

添付文書, 医薬品インタビューフォームを活用した
ニフェジピン徐放性製剤の血中濃度推移に及ぼす食事の影響

中澤一治*, 花田和彦

**Effects of food on changes in blood concentration of
sustained-release nifedipine preparations using package inserts or interview forms**

Kazuharu Nakazawa*, Kazuhiko Hanada

Nifedipine, a calcium antagonist, has been used as a treatment for hypertension.

We investigated the effects of food on blood concentration changes of nifedipine from the data of the bioequivalence study (BE study), using the package insert or interview form of nifedipine sustained-release preparations.

Regarding the changes in blood concentrations of nifedipine L tablets, a significant increase in AUC and a significant increase in C_{max} were observed in all generic drugs when taken internally after meals compared to fasting administration.

In addition, changes in blood concentrations of nifedipine CR tablets were also observed to increase AUC and C_{max} when taken orally after meals compared to fasting.

These rates of increase varied among generic drugs, and were thought to be affected by differences in the content and amount of meals in the BE study.

In nifedipine sustained-release preparations the increase in blood concentration of nifedipine due to the effect of dietary intake may enhance the antihypertensive effect.

When dispensing drugs with out-of-hospital prescriptions, pharmacists should give consideration to the selection of generic drugs and provide medication guidance that takes into account the patient's dietary style.

Key words: nifedipine sustained-release preparations, food effects,
pharmacokinetics, generic drugs

Received May 25, 2023; Accepted July 24, 2023

Kazuharu Nakazawa, Kazuhiko Hanada 明治薬科大学薬物動態学研究室

* 連絡先: 明治薬科大学薬物動態学研究室 中澤一治

〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1

Tel: 042-495-8611 E-mail: k.n.ivmjup@gmail.com

1. 緒言

カルシウム拮抗剤であるニフェジピンは、主として高血圧治療薬として使用されている。速効型のニフェジピンカプセル製剤と食事との関係について、食前服用に比べて、食後服用で、著しいニフェジピンの血中濃度の低下が起こり、降圧作用などの薬理効果の減弱が認められたとの報告がある¹⁾。この報告¹⁾では、薬物血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の測定を6時間までとして算出している。また、別の研究では、食事の影響により、最高血中濃度 (Cmax) は低下するが、吸収率に変化はなく、24時間までの AUC に、食前と食後においては顕著な相違がなかったとする報告もある²⁾。また、低脂肪高炭水化物食は高脂肪低炭水化物食よりも、ニフェジピンの消化管吸収速度が遅くなるとの報告がある³⁾。こうした報告から、速効型のニフェジピンカプセルの消化管からの吸収は食事の影響を受けることが考えられる。

これに対して、ニフェジピン徐放錠のバイオアベイラビリティ (BA) に及ぼす食事の影響については、空腹時に比べ、食後の服用で AUC, Cmax とともに増加し、降圧効果に影響を及ぼすとの研究報告がある⁴⁾。また、先発医薬品のニフェジピン L 錠のインタビューフォームでは⁵⁾、食事の影響に関して、食事の内容や量の違いも影響する可能性があり、食事の影響を一括して論じることは、現時点では困難であるとして、明言を避けている。

速効型ニフェジピンカプセルの先発医薬品は、すでに2019年11月に販売中止となり、2021年3月に経過措置満了となった。また、1日2回投与する微粉末化ニフェジピン徐放性製剤であるニフェジピン L 錠の先発医薬品についても、2020年12月に販売中止となり、2022

年3月に経過措置満了となっている。現在では、1日2回投与する後発医薬品のニフェジピン徐放性製剤と1日1回投与する有核二層錠である徐放性製剤のニフェジピン CR 錠が臨床で使用されるようになっている。以上のようにニフェジピン製剤は剤型により、そのBAは食事の影響を受ける可能性があり、特にニフェジピン徐放性製剤の後発医薬品に関しては、多くの銘柄が発売されている。筆者は、先に後発医薬品の選定にあたり、zスコアを用いて銘柄間における AUC, Cmax のばらつきを評価する検討を試みた⁶⁾。本研究においても、ニフェジピン徐放性製剤の後発医薬品間での z スコアを算出するとともに、本論文では、ニフェジピンの血中濃度に及ぼす食事の影響を検討することで、ニフェジピン徐放性製剤の適切な服用方法と服薬指導に寄与することを目的として、ニフェジピン徐放性製剤の後発医薬品の添付文書とインタビューフォームを活用し、生物学的同等性試験 (BE 試験) で得られているパラメーターを標準製剤とともに比較検討した。

