

平成23年度薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会  
安全対策調査会（第2回）

日時：平成23年 6月23日（木）18：00～20：00

場所：中央合同庁舎第5号館1.7階第21会議室

議事次第：

1. ニフェジピン製剤の使用上の注意の改訂について
2. ラベタロール塩酸塩製剤の使用上の注意の改訂について
3. ニカルジピン塩酸塩製剤の使用上の注意の改訂について
4. イソプロピルアンチピリン製剤の安全対策について
5. ピオグリタゾン塩酸塩製剤の安全対策について

平成23年度

薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第2回）

配付資料一覧

議題1 関係 ニフェジピン製剤の使用上の注意の改訂について

資料1 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（ニフェジピン製剤）

参考資料 1-1 ニフェジピンの妊娠 20 週以降の妊産婦への投与についての要望  
（社団法人日本産科婦人科学会）

参考資料 1-2 アダラートカプセル、アダラートL錠、アダラートGR錠（一般名：ニフェジピン）の妊婦への使用に関する禁忌等の見直しについて（バイエル薬品株式会社）

参考資料 1-3 ニフェジピンの妊娠 20 週以降の妊産婦への投与について（MSD株式会社）

参考資料 1-4 ニフェジピン製剤添付文書

議題2 関係 ラベタロール塩酸塩製剤の使用上の注意の改訂について

資料2 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（ラベタロール製剤）

参考資料 2-1 塩酸ラベタロール錠の妊産婦への投与についての要望（社団法人日本産科婦人科学会）

参考資料 2-2 ラベタロール塩酸塩（トランデート錠）妊婦への投与禁忌見直しに関する企業見解（グラクソ・スミスクライン株式会社）

参考資料 2-3 ラベタロール製剤添付文書

議題3 関係 ニカルジピン塩酸塩製剤の使用上の注意の改訂について

資料3 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（ニカルジピン製剤）

参考資料 3-1 ニカルジピン（ペルジピン）静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する日本脳卒中学会からの要望書（一般社団法人日本脳卒中学会）

参考資料 3-2 ニカルジピン（ペルジピン）静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する要望書（社団法人日本脳神経外科学会）

参考資料 3-3 ニカルジピン（ペルジピン）静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する日本高血圧学会からの要望書（特定非営利活動法人日本高血圧学会）

参考資料 3-4 ニカルジピン塩酸塩注射液（ペルジピン注射液）の脳卒中急性期患者に係る禁忌について（アステラス製薬株式会社）

参考資料 3-5 ニカルジピン製剤添付文書

平成23年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会

平成23年6月23日(木) 18:00～20:00  
中央合同庁舎5号館17階第21会議室

**議題4 関係 イソプロピルアンチピリン製剤の安全対策について**

資料 4 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（イソプロピルアンチピリン製剤）

参考資料 4-1 イソプロピルアンチピリン製剤添付文書

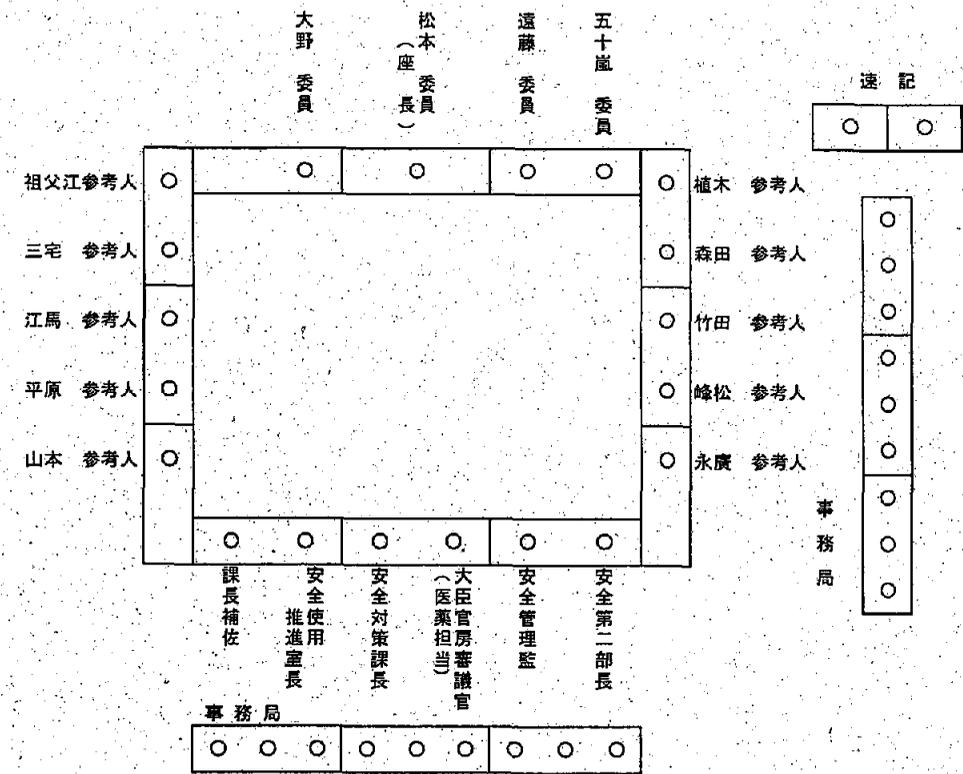
**議題5 関係 ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤の安全対策について**

- 資料 5-1 ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤の安全対策について（案）
- 資料 5-2 ピオグリタゾン塩酸塩と膀胱がんとの関連性を検討した疫学調査等
- 資料 5-3 フランスにおける疫学研究（CNAMTS 試験）の結果について（英語訳）
- 資料 5-4 フランスにおける疫学研究（CNAMTS 試験）の結果について（日本語訳）
- 資料 5-5 米国における疫学研究（KPNC 試験）の中間解析結果について（Lewis JD, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone. Diabetes Care. 2011 April; 34(4):916-22）（委員及び参考人限り）

参考資料 5-1 日本糖尿病学会からの要望書

参考資料 5-2 参考文献（松田智大ほか、地域がん登録データを基にした腎・尿路がんにおける記述疫学研究、JACR Monograph No.12）（委員及び参考人限り）

参考資料 5-3 ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤の添付文書



傍聴席

平成23年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第2回）  
委員等名簿

<委員>

五十嵐 隆	東京大学医学部小児科講座教授
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所所長
遠藤 一司	明治薬科大学医薬品安全管理学講座教授
松本 和則	獨協医科大学特任教授

<参考人>

江馬 眞	(独) 産業技術総合研究所安全科学研究部門
島田 和幸	自治医科大学付属病院長
竹田 省	順天堂大学医学部産婦人科学教授
永廣 信治	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 情報統合医学講座 脳神経外科学分野
平原 史樹	横浜市立大学大学院医学研究科生殖生育病態医学教授
峰松 一夫	国立循環器病研究センター副院長
村島 温子	妊娠と薬情報センター長
三宅 良彦	聖マリアンナ医科大学循環器内科教授
森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長
山本 晴子	国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部部長
植木 浩二郎	東京大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科准教授
祖父江 友孝	国立がん研究センターがん対策情報センター がん統計研究部 部長

## 調査結果報告書

平成 23 年 6 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## I. 品目の概要

〔一般名〕	ニフェジピン
〔販売名〕	別添 1 のとおり
〔承認取得者〕	別添 1 のとおり
〔効能・効果〕	別添 1 のとおり
〔用法・用量〕	別添 1 のとおり
〔備考〕	特になし
〔調査担当部〕	安全第二部

