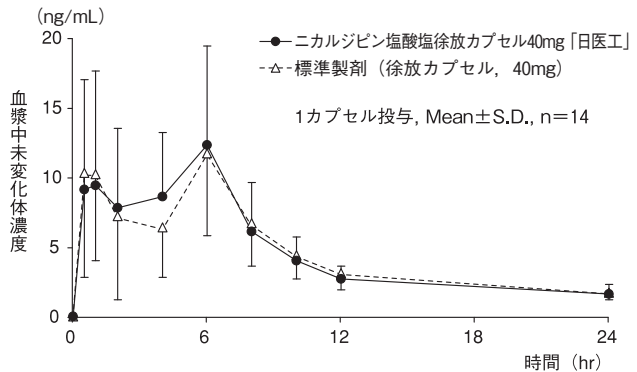
ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル40mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(ニカルジピン塩酸塩として40mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

また、それぞれ1カプセルを食後単回経口投与した場合においても、同様に両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

<絶食時投与>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|--------------|--------------------|
| | AUC ∞ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t $_{1/2}$ (hr) |
| ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル40mg「日医工」 | 150.1±40.9 | 16.7±8.5 | 3.04±2.58 | 10.3±3.2 |
| 標準製剤 (徐放カプセル, 40mg) | 140.4±41.5 | 16.2±7.0 | 3.46±2.66 | 10.6±3.7 |

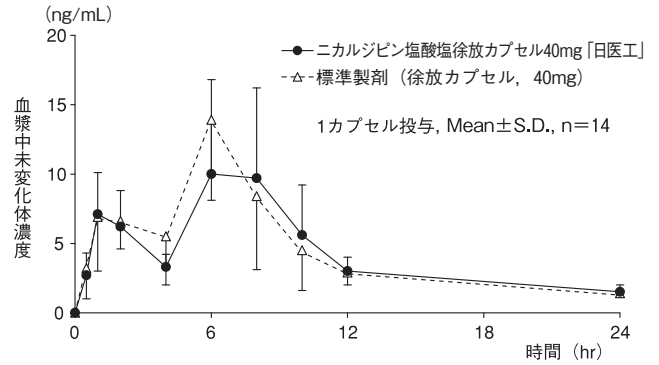
(1カプセル投与, Mean±S.D., n=14)



<食後投与>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|--------------|--------------------|
| | AUC ∞ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t $_{1/2}$ (hr) |
| ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル40mg「日医工」 | 121.7±24.5 | 15.4±5.0 | 5.86±2.74 | 9.2±4.1 |
| 標準製剤 (徐放カプセル, 40mg) | 130.5±20.8 | 16.2±4.5 | 5.57±2.06 | 9.4±2.5 |

(1カプセル投与, Mean±S.D., n=14)



血漿中濃度並びにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動

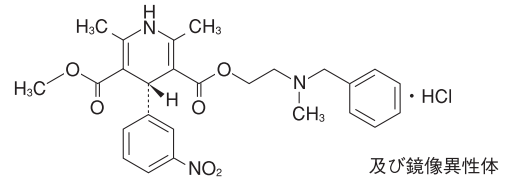
ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル20mg「日医工」及びニカルジピン塩酸塩徐放カプセル40mg「日医工」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたニカルジピン塩酸塩徐放カプセルの溶出規格に適合していることが確認されている。²⁾

【薬効薬理】

ニカルジピン塩酸塩は、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬である。膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ニカルジピン塩酸塩 (Nicardipine Hydrochloride)
 化学名：2-[Benzyl(methyl)amino]ethyl methyl(4RS)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monohydrochloride
 構造式：



分子式：C₂₆H₂₉N₃O₆·HCl

分子量：515.99

性状：僅かに緑みを帯びた黄色の結晶性の粉末である。
 メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水、アセトニトリル又は無水酢酸に溶けにくい。
 メタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない。
 光によって徐々に変化する。

融点：167~171℃

【取扱い上の注意】

安定性試験

本品につき加速試験(40℃, 相対湿度75%, 6ヵ月)を行った結果、ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル20mg「日医工」及びニカルジピン塩酸塩徐放カプセル40mg「日医工」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。⁴⁾

【包装】

ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル20mg「日医工」

100カプセル(10カプセル×10; PTP)

1000カプセル(10カプセル×100; PTP)

ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル40mg「日医工」

100カプセル(10カプセル×10; PTP)

1000カプセル(10カプセル×100; PTP)

1000カプセル(バラ)

【主要文献】

- 1) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 C-3680, 廣川書店, 東京 (2016)
- 4) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

☎ (0120)517-215

Fax (076)442-8948