2. 方法

全てのニフェジピン徐放性製剤を対象として、各添付文書及びインタビューフォーム⁷⁾に記載されている BE 試験の AUC, Cmax の平均値を利用した。共同開発の後発医薬品で、データを共用している場合は、同一銘柄群として纏め、AUC と Cmax に関しては、標準製剤を基準として、後発医薬品との比を求め、各々の z スコアを算出した。z スコアは、各銘柄における後発医薬品と先発医薬品の BE 試験より得られている標準医薬品に対する後発医薬品の AUC あるいは Cmax の比のデータから平均値の差を求め、標準偏差で除し算出した。空腹時服用後の AUC, Cmax は後発医薬品では、

eAUCg, eCmax-g とし、標準製剤では eAUCs, eCmax-s と表記した。また、食後服用後の AUC, Cmax は後発医薬品では、mAUCg, mCmax-g とし、標準製剤では mAUCs, mCmax-s と表記した。食事の影響によるニフェジピンの血中濃度の変動率については、食後服用後の AUC と空腹時服用後の AUC との差を空腹時服用時の AUC で除し、パーセント表示とした。同様に、Cmax についても、食後服用後の Cmax と空腹時服用後の Cmax との差を空腹時服用後の Cmax で除し、パーセント表示とした。有意水準は 0.05 で対応のある *t* 検定を行なった。

3. 結果

表 1 に、ニフェジピン L 錠 10mg 製剤の、後発医薬品と標準製剤に関する BE 試験結果の AUC から算出した AUCg/AUCs と各 *z* スコア及び空腹時服用後と食後服用後の AUC の変動率を示した。標準製剤に対する AUC 比の後発医薬品群間での *z* スコアに関しては、食後服用後の B 銘柄において *z* スコアが 1.98 であった以外に大きな外れ値はなかった。空腹時服用後と食後服用後での AUC の変動率に関して、後発医薬品で平均 50.2 % ($p = 0.002$)、標準製剤で平均 47.3 % ($p = 0.002$) と、食後服用後で AUC が有意に増加していた。特に B 銘柄に関しては、後発医薬品で 98.4 %、標準製剤で 80.8 % 増加していた。食後服用後のニフェジピンの AUC の増加率は各銘柄において、後発医薬品と標準製剤で有意な相関が認められた ($r = 0.975$, $p = 0.001$)。

表 2 に、ニフェジピン L 錠 10mg 製剤の後発医薬品と標準製剤に関する BE 試験結果の Cmax から算出した Cmax-g/Cmax-s と各 *z* スコア及び空腹時服用後と食後服用後の Cmax の変動率を示した。標準製剤に対する Cmax 比の

後発医薬品群間での *z* スコアに関しては、食後服用後の I 銘柄において *z* スコアが -2.05 であった以外に大きな外れ値はなかった。空腹時服用後と食後服用後での Cmax の変動率に関しては、後発医薬品で平均 59.8 % ($p < 0.001$)、標準製剤で平均 57.8 % ($p < 0.001$) と、食後服用後で Cmax に関しても有意な増加が認められた。特に B 銘柄に関しては、後発医薬品で 105.9 %、標準製剤で 89.9 % 増加していた。食後服用後のニフェジピンの Cmax の増加率は各銘柄において、後発医薬品と標準製剤で有意な相関が認められた ($r = 0.927$, $p = 0.008$)。