## II. これまでの経緯

## 1. 国内における状況

ニフェジピンカプセルは、昭和 51 年 10 月に販売が開始され、現在、「本態性高血圧症」、「腎性高血圧症」及び「狭心症」の効能・効果を有する Ca 拮抗薬である。昭和 60 年 8 月からはカプセルと同様の薬効である同 L 錠、平成 10 年 6 月からは同 CR 錠が販売されている（同 CR 錠の効能・効果は「高血圧症」、「腎実質性高血圧症」、「腎血管性高血圧症」、「狭心症」及び「異型狭心症」である。）。

ニフェジピン（以下「本剤」という。）の「使用上の注意」の「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」が記載された背景については、承認申請時に提出されたラット、マウス等を用いた毒性試験において、催奇形性が確認されたためである。

本剤の承認時から「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」が禁忌とされてきたが、平成 19 年 2 月に社団法人日本産科婦人科学会から「ニフェジピンの妊娠 20 週以降の妊産婦への投与についての要望」（別添 2）が厚生労働省医薬食品局安全対策課に提出されたことを踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下「機構」という。）は、本剤における当該禁忌事項の解除の妥当性について検討を行った。

## 2. 海外における状況

米国、英国、カナダ、オーストラリア等における本剤の添付文書の記載状況を確認した（別添 3）。

米国においては、妊婦は禁忌に設定されていない。マウス、ラット及びウサギにおいて胚毒性、胎盤毒性、胎児毒性、催奇形作用が示され、ヒトでは、周産期の仮死、帝王切開、未熟児、子宮内胎児発育不全などの報告はあるが、出生前のリスクが明確になっていないため、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、以下「FDA」という。）による薬剤胎児危険度分類基準（FDA

Pregnancy Category）では、カテゴリー C（動物を用いた生殖試験では、催奇形性、胎児毒性など有害事象が明らかにされており、ヒト妊婦の比較対照試験は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物共に試験が入手できないもの。潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与する薬物）とされている。

また、英国においては、妊娠 20 週未満の妊婦への投与は禁忌となっているが、妊娠 20 週以降は、他の確立された治療法でも効果が現れない場合、リスクベネフィットを勘案の上使用することとされている。

カナダにおいては、動物試験で胎児奇形と妊婦への悪影響が報告されていることより、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は禁忌である。

オーストラリアにおいても、妊婦は禁忌であるが、オーストラリア薬物評価委員会（Australian Drug Evaluation Committee、ADEC）における胎児危険度分類（Prescribing medicines in pregnancy - An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）では、カテゴリー C（催奇形性はないが、薬理作用によって胎児や新生児に可逆的な障害を与える、または与える可能性がある薬物）とされている。

なお、本剤の開発、製造会社であるバイエル薬品株式会社に対して、社団法人日本産科婦人科学会から妊娠 20 週以降における妊婦に対する本剤投与の可能性について検討すべきとの申し入れがあった。また、オーストラリア等からの要望もあることから、それを受けて当該企業において再検討の結果、平成 18 年 6 月に、妊娠 20 週未満を禁忌とするよう Company Core Data Sheet が改訂されている。本改訂に基づき、妊娠 20 週から分娩までの投与について禁忌事項の改訂等が申請されており、英国、ドイツ、スペイン、ポルトガル、デンマーク、スウェーデン、ニュージーランド、コロンビア、アルゼンチン、ブラジル等で承認されている（平成 23 年 2 月現在）。

## III. 機構における調査

## 1. ニフェジピンの妊婦への使用に関する公表文献等、関連ガイドライン

## (1) 公表文献等

本剤の妊婦への使用に係る安全性に関する文献について、動物試験に関する文献 12 報、臨床研究等に関する文献 41 報を収集・調査した（別添 4）。主なものは以下のとおりである。

## ア 動物試験

本剤の承認申請時において、提出されたラット及びマウスの主な催奇形性試験 2 報の概要を以下に示す。

- 妊娠中期の ICR マウス（妊娠 7～12 日、各群 21～23 匹）及び Wistar ラット（妊娠 9～14 日、各群 21～34 匹）にニフェジピンを経口投与（0、10、25 及び 100 mg/kg/日）し、母動物及び胎児に対する影響を検討した。さらに妊娠マウス（各群 2～11 匹）及び妊娠ラット（各群 3～12 匹）にニフェジピンを経口投与（100 mg/kg/日若しくは 10、25、50 mg/kg/日）し、胎児に対する影響を検討した。なお、10mg/kg/日は 1 日臨床投与量の約 20 倍に相当する量である。

## 母動物に対する影響

マウスにおいて体重に変化は見られなかったが、ラットでは 100 mg/kg/日投与群で体重減少が見られた。

#### 胎児に対する影響

マウスにおいて 100 mg/kg/日投与群で死亡数、異常匹数及び骨格異常の有意な増加が見られ、外表異常は口蓋裂、乏指、下顎短小、内反足、短尾、乏趾、多指及び血腫が認められた。また 25 mg/kg/日以上以上の投与群で胎児の体重減少が認められた。

ラットにおいて 100 mg/kg/日投与群で死亡数及び異常匹数の増加と胎児体重及び尾の減少が見られ、外表異常として乏指、短尾及び多趾が認められた。骨格検査では、すべての投与群で、変異匹数が有意に増加した。

#### 育成児に対する影響

マウス、ラット共に 100 mg/kg/日投与群で出生児数が減少した。また、ラットの 25 mg/kg/日投与群での育成中の死亡数が増加した。

さらに、最も変化の起こりやすい過産期（マウス：妊娠 10～12 日、ラット：妊娠 12～14 日）に本剤を投与（マウス：25 及び 50mg/kg/日、ラット：10、25 及び 50 mg/kg/日）した結果、マウスでは 50 mg/kg/日投与群に胎児の体重減少と異常匹数の増加が認められた。ラットでは 25 mg/kg/日以上以上の投与群で異常匹数の増加と 50mg/kg/日投与群で死亡胎児数の増加が認められた。よって、マウスは 25 mg/kg/日以下、ラットは 10 mg/kg/日以下において児の外表、死亡、体重、尾長、骨格及び生後発育に影響を及ぼさないと考えられた。<sup>1</sup>

- 妊娠 Wistar ラット(各群 15 匹)に、妊娠 16 日から 20 日までの間、本剤を経口投与(0、3、10、30 及び 100 mg/kg/日)し、妊娠 20 日に切開分娩させ、母動物及び胎児に対する影響を検討した。10mg/kg/日以上を投与された母動物は、本剤投与期間中及び全妊娠期間中とも対照群と比較して用量相関的に体重増加は抑制され、明らかな障害(胃腸障害、立毛、傾眠症状及び運動失調)は 100 mg/kg/日投与群で認められた。平均胎児重量は、10 mg/kg/日以上以上の投与群で有意に低かった。奇形の発生率は 100 mg/kg/日投与群で有意に高かった。3 及び 10 mg/kg/日投与群においても奇形は生じたが、ラットで生じる可能性がある典型的奇形(指趾欠損(特に短指))ではなく、自然発生的な奇形と考えられたことから、母動物に明らかに毒性作用が認められる 100 mg/kg/日という非常に高用量において、胎児への催奇形性が生じるものと考えられた。<sup>2</sup>

その他、本剤の承認時以降に公表されているラットの生殖試験の概要を以下に示す。

- 妊娠ラット(各群 10 匹前後)を用いて、妊娠 7 日～17 日まで 11 日間連続経口投与(0、12.5、25、50 及び 100 mg/kg/日)し、またラット器官形成期を 3 分割(妊娠 7～10 日、10～13 日、13～16 日)し、100 mg/kg/日を投与した場合の胎児の発生に及ぼす影響を検討した。結果、母動物は、連続投与の場合、100mg/kg/日投与群で半数以上死亡し、50mg/kg/日以上以上の投与群では体重抑制が認められた。分割投与では母動物の死亡は見られなかったが、体重抑制が見られた。胎児への影響として、胎児致死作用は 50 mg/kg/日以上以上の投与群で認められ、その感受期は妊娠 7～10 日であることが示唆された。外表異常は、連続 100 mg/kg/日投与群で有意に多く、短肢、欠指及び短尾であった。胎児発育抑制は 50 mg/kg/日以上以上の投与群で認められ、25 mg/kg/日以下の投与群では胎児への影響は認めら

れなかった。<sup>3</sup>

また、他に多くの動物試験が行われ、その結果が報告されている。「Drugs in Pregnancy and Lactation」(Briggs GG ら, 2008, 8th ed)の動物試験の該当部分を以下に抜粋する。<sup>4</sup>  
「生殖毒性の試験は、マウス、ラット、ウサギで行われている。ニフェジピンはラットとウサギにおいて催奇形性があり(フェニトインで報告されている指の奇形に類似)、その作用は子宮の血流が悪くなることにより引き起こされると考えられている。他の毒性としては、マウス、ラット、ウサギで、体重あたりのヒト最大投与量の 3.5 から 42 倍の投与量、または体表面積あたりのヒト最大投与量以上またはそれ以下の量において胚、胎児毒性が報告されている。これらの毒性には胎児の発育遅延(マウス、ラット、ウサギ)、肋骨の異常(マウス)、口蓋裂(マウス)、胚・胎児死亡(マウス、ラット、ウサギ)、妊娠期間の延長と新生児生存率の低下(ラット、他の種では評価されていない)が含まれている。また、サルにおいて胎盤の縮小と絨毛膜絨毛発育不全が体表面積あたりのヒト最大投与量と同等の量またはそれ以下の量で認められている。」

#### イ 臨床研究等

催奇形性に関する疫学研究として、第 1 三半期の使用に係る前向きコホート研究は 2 報、後ろ向きコホート研究は 1 報であった。

- カナダ、米国等の催奇形性物質情報サービス(Organization of Teratogen Information Services, OTIS)による調査では、Ca 拮抗薬を第 1 三半期に使用した妊婦を登録し、催奇形性を調査した。調査の結果、78 例の妊婦が登録され、うち本剤を使用した例は 34 例であった。奇形発生率において、Ca 拮抗薬投与群(3%)と催奇形性のある物質に曝露していない対照群(0%)の間に有意差は認められなかった。<sup>5</sup>
- ヨーロッパの催奇形性物質情報サービス(European Network of Teratology Information Service, ENTIS)による調査では、Ca 拮抗薬を第 1 三半期に使用した妊婦 299 例の転帰を前向きに調査した。うち本剤を使用した例は 76 例含まれていた。奇形発生率において、Ca 拮抗薬投与群(3.5%)と催奇形性のある物質に曝露していない対照群(1.9%)との間に、有意差は認められなかった。<sup>6</sup>
- スウェーデンの出生登録データベース(Swedish medical birth register)において、妊娠初期(主に妊娠第 1 三半期)における降圧薬の使用と出生児の先天性奇形との関連性について、妊娠初期に降圧薬を使用していた妊婦 1418 例を対象に後ろ向きコホート研究を行った。その結果、降圧薬(ACE 阻害薬、β ブロッカー、Ca 拮抗薬(うち本剤は 53 例))の使用により、有意に心血管奇形のリスクの増加が認められた(オッズ比: 2.59 95%信頼区間: 1.92-3.51)。また、Ca 拮抗薬単独使用による心血管奇形発現例数は 3 例であった。<sup>7</sup>

また、第 1 三半期の使用に関連する報告として、以下に概要を示す。

- 軽度～中等度高血圧のため本剤を妊娠 12 週から 34 週に投与された妊婦から出生した

児の奇形率などを、生後 18 か月にわたり聞き取り調査した。結果、生後 18 か月の時点で、本剤を投与された母体から出生した児 94 例の死亡数、奇形を有する児の人数、病気を有する児の人数、身体的成長、言語機能等は、治療を受けていない母体から出生した児 96 例と比較して差は認められなかった。<sup>8</sup>

妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009 (日本妊娠高血圧学会編) によると、妊娠高血圧症候群に対して第一に使用が推奨されている降圧薬は、ヒドララジンの経口投与若しくはメチルドパの経口投与 (効果不十分の場合、第二選択薬としてヒドララジン (静注) 若しくはニカルジピン (持続静注)) である。また、高血圧合併妊娠において、妊娠初期からの長期投与の経口薬の第一選択はメチルドパである。<sup>9</sup>そこで、妊娠の第 2 三半期以降の本剤の有効性及び安全性に関しては、既存の治療と本剤投与における比較試験を中心に調査した。以下に主な報告の概要を示す。

- 妊娠 26~36 週の重症妊娠高血圧腎症患者を対象とした、本剤とヒドララジンの無作為化比較試験。本剤投与群 (10mg カプセルを舌下、20 分後も血圧 $\geq$ 160/110 であればさらに 20~40 分後に再投与。その後 10mg/6hr 経口投与:24 例) ではヒドララジン投与群 (6.25~12.5mg 静脈内投与、24 時間後血圧 $<$ 160/100 なら、80~120mg/日経口投与:25 例) と比較して、良好に血圧コントロールされた患者が多かった。また、妊娠延長期間も本剤投与群では 15.5 日であり、ヒドララジン投与群の 9.5 日より長い傾向が認められた。新生児の NICU での管理期間も本剤投与群が有意に短く、胎児機能不全は、本剤投与群で 1 例、ヒドララジン投与群では 11 例の発症を認め、有意に本剤投与群で少なかった。<sup>10</sup> なお、本邦ではニフェジピンカプセルの舌下投与 (カプセルをかみ砕いた後、口中に含むか又はのみこませること) は適応外であり、過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので用いない。
- 高血圧の妊婦を対象とした、母体の薬物治療の有効性及び周産期リスクを評価している無作為化比較試験を用いてメタ解析を行った (1966 年 12 月~1997 年に公表された試験及びハンドサーチ等を含む)。解析の結果、第 3 三半期における、中等度から重症の高血圧妊婦での降圧薬の静脈内、舌下または経口投与の無作為化比較試験が 12 報 (570 例) 収集された。各試験において、治療薬群は、本剤 (経口または舌下)、ラベタロール、メチルドパ、ウラビジル及び ketanserin 群、対照群はヒドララジン及び diazoxide 群であった。うち本剤の比較試験は 4 報含まれていた。12 報全ての検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果が良好である傾向が認められたが、周産期のアウトカムである新生児徐脈においては発現が高かった。しかし、新生児徐脈に関しては、ラベタロールの試験のみでの解析であった。また、本剤投与群と対照群の比較のみで母体の治療効果や周産期アウトカムを解析したところ、本剤投与群は対照群 (ヒドララジンのみ) と比較して、母体において追加治療を必要とする例が有意に少なかった。両群で母体の低血圧の発現に差は認められなかった。<sup>11</sup>
- 妊娠 20 週以降の重症妊娠高血圧腎症患者を対象とした本剤とヒドララジンの無作為化比較試験。本剤投与群 (8 mg を舌下投与:65 例) とヒドララジン投与群 (5~10 mg を静脈内投与:61 例) で有効性及び安全性を比較検討した。結果、本剤投与群の方が良好

な血圧コントロールを維持するのに必要な薬剤投与回数は少なく、次の血圧再上昇までの時間は長かった。目標血圧に達する時間は両群で差はなかった。副作用の発現は重症のものではなく、母体に頻脈、頭痛が発現したが、両群で差は認められなかった。新生児においてもアプガースコアの値に差は認められなかった。<sup>12</sup> なお、日本ではニフェジピンカプセルの舌下投与は適応外であり、過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので用いない。