表 3 に、ニフェジピン L 錠 20mg 製剤の、後発医薬品と標準製剤に関する BE 試験結果の AUC から算出した AUCg/AUCs と各 *z* スコア及び空腹時服用後と食後服用後の AUC の変動率を示した。標準製剤に対する AUC 比の後発医薬品群間での *z* スコアに関しては、空腹時服用後の A 銘柄において *z* スコアが 2.04 であった以外に大きな外れ値はなかった。空腹時服用後と食後服用後での AUC の変動率に関しては、後発医薬品で平均 38.8 % ($p = 0.003$)、標準製剤で平均 34.8 % ($p = 0.004$) と、食後服用後で AUC が有意に増加していた。特に G 銘柄に関しては、後発医薬品で 61.0 %、標準製剤で 64.5 % 増加していた。食後服用後のニフェジピンの AUC の増加率は各銘柄において、後発医薬品と標準製剤で有意な相関が認められた ($r = 0.892$, $p = 0.017$)。

表 4 に、ニフェジピン L 錠 20mg 製剤の後発医薬品と標準製剤に関する BE 試験結果の Cmax から算出した Cmax-g/Cmax-s と各 *z* スコア及び空腹時服用後と食後服用後の Cmax の変動率を示した。標準製剤に対する Cmax 比の後発医薬品群間での *z* スコアに関して、外れ値はなかった。しかし、空腹時服用後と食後服用後での Cmax の変動率に関しては、後発医薬品

で平均 58.1 % ($p < 0.001$)、標準製剤で平均 66.7 % ($p < 0.001$) と、食後服用後で C_{max} に関して有意に増加していた。特に I 銘柄に関しては、後発医薬品で 72.0 %、標準製剤で 105.9 % 増加していた。食事服用後のニフェジピンの C_{max} の増加率は各銘柄において、後発医薬品と標準製剤で ($r = 0.804, p = 0.054$) の相関が得られたが、有意ではなかった。

表 5 に、ニフェジピン CR 錠 10mg, 20mg, 40mg 製剤の後発医薬品と標準製剤の BE 試験結果における空腹時と食後服用時の AUC と C_{max} の変動率を示した。後発医薬品のニフェジピン CR 錠としては、6 銘柄が発売されているが、B 銘柄を除く、A, F, G, I, J の 5 銘柄は BE 試験データを共用しているため、表においては 1 銘柄群として一括表記した。10mg, 20mg, 40mg 各規格製剤すべてにおいて、空腹時服用後に比較して、食後服用後に AUC, C_{max} ともに増加する傾向が認められた。AUC の食事による変動率に関しては、2.3 % から 37.3 % であったのに対して、 C_{max} の変動率は 40.0 % から 152.3 % と高い増加が認められた。

4. 考 察

ニフェジピン L 錠は、粒度分布が一定な微粉化ニフェジピンを用いたフィルムコート錠で、吸収遅延型または溶出持続型になっている 1 日 2 回の経口投与製剤である⁵⁾。これに対して、ニフェジピン CR 錠は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で、1 日 1 回の経口投与製剤である^{8,9)}。これらの徐放性製剤 2 剤には、それぞれに後発医薬品があり、服用に関しての食事前後の指定はない。これら以外にも、ニフェジ

ピン徐放性製剤として、セパミット[®]R カプセル剤があり、1 日 2 回経口投与の用法となっている。セパミット[®]R カプセル剤の食後投与では絶食時投与に比べて T_{max} の延長、 C_{max} の低下が認められたが、AUC はほぼ同じであったと報告している¹⁰⁾。さらに、ニフェジピン腸溶細粒として、1 日 2 回食後服用規定のあるセパミット[®]R 細粒 2 % があるが、ニフェジピン腸溶細粒の薬物動態変化に与える食事の影響に関する報告はない¹¹⁾。また、これらのニフェジピン徐放カプセル及び徐放細粒剤の後発医薬品はない。