- 妊娠中の中等度から重症高血圧治療における、ヒドララジンと短時間作用型降圧薬の無作為化比較試験 (1966 年~2002 年 9 月に公表) を用いてメタ解析を行った。解析の結果、21 報が条件に一致し、主に本剤、ヒドララジン、ラベタロール、ketanserin、ウラビジル、エボプロステノール及び isradipine の比較試験であり、このうち、ヒドララジンと本剤の比較試験が 8 報含まれていた。ヒドララジン投与群は本剤及び isradipine 投与群と比較して、母体の持続的な重症高血圧、母体の低血圧の発現に有意差は認められなかった。しかし、胎児心拍数への悪影響についてはヒドララジン投与群で有意に発現が多かった。死産については両群で差は認められなかった。<sup>13</sup>
  - 妊娠中の重症高血圧患者を対象に、多種の降圧薬の効果を比較検討するため、無作為化比較試験を用いてメタ解析を行った。結果、24 報が条件に一致し、うち Ca 拮抗薬とヒドララジンの比較試験が 6 報含まれていた。血圧制御困難例は Ca 拮抗薬投与群の方が有意に少なく、ヒドララジンと本剤のみとの比較においてもヒドララジン投与群より有意に少なかった。母体の副作用や胎児心拍数減少、胎児及び新生児の死亡において、有意差は認められなかった。<sup>14</sup>
- また、本剤投与後の母体及び胎児の血流に関する報告があり、以下に主な報告の概要を示す。
- 第 3 三半期の高血圧の妊婦を対象に、本剤舌下投与群 9 例とプラセボ投与群 9 例の子宮胎盤血流量への影響を比較検討した。測定は投与前と投与後 30、60 分の 3 回行われた。結果、投与後において本剤投与群では血圧が下がったにもかかわらず、プラセボ群と子宮胎盤血流量を比較したところ、血流量に差は認められなかった。<sup>15</sup>
  - 第 3 三半期の軽症妊娠高血圧の妊婦を対象に、メチルドパと本剤投与時の母体と胎児の血流力学を調査した前向きコホート研究。メチルドパ投与群 28 例 (投与量範囲 750~2000 mg/24h)、本剤投与群 28 例 (徐放錠 20~60 mg/24h)、対照群である健康妊婦 28 例で比較検討した。結果、子宮の動脈速度波形係数は、対照群と比較して、本剤投与群のみ有意に改善した。また両薬剤共に臍帯動脈、胎児中大脳動脈への影響は認められなかった。また両薬剤は母体血圧、脈拍を正常化させた。<sup>16</sup>

さらに、本剤を妊婦に投与するにあたり注意しなければならない事項として、硫酸マグネシウム水和物の注射剤との併用が挙げられることから、当該事項に関する症例報告の概要を以下に示す。

- 子宮収縮抑制のため、妊娠 32 週の妊婦に本剤投与後、硫酸マグネシウム水和物を静脈内投与したところ、四肢の痙攣様の動作が出現し、嚥下困難、奇異呼吸を発現した。中

止後に症状は改善した。<sup>17</sup>

- 高血圧のため、妊娠28週の妊婦に本剤及び硫酸マグネシウム水和物の注射剤を同時に投与したところ、発汗、潮紅、頭部及び四肢の拳上困難、奇異呼吸を発現、筋肉は完全に麻痺し、中止後改善した。<sup>18</sup>

以上の2報によると、マグネシウムは本剤同様、骨格筋と平滑筋におけるカルシウムイオンの細胞内流入を抑制すると考えられており、さらにアデニル酸シクラーゼの活性によりcAMPを増加させ、細胞内カルシウムを減少させる。細胞内マグネシウムはカルシウム依存性ATPaseを刺激し、このATPaseが筋小胞体によるカルシウム取り込みを促進する結果、筋収縮に利用できるカルシウムは減少する。よって神経筋遮断作用の増強が発現すると考えられている。

## (2) 関連ガイドライン

### ア 国内ガイドライン

妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン2009（日本妊娠高血圧学会編）において、妊娠高血圧症候群（妊娠20週以降、分娩後12週まで高血圧がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によるものではないもの、pregnancy induced hypertension、以下「PIH」という。）の患者に降圧療法が推奨される状態として、以下の記載がある。<sup>9</sup>

「軽症高血圧のPIH妊婦に対し、原則として降圧薬療法を控える。重症高血圧のPIHに対しては母体脳血管障害の防止と早期発症型の妊娠継続を図るためにも降圧薬療法が必要である。」

そして、PIH管理の基本の項の高血圧薬物療法②に、妊婦に対して使用する降圧薬として以下の記載がある。

「第一選択薬のヒドラルジン（経口）、あるいはメチルドパ、効果が不十分な場合には、第二選択薬としてヒドラルジン（静注）、あるいはニカルジピン（持続静注）、もしくはニフェジピン（長時間作用型錠剤；本邦妊婦禁忌薬）、ラベタロールに変更するか、またはラベタロール（経口）あるいはニフェジピン（経口）を第一選択薬に追加して用いる。ただし、重症妊娠高血圧症候群（PIH）に対する有益性が明らかなニフェジピン錠、ならびにラベタロールの投与に際しては、わが国では禁忌薬であるので十分な説明と同意が求められ、特に前者では過度な降圧にならないよう管理することが重要である。」

また、高血圧合併妊娠（妊娠前または妊娠20週以前に140/90mmHg以上の高血圧を認め、分娩後も12週以降に高血圧が持続する場合）の管理においては、以下の内容が推奨されている。

「1. 降圧療法開始の判断は血圧の重症度、臓器障害の合併の有無によって異なる。

- ・軽症高血圧（血圧140～160/90～100mmHg）で臓器障害のない一次的高血圧は経過観察してもよい。
- ・重症高血圧例（160～180/110mmHg以上）では降圧薬投与を考慮し、軽症高血圧を降圧目標とする。

・臓器障害のある高血圧合併妊娠の場合は、重症高血圧および軽症高血圧でも降圧薬投与を考慮し、140/90mmHg未満（110～140/80～90mmHg）を降圧目標とする。

2. 妊娠初期から長期投与の経口薬の第一選択はメチルドパが推奨される。

・妊娠中期以降または第二選択薬としてはαβブロッカー、Ca拮抗薬を考慮してもよいが、ニカルジピン注以外は添付文書上妊婦禁忌であり、十分な説明と同意が必要である。」

なお、当該ガイドラインにおいて、重症PIHの薬剤療法の選択肢の一つとして本剤が挙げられているが、血圧低下と胎児機能不全に注意との情報が記載されている。

産婦人科診療ガイドライン—産科編2011（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編）においては、D. 妊娠中期・後期の異常・処置の「CQ312 妊娠高血圧腎症の取り扱いは？」の項に、2. 入院後の管理として、メチルドパ、ヒドラルジン以外に、以下の記載がある。<sup>19</sup>

「ニフェジピン、ラベタロール、ニカルジピンの経口投与も妊娠高血圧腎症時の降圧に有効で妊婦にも比較的安全に使用できる。しかし、保険適用はなく添付文書中では妊婦への投与は禁忌となっている。したがって、これら薬剤はインフォームドコンセント後に使用する。」

高血圧治療ガイドライン2009（日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編）においては、第9章女性の高血圧の項の【妊娠に関連した高血圧】において、「主たる降圧薬はメチルドパ、ヒドラルジン、ラベタロールである。必要により、慎重にかつ患者との十分なインフォームドコンセントのもとにCa拮抗薬を用いる。」<sup>20</sup>と記載されている。