しかし、これに対して、ニフェジピン徐放性製剤の L 錠、CR 錠については、それぞれに後発医薬品があるため、本論文においては、空腹時と食後投与後のニフェジピンの動態を一元的に比較することができた。その結果、ニフェジピン徐放錠は、空腹時に比較して、食後の服用により AUC が増加し、 C_{max} が上昇することが確認された。AUC の増加率は、L 錠では平均で約 35 % から 50 % 程度であり、CR 錠では約 2 % から 37 % とその増加率にはばらつきがみられる。後発医薬品の選定にあたり、後発医薬品の銘柄間での AUC, C_{max} のばらつきの指標として、z スコアの利活用が有用であることを、筆者は報告している⁹⁾。本研究におけるニフェジピン徐放性製剤の後発医薬品間での z スコアに大きな外れ値はなく、ニフェジピン徐放性製剤の後発医薬品における銘柄間での血中濃度のばらつきに問題はないと考えられた。ニフェジピン徐放性製剤の AUC, C_{max} のばらつきには、BE 試験における食事の内容と量の違いが影響していると考えられる。

ニフェジピンカプセルの空腹時服用後でのニフェジピンの血中濃度と拡張期血圧 (DBP) の変化率、または収縮期血圧 (SBP) の変化率との間には負の相関が、ニフェジピンの血中濃

度と心拍数 (HR) との変化率の間には正の相関があることが報告されている¹⁾。また、この論文では、ニフェジピンカプセルの食後服用後のニフェジピンの血中濃度の上昇は低く、ニフェジピンの血中濃度と DBP, SBP の変化率との負の相関も弱く、また、HR との正の相関も弱いとの結果報告がある¹⁾。これに対して、ニフェジピン徐放性製剤の食後内服後の AUC, Cmax の有意な増加は、降圧効果の増強を招く可能性がある。ニフェジピン徐放性製剤の動態に及ぼす食事の影響に関しては、食事により消化液の分泌が高まり、徐放性製剤の溶解性が増したことに起因するのではないかと考察している研究があり⁴⁾、他の徐放性製剤についても、食事の影響を考慮する必要がある。

他のカルシウム拮抗剤の徐放性製剤に関して、速放粒と徐放粒を充填したマルチプルユニット型の製剤としたバルニジピン塩酸塩製剤カプセルでは、空腹時と食後で Tmax は変化しなかったが、空腹時の AUC は食後投与の 1.28 倍に増大したと報告している¹²⁾。先発医薬品のジルチアゼム徐放カプセル剤では、AUC, Cmax, Tmax および尿中排泄量は絶食、摂食の両条件下ではほぼ同程度の値を示しており、食事の影響をほとんど受けないことが確認されたとしている¹³⁾。しかし、ジルチアゼム徐放性製剤の後発医薬品での BE 試験では、空腹時に比べて、食後の服用で AUC, Cmax が増加傾向である銘柄^{14,15)}がある一方で、減少傾向にある銘柄¹⁶⁾もあり、一定ではない。また、ニカルジピン徐放カプセル製剤に関して、先発医薬品においてはニカルジピンの吸収に統計学的に食事の影響はないが減少傾向であるとする報告がある¹⁷⁾。また、後発医薬品のニカルジピン徐放性製剤においても、同様の傾向が認められる¹⁸⁾。

ニフェジピン徐放性製剤の後発医薬品に関しては、他のカルシウム拮抗剤の徐放性製剤に比べて、発売されている銘柄も多く、すべての銘柄において空腹時に比較して、食後の服用によって、AUC, Cmax の増加が確認できた。ニフェジピンの血中濃度と血圧降下作用との間には相関関係があるが¹⁾、ニフェジピン徐放性製剤の内服に関して、添付文書上では 1 日の回数みの用法が規定されており、特に空腹時、食前、食後の規定はない。今回の結果から、ニフェジピン徐放性製剤の血中濃度は食後に服用することで大きく増加し、これは血圧降下作用の変動に影響を及ぼすことが示唆される。したがって、ニフェジピン徐放性製剤の服用には、薬剤師として、食事の影響を考慮する必要がある。

しかし、高血圧患者では、個人差を含め、多様な要因により血圧は変動する。また、薬物の血中濃度の変動には、患者のコンプライアンスの問題、他剤併用との関係、加齢に伴う腎機能、肝機能の問題など多くの因子が関与している。実臨床でのニフェジピン徐放性製剤の服用方法に関して、食事の影響による患者の血圧変動を評価することには、限界がある。

しかしながら、ニフェジピン徐放性製剤は、発売から 40 年近い歴史があり、長期にわたり内服している患者も多く、高齢になると、食事量の低下や 1 日 3 回食事を摂らない、あるいは摂れない患者もおり、患者の日常生活での食事スタイルも変化していることを薬剤師として、配慮しておく必要がある。そして、ニフェジピン徐放性製剤は食事により、その動態が変化し、降圧効果が増強する可能性があることを、

薬剤師は服薬指導などの時に指導説明する必要もあるであろう。

表1 ニフェジピンL錠10mg製剤の後発医薬品と標準製剤に関する生物学的同等性試験結果のAUCから算出したAUCg/AUCsと各zスコア及び空腹時服用後と食後服用後のAUCの変動率

銘柄別 後発医薬品	空腹時服用			食後服用			空腹時服用後に対する食後服用後のAUCの変動率			
	eAUC ^{a)} 後発医薬品	eAUC ^{b)} 標準製剤	eAUCg/ eAUCs	zスコア	mAUC ^{a)} 後発医薬品	mAUC ^{b)} 標準製剤	mAUCg/ mAUCs	zスコア	(mAUCg - eAUCg) / eAUCg*100	(mAUCs - eAUCs) / eAUCs*100
	ng*hr/mL	ng*hr/mL			ng*hr/mL	ng*hr/mL			%	%
A	177.80	194.30	0.92	-1.59	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
B	126.99	134.33	0.95	-0.67	251.98	242.83	1.04	1.98	98.4	80.8
C	134.74	142.07	0.95	-0.57	236.82	241.35	0.98	-0.36	75.8	69.9
D, E	129.80	135.00	0.96	-0.18	149.70	150.30	1.00	0.25	15.3	11.3
F	179.60	183.50	0.98	0.35	245.50	250.70	0.98	-0.44	36.7	36.6
G, H	248.80	247.20	1.01	1.19	364.50	369.40	0.99	-0.13	46.5	49.4
I	261.00	257.00	1.02	1.47	335.10	349.60	0.96	-1.30	28.4	36.0
Mean	179.82	184.77	0.97		263.93	267.36	0.99		50.2	47.3
±S.D.	51.66	47.89	0.03		70.05	73.52	0.02		28.5	23.0

アルファベット表記は銘柄名

N/A: not applicable

BE 試験パラメーターを共用する後発医薬品銘柄群 (D, E) (G, H)

eAUCg: 空腹時服用後の後発医薬品のAUC

mAUCg: 食後服用後の後発医薬品のAUC

eAUCs: 空腹時服用後の標準製剤のAUC

mAUCs: 食後服用後の標準製剤のAUC

空腹時服用後に対する食後服用後のAUCの変動率: (食後服用後のAUC - 空腹時服用後のAUC) / 空腹時服用後のAUC

|z| > 1.96: 外れ値 a) p = 0.002 b) p = 0.002

表2 ニフエジピンL錠 10mg 製剤の後発医薬品と標準製剤に関する生物学的同等性試験結果の Cmax から算出した Cmax-g/Cmax-s と各 z スコア及び空腹時服用後と食後服用後の Cmax の変動率

銘柄別 後発医薬品	空腹時服用			食後服用			空腹時服用に対する食後服用後の Cmax の変動率		
	eCmax-g ^{a)}	eCmax-s ^{b)}	eCmax-g / eCmax-s	mCmax-g ^{a)}	mCmax-s ^{b)}	mCmax-g / mCmax-s	(mCmax-g - eCmax-g) / eCmax-g*100	(mCmax-s - eCmax-s) / eCmax-s*100	
	後発医薬品	標準製剤	z スコア	後発医薬品	標準製剤	z スコア	後発医薬品	標準製剤	%
	ng/mL	ng/mL		ng/mL	ng/mL		%	%	%
A	23.50	22.80	1.03	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
B	23.18	24.23	0.96	47.72	46.01	1.04	105.9	89.9	89.9
C	24.09	25.74	0.94	44.35	43.60	1.02	84.1	69.4	69.4
D, E	23.90	24.50	0.98	30.60	30.50	1.00	28.0	24.5	24.5
F	31.40	31.30	1.00	48.00	47.40	1.01	52.9	51.4	51.4
G, H	37.20	34.60	1.08	53.00	52.80	1.00	42.5	52.6	52.6
I	30.20	29.20	1.03	43.90	46.40	0.95	45.4	58.9	58.9
Mean	27.64	27.48	1.00	44.60	44.45	1.00	59.8	57.8	57.8
±S.D.	5.01	4.01	0.05	6.93	6.83	0.03	26.7	19.8	19.8