### イ 米国ガイドライン

米国心肺血液研究所（National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI）の関連組織である米国高血圧教育プログラム（National High Blood Pressure Education Program, 以下「NHBPEP」という。）の報告によると、妊娠中の高血圧の第一選択薬はメチルドパとされ、メチルドパの認容性が悪ければ、代替薬としてラベタロールを選択するとなっている。また、妊娠高血圧腎症における急性の重症高血圧症の治療として、一般的に使用されるのはヒドラルジンの静脈内又は筋肉内投与である。本剤の経口投与も使用されるが、即効性製剤（液状の内容物を含むカプセル剤）は、高血圧又は緊急高血圧の適応を有しておらず、推奨しないとの記載がある。<sup>21</sup>

米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists, 以下「ACOG」という。）の妊娠中の高血圧に関するガイドラインでは、妊娠中の高血圧にはメチルドパの投与が推奨されており、その代替薬として、ラベタロールが記載されている。Ca拮抗薬は限られた経験のもと使用されているとの記載で、特に本剤の使用について記載はない。<sup>22</sup>また、同学会の妊娠高血圧腎症と子癩の診断、管理に関するガイドラインにおいても、妊娠高血圧腎症にはヒドラルジン若しくはラベタロールの静注が推奨されており、本剤の記載はない。<sup>23</sup>

米国合同委員会（Joint National committee, JNC）による高血圧の予防、発見、診断及び治療に関する第7次報告においては、妊娠中の高血圧の第一選択薬はメチルドパの投与である。

Ca拮抗薬は大奇形のリスクは上昇させないが、データは限られたもので、妊娠高血圧腎症における急性の重症高血圧の治療として選択薬ではあるが賛否両論である旨が記載されている。

24

#### ウ 欧州ガイドライン

欧州高血圧学会 (European Society of Hypertension, ESH)、欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology, ESC) による高血圧管理ガイドラインにおいては、妊娠中の高血圧症の項に、重症でない高血圧症では、経口投与によるメチルドパ、ラベタロール、Ca拮抗薬及び(頻度は低い)βブロッカーが選択される。また、緊急の治療が必要である場合、ラベタロール静脈内投与やメチルドパ又は本剤の経口投与が推奨されている。<sup>25</sup>

#### エ 英国ガイドライン

英国の関連学会等 (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, NCC-WCH) がまとめた、妊娠中の高血圧疾患管理のガイドラインでは、妊娠高血圧及び妊娠高血圧腎症の女性にはラベタロールが第一選択として使用される。妊婦、胎児及び新生児に対する副作用プロファイルを考慮した上で、妊娠高血圧及び妊娠高血圧腎症の女性に、ラベタロール以外の降圧薬の使用を提示することとしている。そのラベタロールの代替薬には本剤及びメチルドパが含まれる。また、救命医療下の重症高血圧には、降圧薬の投与経路における利点は明らかになっていないが、ラベタロールの経口又は静脈内投与、本剤の経口投与及びヒドラルジンの静脈内投与が推奨されている。<sup>25</sup>

英国高血圧学会 (British Hypertension Society, 以下「BHS」という。) による高血圧管理ガイドラインでは、妊娠中の高血圧にはメチルドパが選択され、Ca拮抗薬 (特にニフェジピンの徐放製剤)、ヒドラルジン及びラベタロールは第二選択薬である。<sup>27</sup>

#### オ カナダにおけるガイドライン

カナダ産科婦人科学会 (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada、以下「SOGC」という。) による妊娠中の高血圧疾患の診断・教育・管理ガイドラインでは、重症の場合、ラベタロール、ニフェジピンカプセル、ニフェジピン Intermediate錠及びヒドラルジンが選択薬としてあげられ、ニフェジピンと硫酸マグネシウムは同時期に使用は可能であるとの記載がある。重症でない場合は、メチルドパ、ラベタロール、他のβブロッカー (アセプトロール、メトプロロール、ピンドロール及びプロプラノロール) 及びCa拮抗薬 (ニフェジピン) が用いられる。<sup>28</sup>

#### カ オーストラリア・ニュージーランドにおけるガイドライン

オーストラリア・ニュージーランドの関連学会である Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (以下「SOMANZ」という。) による、妊娠中の高血圧疾患の管理ガイドライン 2008 では、妊娠高血圧における重症高血圧の緊急治療には、ラベタロール、本剤、ヒドラルジン及び diazoxide が選択薬である。維持治療においては、第1選択薬としてメチルドパ、ラベタロール及びオクスプレノロール、第2選択薬としてヒドラルジン、本剤及びブ

ラゾシンである。<sup>29</sup>

#### (3) 国内の使用状況

ア 旧日本妊娠中毒症学会 (現日本妊娠高血圧学会) が平成7年に59施設を対象に行った重症妊娠中毒症ケースカード調査では36施設から回答があり、そのうち重症654例及び軽症652例について分析したところ、使用された薬剤は、ヒドラルジン153例、Ca拮抗薬131例、硫酸マグネシウム71例、αβ(β)ブロッカー60例等であった。<sup>30</sup>また、同学会が平成11年に90施設を対象に行った妊娠中毒症薬物療法の実態調査では70施設から回答があり、重症妊娠高血圧症例に対して、約60%の施設でCa拮抗薬やαβブロッカーが選択されている実態が明らかになった。<sup>31</sup>

イ 平成17年及び平成18年において産婦人科医及び内科医を対象に、妊娠中の高血圧に対する降圧薬の選択、Ca拮抗薬の使用に対する医師の考え及び経験を調査するためのアンケート調査が報告されている。産科医からの回答115通、内科医からの回答50通を用いて解析した結果、妊娠中の高血圧に対する降圧薬の第一選択として多かったのは、産婦人科医でヒドラルジン経口製剤であり、次にメチルドパ経口製剤であった。一方内科医ではメチルドパ経口製剤、ヒドラルジン経口製剤の順であり、第3選択薬以降では産婦人科医、内科医共にCa拮抗薬並びにαβブロッカーの回答が多かった。妊娠前から高血圧症である妊婦への対応については、産婦人科医、内科医共にCa拮抗薬が最も多く、次いでαβブロッカー、βブロッカー、αブロッカーの順であった。妊娠中の高血圧に対するCa拮抗薬の使用に関する考えの調査においては、妊娠中の高血圧に対してCa拮抗薬を使用すると回答した医師は全体の67%であった。Ca拮抗薬を使用すると回答した場合、種類についても質問した結果、最も多かったのは「短時間作用型Ca拮抗薬徐放性製剤」であった。

使用経験については、Ca拮抗薬は、どの製剤においても60%以上の医師は重症時に使用し、大部分が入院時であった。そして半数以上の医師が患者に禁忌であることを説明し、同意を得た上で処方しているとの報告であった。<sup>32</sup>

ウ 全国の大学医学部附属病院及び日本産科婦人科学会周産期登録施設のうち、2007年現在、分娩を実際に取扱っている208施設を対象として、妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関するアンケート調査を実施した。129施設からの回答を解析したところ、Ca拮抗薬の使用について、積極的投与又は消極的投与を考慮するとした医師は97%にのぼり、選択するとされた医薬品は、本剤、ニカルジピン及びアムロジピンの順に多かった。同様に、αβブロッカーの使用については、積極的投与又は消極的投与を考慮するとした医師は75%であり、選択するとされた医薬品は、プロプラノロール、プラゾシン、ラベタロール、アテノロール、メトプロロール等であった。<sup>33</sup>

エ 健康保険組合のレセプトデータ ((株)日本医療データセンター提供) を用いて本剤の処方を受けた女性について集計を実施した。平成17年1月から平成20年12月の間に本剤が処方された10~50歳の女性398名(平均年齢40歳)のうち、本剤処方月または前後1か月に産婦人科を受診した166名(平均年齢37歳)を対象者に設定した。(注:レセプトデータは「妊婦」を示す情報を持たないため、産婦人科の受診者は妊婦の可能性が高いと考え代替指標とした。)対象者のうち、本剤処方月または前後1か月に「妊娠高血圧症」関連の診断名(ICD-10