アルファベット表記は銘柄名

N/A: not applicable

BE 試験パラメーターを共用する後発医薬品銘柄群 (D, E) (G, H)

eCmax-g: 空腹時服用後の後発医薬品の Cmax

mCmax-g: 食後服用後の後発医薬品の Cmax

eCmax-s: 空腹時服用後の標準製剤の Cmax

mCmax-s: 食後服用後の標準製剤の Cmax

空腹時服用後に対する食後服用後の Cmax の変動率: (食後服用後の Cmax - 空腹時服用後の Cmax) / 空腹時服用後の Cmax

|z| > 1.96: 外れ値 a) p < 0.001 b) p < 0.001

表3 ニフェジピンL錠20mg製剤の後発医薬品と標準製剤に関する生物学的同等性試験結果のAUCから算出したAUCg/AUCsと各zスコア及び空腹時服用後と食後服用後のAUCの変動率

銘柄別 後発医薬品	空腹時服用			食後服用			空腹時服用後に対する食後服用後のAUCの変動率			
	eAUCg ^{a)} ng・hr/mL	eAUCs ^{b)} ng・hr/mL	eAUCg/ eAUCs	zスコア	mAUCg ^{a)} ng・hr/mL	mAUCs ^{b)} ng・hr/mL	mAUCg/ mAUCs	zスコア	(mAUCg - eAUCg) / eAUCg * 100	(mAUCs - eAUCs) / eAUCs * 100
A	577.00	544.00	1.061	2.04	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
B	322.14	319.80	1.007	0.47	418.30	427.68	0.978	-0.56	29.9	33.7
C	355.39	350.45	1.014	0.67	428.48	404.71	1.059	0.71	20.6	15.5
D, E	302.80	321.60	0.942	-1.47	465.00	493.80	0.942	-1.13	53.6	53.5
F	435.50	443.20	0.983	-0.26	495.00	484.40	1.022	0.13	13.7	9.3
G	344.00	352.10	0.977	-0.42	554.00	579.20	0.956	-0.90	61.0	64.5
H	547.30	555.80	0.985	-0.19	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
I	434.90	451.80	0.963	-0.85	671.40	597.00	1.125	1.75	54.4	32.1
Mean	414.88	417.34	0.99		505.36	497.80	1.01		38.8	34.8
±S.D.	96.42	89.78	0.03		86.76	71.00	0.06		18.3	19.4

アルファベット表記は銘柄名

N/A: not applicable

BE試験パラメーターを共用する後発医薬品銘柄群 (D,E)

eAUCg: 空腹時服用後の後発医薬品のAUC

mAUCg: 食後服用後の後発医薬品のAUC

eAUCs: 空腹時服用後の標準製剤のAUC

mAUCs: 食後服用後の標準製剤のAUC

空腹時服用後に対する食後服用後のAUCの変動率: (食後服用後のAUC - 空腹時服用後のAUC) / 空腹時服用後のAUC

|z| > 1.96: 外れ値 a) p = 0.003 b) p = 0.004

表4 ニフエジピンL錠 20mg 製剤の後発医薬品と標準製剤に関する生物学的同等性試験結果の Cmax から算出した Cmax-g/Cmax-s と各 z スコア及び空腹時服用後と食後服用後の Cmax の変動率

銘柄別 後発医薬品	空腹時投与			食後投与			空腹時服用後に対する食後服用後の Cmax の変動率		
	eCmax-g ^{a)}	eCmax-s ^{b)}	eCmax-g / eCmax-s	mCmax-g ^{a)}	mCmax-s ^{b)}	mCmax-g / mCmax-s	(mCmax-g - eCmax-g) / eCmax-g * 100	(mCmax-s - eCmax-s) / eCmax-s * 100	
	後発医薬品	標準製剤	z スコア	後発医薬品	標準製剤	z スコア	後発医薬品	標準製剤	標準製剤
	ng/mL	ng/mL		ng/mL	ng/mL		ng/mL	ng/mL	%
A	63.00	64.70	0.97	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
B	48.38	50.10	0.97	84.51	82.62	1.02	74.7	64.9	64.9
C	54.51	51.82	1.05	85.33	79.98	1.07	56.5	54.3	54.3
D, E	51.80	52.40	0.99	88.40	93.90	0.94	70.7	79.2	79.2
F	75.00	70.70	1.06	90.30	92.80	0.97	20.4	31.3	31.3
G	54.70	51.80	1.06	84.40	85.20	0.99	54.3	64.5	64.5
H	55.80	54.40	1.03	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
I	55.70	50.80	1.10	95.80	104.60	0.92	72.0	105.9	105.9
Mean	57.36	55.84	1.03	88.12	89.85	0.99	58.1	66.7	66.7
±S.D.	7.70	7.11	0.04	4.05	8.31	0.05	18.5	22.8	22.8

アルファベット表記は銘柄名

N/A: not applicable

BE 試験パラメーターを共用する後発医薬品銘柄詳 (D,E)

eCmax-g: 空腹時服用後の後発医薬品の Cmax

mCmax-g: 食後服用後の後発医薬品の Cmax

eCmax-s: 空腹時服用後の標準製剤の Cmax

mCmax-s: 食後服用後の標準製剤の Cmax

空腹時服用後に対する食後服用後の Cmax の変動率: (食後服用後の Cmax - 空腹時服用後の Cmax) / 空腹時服用後の Cmax

|z| > 1.96: 外れ値 a) p < 0.001 b) p < 0.001

表5 ニフェジピンCR錠10mg, 20mg, 40mg製剤の後発医薬品と標準製剤の生物学的同等性試験結果における空腹時と食後服用時のAUCとCmaxの変動率

銘柄別 後発医薬品	空腹時服用			食後服用時			空腹時と食後服用時の AUCの変動率			空腹時と食後服用時のCmax の変動率		
	eAUCg	eAUCs	eCmax-g	eCmax-s	mAUCg	mAUCs	mCmax-g	mCmax-s	$\frac{(mAUCg - eAUCg) / eAUCs}{eAUCg * 100}$	$\frac{(mAUCs - eAUCs) / eAUCs}{eAUCs * 100}$	$\frac{(mCmax-g - eCmax-g) / eCmax-g}{eCmax-g * 100}$	$\frac{(mCmax-s - eCmax-s) / eCmax-s}{eCmax-s * 100}$
	ng・hr/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng・hr/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	%	%	%	%
10mg 製剤												
A, F, G, I, J	174.80	199.40	11.50	12.00	205.10	204.00	22.40	21.90	17.3	2.3	94.8	82.5
B	214.60	220.40	14.83	16.32	247.90	257.40	22.45	22.85	15.5	16.8	51.4	40.0
20mg 製剤												
A, F, G, I, J	315.20	333.60	26.20	26.60	432.70	428.50	49.50	49.80	37.3	28.4	88.9	87.2
B	403.00	419.00	25.33	27.98	467.10	492.00	44.00	49.55	15.9	17.4	73.7	77.1
40mg 製剤												
A, F, G, I, J	794.40	742.40	54.00	52.30	957.10	948.60	79.10	80.80	20.5	27.8	46.5	54.5
B	700.20	716.90	43.77	49.15	848.40	803.20	110.41	108.54	21.2	12.0	152.3	120.8