病名)が付与された人は87名(52.4%/166名)であった。(ICD-10病名の内訳:O13明らかなたんぱく<蛋白>尿を伴わない妊娠高血圧(症)、O14明らかなたんぱく<蛋白>尿を伴う妊娠高血圧(症)、O16詳細不明の母体の高血圧(症))

## 2. 国内副作用報告の集積状況

昭和63年以降平成23年4月30日までに企業が当局に報告した国内副作用報告を対象として、妊婦における本剤投与例を抽出した(別添5)。結果、6例の集積があり、2組4例は親子症例であった。児の奇形の症例集積は認められなかった。

母体に横紋筋融解が発現した症例が1例認められた。1組目の親子症例は、母親が混合型妊娠中毒症のため入院し、その後、血圧が上昇したため本剤の投与を開始した。投与開始後、常位胎盤早期剥離のため緊急帝王切開により男児を出産し、その男児に一過性多呼吸、低血糖、高ビリルビン血症が認められた。また、2組目の親子症例は胎児ジストレス症候群により、帝王切開、早産児となった症例であった。残りの1例は、母親が妊娠前から妊娠32週相当まで本剤を服用し羊水過少、子宮内胎児死亡が発現した症例であった。

機構は、海外における添付文書記載状況、公表文献、国内外の関連ガイドライン並びに国内副作用報告の調査結果を踏まえ、以下のとおり考える。

臨床現場における妊婦の高血圧症に投与可能な薬剤が限定され、妊娠継続が不可能となり胎児の予後を懸念しつつも早産に至らざるを得ない状況があることを考慮した上で、以下の理由から、本剤の使用に関する現状の妊婦に係る禁忌事項を改訂し、妊娠20週以降の妊婦禁忌を解除することが妥当であると判断した。

- ① 欧米において、本剤は妊婦への投与が一律に禁忌となっておらず(米国は妊婦禁忌の規定はなく、英国、ドイツ等では妊娠20週未満を禁忌)、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に投与すべきとされていること。
- ② 公表文献を調査した結果、動物試験では胎児に奇形等が認められたが、ヒトでの疫学研究では、ニフェジピンを含むCa拮抗薬の奇形発生率は、催奇形性のある物質に曝露していない対照群と比較して、差が認められなかったこと。器官形成期を過ぎたの使用についても、本剤の投与は、既存の治療法との比較において、有効性及び安全性が高いもしくは同等であること。
- ただし、ヒトでの疫学研究の報告は少ないことから、安全サイドに立って、ヒトの器官形成期を十分過ぎた妊娠20週(妊娠前期)未満の妊婦に対しては引き続き本剤の使用は禁忌とすることが妥当と考えられること。
- ③ 国内外の関連ガイドラインにおいて、本剤は妊婦の降圧治療の選択薬となっていること。
- ④ 国内における使用実態として、多くの施設で使用されており、臨床上の必要性が一定程度認められること。
- ⑤ 国内の副作用報告を確認した結果、先天異常に係る副作用は報告されていないこと。
- ⑥ 高血圧により、子癇や切迫早産に至る場合も想定され、硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する機会が多いと考えられることから、併せて硫酸マグネシウム水和物の注射剤

との併用における注意喚起をすることが妥当であること。

上記の機構の判断は、専門委員より概ね妥当と評価された。また、専門協議において以下の意見が示された。

- ・ 禁忌の対象範囲を妊娠20週より狭めても良いのではないか。
- ・ 本剤は急速に効果を現すため、胎児胎盤循環への影響が懸念されることから、短時間作用型を長時間作用型と同列に扱うことへの懸念を覚える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のよう考える。

- ・ 禁忌の対象範囲について  
ヒトにおいて、器官の基本的な形態が分化が始めるのは、受精から2週間を過ぎた頃(妊娠4週に入った頃)であり、完成に要する期間は約4週とされるので、妊娠7週の終わり、すなわち妊娠2か月の終わりには器官の基本的な形成は完了する。しかし、妊娠3、4か月においても性分化への影響などがあるとされている。<sup>34</sup>  
機構で調査した範囲において、器官形成期における本剤の投与に係る疫学研究では、本剤の投与により奇形発生率に差は認められないとの報告があるものの、解析の対象となった例数が少ないなど、本剤のヒトでの催奇形性に関する懸念を払拭するに足る情報が現時点において十分得られているとは必ずしも言えない。また、妊娠週数については、最終月経から計算されるが、月経周期が不規則な女性の場合などはずれが生じてくるおそれもあり、正確な妊娠週数が明確ではないケースもあり得ることなども考慮すると、器官形成期を十分に過ぎた妊娠20週以降(妊娠後期)を禁忌の対象から外すことが妥当と判断した。なお、英国をはじめ欧州諸国においても妊娠20週未満が禁忌とされていること、また、本剤の使用が見込まれる妊娠高血圧症候群の定義は、妊娠20週以降、分娩後12週まで高血圧がみられる場合とされていることから、当該禁忌の対象範囲の設定は妥当と考えられる。

- ・ 剤形毎の注意喚起の必要性について  
Brown MAらの報告によると、長時間作用型ニフェジピン錠と短時間作用型のニフェジピンカプセルを用いて、重症妊娠高血圧に対する有効性及び安全性を比較検討した。妊娠20週以降の妊婦に血圧が170/110mmHg以上であれば10mgニフェジピン錠、10mgニフェジピンカプセルを無作為にそれぞれ33、31例に投与した。結果、投与45、90分後において、カプセル剤投与群は錠剤投与群と比較して有意な母体の血圧降下、心拍数上昇が認められた。また、カプセル剤投与群において、副作用である母体の低血圧の発現例が有意に多かった。胎児への影響については、胎児ジストレスの発現は両群で3~4%であり、有意差は認められなかった。<sup>35</sup>

短時間作用型ニフェジピンによって母体に過度の血圧低下が認められ、その結果、胎児への影響は長時間作用型ニフェジピンと変わらないものの、胎児胎盤循環の低下は十分に想定される。

よって、本剤の投与に際しては、最新の関連ガイドライン等を参照し、急激かつ過度の血

圧低下とならないよう、長時間作用型ニフェジピンの使用を基本とし、各製剤の剤形の特徴を十分に理解した上で投与するよう注意喚起をする必要があると判断した。

IV. 総合評価

機構は、本剤について、以下のとおり添付文書の「使用上の注意」を改訂することが妥当であると判断した。

【改訂案】ニフェジピン

現行	改訂案						
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと) (1) 略 (2) 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〕 (3) 略</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと) (1) 略 (2) 妊婦 (妊婦 20 週未満) 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〕 (3) 略</p>						
<p>【相互作用】 併用注意</p>	<p>【相互作用】 併用注意</p> <table border="1" data-bbox="1512 454 1624 997"> <tr> <td>薬剤名等</td> <td>臨床症状・措置方法</td> <td>機序・危険因子</td> </tr> <tr> <td>硫酸マグネシウム水和物 (注射剤)</td> <td>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。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</td> <td>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。</td> </tr> </table>	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)	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。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	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。
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)	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。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	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。					
<p>【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。     〔動物実験で催奇形性が報告されている。〕</p>	<p>【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】 (1) 妊婦 (妊婦 20 週未満) 又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験において、催奇形性及び胎原毒性が報告されている。〕 (2) 妊婦 20 週以降の妊婦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のみ投与すること。〔妊婦中の投与に関する安全性は確立していない。〕     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。〕 (3) 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。〔併用により、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。〕</p>						