アルファベット表記は銘柄名

BE試験パラメーターを共用する後発医薬品銘柄群 (A, F, G, I, J)

eAUCg: 空腹時服用後の後発医薬品のAUC

mAUCg: 食後服用後の後発医薬品のAUC

eAUCs: 空腹時服用後の標準製剤のAUC

mAUCs: 食後服用後の標準製剤のAUC

空腹時服用後に対する食後服用後のAUCの変動率: $(\text{食後服用後のAUC} - \text{空腹時服用後のAUC}) / \text{空腹時服用後のAUC}$

eCmax-g: 空腹時服用後の後発医薬品のCmax

mCmax-g: 食後服用後の後発医薬品のCmax

eCmax-s: 空腹時服用後の標準製剤のCmax

mCmax-s: 食後服用後の標準製剤のCmax

空腹時服用後に対する食後服用後のCmaxの変動率: $(\text{食後服用後のCmax} - \text{空腹時服用後のCmax}) / \text{空腹時服用後のCmax}$

利益相反

本論文において、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 平沢邦彦, 舘田邦彦, 柴田淳一, Wei FS, Devid TK, 血中ニフェジピン濃度に対する食事の影響, *心臓*, **18**, 634-642(1986). DOI.org/10.11281/shinzo1969.18.6_634
- 2) Challenor VF, Waller DG, Gruchy BS, Renwick AG, George CF, Food and nifedipine pharmacokinetics, *Br J Clin Pharmacol*, **23**, 248-249 (1987). DOI 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03040.x PMID: PMC1386079 PMID: 3828202
- 3) Reitberg DP, Love SJ, Quercia GT, Zinny MA, Effect of food on nifedipine pharmacokinetics Clinical Trial, *Clin Pharmacol Ther*, **42**, 72-75 (1987). DOI: 10.1038/clpt.1987.110. PMID: 3595068
- 4) Ueno K, Kawashima S, Uemoto K, Ikada T, Miyai K, Wada K, Yamazaki K, Matsumoto K, Nakata I, Effect of food on nifedipine sustained-release preparation, DICP, *Ann Pharmacother*, **23**, 662-665 (1989). DOI: 10.1177/106002808902300906. PMID: 2800577
- 5) アダラート®L錠 10mg・20mg インタビューフォーム 2022年6月改訂第6版バイエル薬品株式会社
- 6) 中澤一治, z スコアを活用したメロキシカム錠の最適な後発医薬品の選定, *日本地域薬局薬学会誌*, **8**, 134-141 (2020).
- 7) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: 医療用医薬品の添付文書情報, https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html, 2022年8月10日アクセス.
- 8) アダラート®CR錠 10mg・20mg・40mg インタビューフォーム 2022年5月改訂第8版バイエル薬品株式会社
- 9) 市橋 等, 細胞と薬剤における液浸透機構親水性マトリックス有核錠によるニフェジピン徐放錠(アダラート®CR錠)の設計, *膜*, **25**, 60-66 (2000). DOI: 10.5360/membrane.25.60
- 10) セパミット®Rカプセル 10mg・20mg インタビューフォーム 2022年4月改訂(第5版)日本ジェネリック株式会社
- 11) セパミット®R細粒2%インタビューフォーム 2022年4月改訂(第5版)日本ジェネリック株式会社
- 12) ヒポカ®カプセル 5mg・10mg・15mg インタビューフォーム 2021年10月改訂(第10版)LTLファーマ株式会社
- 13) ヘルベッサ®Rカプセル 100mg・200mg インタビューフォーム 2016年2月改訂(第10版)田辺三菱製薬株式会社
- 14) ジルチアゼム錠 30mg/錠 60mg:徐放性素錠Rカプセル 100mg/Rカプセル 200mg:硬カプセル剤インタビューフォーム 2020年4月改訂(第9版)沢井製薬株式会社
- 15) ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg・200mg「トーワ」インタビューフォーム 2020年4月改訂(第8版)東和薬品株式会社
- 16) ジルチアゼム塩酸塩徐放カプセル 100mg・200mg「日医工」インタビューフォーム 2020年4月改訂(第11版)日医工株式会社
- 17) ペルジピン®LAカプセル 20mg・40mg インタビューフォーム 2021年7月改訂(第20版)LTLファーマ株式会社
- 18) ニカルジピン塩酸塩徐放カプセル 20mg・40mg「日医工」インタビューフォーム 2018年6月改訂(第7版)日医工株式会社