- 1 浜田祐二ら. BAYa1040 の胎子の発生ならびに生後発育におよぼす影響. 1971, 社内資料
- 2 L. Machemer. BAYa1040 (Nifedipine) のラット産期および授乳期投与試験 第 I 報: 産期投与試験. 1975, 社内資料
- 3 福西克弘ら. Nifedipine のラット胎子におよぼす影響について. 診療と新薬, 1980, 17, 2245-2256
- 4 Briggs GG et al. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1302-1305
- 5 Magee LA et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174, 823-828
- 6 Weber-Schoendorfer C et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: A prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*, 2008, 26, 24-30
- 7 Lennestål R et al. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65, 615-625
- 8 Bortolus R et al. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *Br J Obstet Gynaecol*, 2000, 107, 792-794
- 9 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009, メジカルビュー社, 2009
- 10 Fenakel K et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1991, 77, 331-337
- 11 Rubin PC ed. Handbook of Hypertension. Vol.21: Hypertension in Pregnancy. A review of clinical trials in pregnancy hypertension. Elsevier Science Ltd, 2000, 221-256
- 12 Aali BS et al. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81, 25-30
- 13 Magee LA et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*, 2003, 327, 955-960
- 14 Duley L et al. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, Issue 1, CD001449
- 15 Lindow SW et al. The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988, 95, 1276-1281
- 16 Folie MM et al. Effects of Methyldopa and Nifedipine on Uteroplacental and Fetal Hemodynamics in Gestational Hypertension. *Hypertens Pregnancy*. iFirst, 1-9, 2011
- 17 Snyder SW et al. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol*, 1989, 161, 35-36
- 18 Ben-Ami M et al. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994, 101, 262-263
- 19 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011, 日本産科婦人科学会事務局, 2011
- 20 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会, 2009
- 21 NHBPEP. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183, S1-S22
- 22 ACOG Committee on Practice Bulletin. Chronic Hypertension in Pregnancy. ACOG practice bulletin No.29. *Obstet Gynecol*, 2001, 98, 177-185
- 23 ACOG Committee on Practice Bulletin. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. ACOG practice bulletin No.33. *Obstet Gynecol*, 2002, 99, 159-167
- 24 Aram V et al. 7th report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment for High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003, 42, 1206-1252
- 25 Mancia G et al. 2007 Guidelines for Management Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007, 25, 1105-1187
- 26 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy : the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2010 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13098/50475/50475.pdf>)
- 27 Williams B et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV. *J Hum Hypertens*. 2004, 18, 139-185
- 28 SOGC. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. SOGC clinical practice guideline. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008, No.206, S1-S48
- 29 SOMANZ. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY 2008 ([http://www.somanz.org/pdfs/somanz\\_guidelines\\_2008.pdf](http://www.somanz.org/pdfs/somanz_guidelines_2008.pdf))
- 30 日高敦夫ら. 重症妊娠中毒症の薬物療法【重症妊娠中毒症ケースカード調査 No.6】. 日本妊娠中毒症学会雑誌, 1998, 6, 203-214
- 31 中本収ら. 妊娠中毒症薬物療法の実態調査報告—特に適応外処方を含めた降圧療法について—. 妊娠中毒症学会雑誌, 2000, 8, 1-23
- 32 神山紀子ら. 妊婦における高血圧治療薬の産婦人科医と内科医の使用実態調査—カルシウム拮抗薬を中心として—. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2009, 35, 267-280
- 33 吉川裕之ら. 臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性リスク分類に関する研究 H18 年度総括・分担研究報告書. 2007, 1-18
- 34 林昌洋ら. 実践 妊娠と薬 第2版. じほう, 2010
- 35 Brown MA et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187, 1046-1050

## 調査対象医薬品一覧

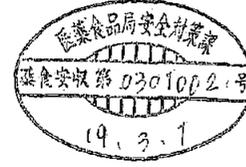
ニフェジピン

平成23年4月現在

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
①アダラートカプセル5mg、同カプセル10mg ②アダラートL錠10mg、同L錠20mg ③アダラートCR錠10mg、同CR錠20mg、 同CR錠40mg	バイエル薬品(株)	①本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症  ②本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症  ③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	①ニフェジピンとして、通常成人1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。  ②本態性高血圧症、腎性高血圧症：ニフェジピンとして、通常成人1回10~20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。 狭心症：ニフェジピンとして、通常成人1回20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。  ③高血圧症、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。
①アタナールカプセル5、同カプセル10	東洋カプセル(株)		
①アテネラート錠10mg、細粒1% ②アテネラートL錠20mg	鶴原製薬(株)		
①カサンミル錠10mg ②カサンミルS錠10、同S錠20	全星薬品工業(株)		
②キサラートL錠10mg、同L錠20mg	サンド(株)		
②ケパクルL錠10、同L錠20	株式会社イセイ		
②コリネールL錠10mg、同L錠20mg ③コリネールCR錠10、同CR錠20、同CR錠40	日医工(株)		
②シオペルミンL錠10、同L錠20	シオノケミカル(株)		
②トーフラートL錠10mg、同L錠20mg ③トーフラートCR錠10mg、同CR錠20mg、同CR錠40mg	東和薬品(株)		
③ニフェジピンCR錠10mg「NI」、同CR錠20mg「NT」、同CR錠40mg「NT」	ニプロジェネファ(株)		

②ニフェジピンL錠10mg「サワイ」、同L錠20mg「サワイ」	メディサ新薬(株)		
①ニフェジピンカプセル5mg「サワイ」、同カプセル10mg「サワイ」 ③ニフェジピンCR錠10mg「サワイ」、同CR錠20mg「サワイ」、同CR錠40mg「サワイ」	沢井製薬(株)		
①ニフェスロー錠10mg、同錠20mg	共和薬品工業(株)		
①ニフェラートカプセル5mg、同カプセル10mg ②ニフェラートL錠10、同L錠20	大正薬品工業(株)		
③ニフェランタンCR錠10、同CR錠20、同CR錠40	全星薬品工業(株)		
②ニレーナL錠10mg、同L錠20mg	株式会社三和化学研究所		
①ヘルラートカプセル10mg、同ミニカプセル5mg ③ヘルラートL錠10、同L錠20	京都薬品工業(株)		
①ラミタレート錠10mg ②ラミタレートL錠10mg、同L錠20mg	大洋薬品工業(株)		

①セバミット細粒1% ②セバミット-R細粒2% ③セバミット-Rカプセル10、同-Rカプセル 20	MSD (株)	①本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症  ②本態性高血圧症 狭心症  ③本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症	①ニフェジピンとして1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。 ②本態性高血圧症：通常、成人にはニフェジピンとして1回10～20mgを1日2回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 狭心症：通常、成人にはニフェジピンとして1回20mgを1日2回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 ③本態性高血圧症、腎性高血圧症：通常成人には、ニフェジピンとして1回10～20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 狭心症：通常成人には、ニフェジピンとして1回20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
エマベリン Lカプセル 5mg、同 Lカプセル 10mg、同 Lカプセル 15mg	高田製薬 (株)	本態性高血圧症 腎性高血圧症 狭心症	本態性高血圧症、腎性高血圧症：ニフェジピンとして、通常成人1回10～15mgを1日2回食後に経口投与する。症状に応じ適宜増減する。 狭心症：ニフェジピンとして、通常成人1回15mgを1日2回食後に経口投与する。症状に応じ適宜増減する。



平成19年2月27日

厚生労働省  
 医薬食品局長 殿

社団法人 日本産科婦人科学会  
 理事長 武谷 雄  
 周産期委員会委員長 岡村 州

ニフェジピンの妊娠20週以降の妊産婦への投与についての要望

ニフェジピンは広く世界で妊娠高血圧症の妊産婦に投与され、その有効性、安全性に関する情報が蓄積されております。我が国では、添付文書上、妊産婦への投与は禁忌事項となっており、その根拠は、動物実験で催奇形性作用および胎児毒性が報告されていることにあります。しかしながら、この薬品は、米国においては妊娠高血圧症候群に対する第一選択薬の一つとして位置づけられており、催奇形性が問題とならない妊娠20週以降の高血圧症に対して母体および児の状態を十分にモニターしながら投与することによって報告されている有害事象に適切に対処すれば、本薬剤を使用することにより、妊産婦の高血圧症に対し現状より有効な治療を行うことができると考えられます。

製造元のバイエル薬品に検討を依頼いたしましたところ、世界各国の状況と症例調査の結果、添付文書記載内容の変更申請を行いたいとのことです。今回の申請につきましては、診療上の必要性に基づいた日本産科婦人科学会よりの依頼によるものでございますことをご配慮の上、ご審議いただきませうように、お願い申し上げます。

要約表 (様式)

<p>1. 産期医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要</p> <p>現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</p>	販売名 (一般名)	<p>アダラートカプセル/アダラートL錠/アダラートCR錠、アタナルカプセル/アタナルカプセル5、アテネラート/アテネラートL錠、アロトッパL錠、アロニクスS/ニフェジピンCR錠「サワイ」、アンベクト、エマベリン錠/エマベリンLカプセル、カサンミル/カサンミルS/ニフェランタンCR錠、カルジオブレンカプセル、カルジオルフL錠、キサラートL錠、クノラミンL錠、ケバクルL錠、コバニフェートL錠、コバラート錠、コリネールL錠/コリネールCR錠、コロジレートカプセル、シオベルミンL錠、セバミット-Rカプセル、トワラートカプセル/トワラートL錠/トワラートCR錠、ニフェジピンカプセル (腸 進)、ニフェスロー錠、ニフェラートカプセル/ニフェラートL錠、ニレーナ錠/ニレーナL錠、ヘルラート/ヘルラート・ミニ/ヘルラートL錠、マリボロンカプセル、ミルファジン、メノブリジンL錠、ラミタレート錠/ラミタレートL錠、レマール軟カプセル、ロニアンカプセル (ニフェジピン)</p>
	関係企業	<p>バイエル薬品株式会社、東洋カプセル、鶴原製薬、メディサ新薬、沢井製薬、日本新薬、高田製薬、金星薬品、テイコクメディックス、サンド、日本薬品、イセイ、小林薬学工業、小林化工、日医工、メルク製薬、シオノケミカル、日本オルガノン、東和薬品、協進堂、共和薬品工業、大正薬品工業、三和化学、京都薬品工業、辰巳化学、日本ケミファ、マルコ製薬、大洋薬品、杏林製薬、日本化薬</p>
	剤型・規格	<p>カプセル：5mg、10mg、 L (持効) 錠：10mg 錠、20mg 錠 CR (有核二層) 錠：10mg 錠、20mg 錠、40mg 錠</p>
	効能・効果	<p>カプセル：本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症 L (持効) 錠：本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症 CR (有核二層) 錠：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</p>

用法・用量	<p>カプセル：ニフェジピンとして、通常成人1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。</p> <p>L (持効) 錠： 本態性高血圧症、腎性高血圧症：ニフェジピンとして、通常成人1回10~20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。 狭心症：ニフェジピンとして、通常成人1回20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。</p> <p>CR (有核二層) 錠： 高血圧症、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、必要に応じて漸次増量する。 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。なる、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。</p>
その他	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(2)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)</p> <p>この禁忌条項を以下のように変更する。</p> <p>(2)妊婦20週未満の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)</p> <p>6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。【動物実験で催奇形作用が報告されている】。</p> <p>この禁忌条項を以下のように変更する。</p> <p>(1)妊婦20週未満の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。【動物実験で催奇形作用及び胎児毒性が報告されているので、妊娠20週未満の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。臨床所見では特定の出生前リスクは確認されていない。早産、子宮内発育遅延、産後期死や帝王切開の増加が報告されているが、基礎疾患の高血圧又は薬剤性のもので、これらの報告では明らかではない。</p>

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： Nifedipine

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： Nifedipine

	その他	<p>胎児に対する有害作用を否定できるだけの情報は得られていないので、妊娠 20 週以降の妊婦については、他の降圧療法が有効でなく、本剤の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。また、本剤使用により過度に血圧が低下した場合、母体や胎児に悪影響を及ぼす可能性があるため、血圧値を注意深く観察すること。治療上の理由から、やむを得ず静注用硫酸マグネシウムと併用する場合には、特に血圧値のモニタリングを注意深くすること。]</p> <p>(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること [母乳中へ移行することが報告されている]。 この条項については、変更しない。</p>
	別添 1 の類型	<p>2) 国内に同一有効成分及び同一剤型の医薬品はあるが、妊婦の必要な効能がないもの。 (イ) 妊婦の他の適応もないに該当する。</p> <p>妊婦すべてに対して投与が禁忌とされている。</p>
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	<p>Capsule: Germany(1974 Mar 20), Portugal(1974 Dec 11), Spain(1975 Nov 21), Italy(1976 Apr 28), Ireland(1977 May 25), United Kingdom(1977 Jul 15), Belgium(1978 Mar 01), France(1978 Nov 02) Retard(L tablet): Germany(1981 Jan 30), Ireland(1981 Apr 15), United Kingdom(1982 Feb 12), Switzerland(1982 Dec 02), Italy(1983 Jan 19) Coat Core(CR tablet): United States(1993 Apr 21), Germany(1993 Jul 02), Austria(1995 Mar 24).</p>
	販売名	<p>Capsule: Adalat10, Adalat5 Retard: Adalat Retard, Adalat AR Coat Core: Adalat CC, Adalat EINS</p>
	関係企業名	Bayer Health Care
	剤型・規格	<p>Capsule: 5mg 10mg Retard: 10mg 20mg Coat core: 30mg 60mg 90mg</p>

効能・効果	<p>Capsule: Treatment of coronary heart disease; Chronic stable angina pectoris (angina of effort) vasospastic angina pectoris (Prinzmetal's angina, variant angina) Treatment of essential hypertension Treatment of hypertensive crisis Treatment of Raynaud's syndrome (primary and secondary Raynaud's syndrome)</p> <p>Retard: Treatment of coronary heart disease; Chronic stable angina pectoris (angina of effort) Treatment of hypertension</p> <p>Coat Core: Treatment of hypertension</p>
-------	--

用法・用量	<p><b>Capsule:</b></p> <p>In coronary heart disease: 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily Chronic stable angina pectoris (3 x 5 mg/day) (Angina of effort)</p> <p>If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg, the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably.</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p> <p>Vasospastic angina pectoris 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily (Prinzmetal's angina, variant angina) (3 x 5 mg/day)</p> <p>If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg, the dose should be increased individually. 1 nifedipine-10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably.</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p> <p>In hypertension: 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily (3 x 5 mg/day)</p> <p>If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably.</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p> <p>In hypertensive crisis: 1 nifedipine capsule as a single oral dose Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably.</p> <p>For established diagnosis of hypertensive urgency (= without target organ damage): 1 nifedipine capsule as a single oral dose</p> <p>For established diagnosis of hypertensive emergency (= with target organ damage): Primary care: 1 nifedipine capsule as a single oral dose</p> <p>Secondary care: 1 nifedipine capsule as a single oral dose followed by i.v. infusion with nifedipine or nitroglycerine, clonidine, dihydralazine as secondary treatment and i.v. sodium nitroprusside as tertiary treatment.</p> <p>If the effect is insufficient, depending on the reaction of the blood pressure, a further 5 mg or 10 mg dose (1 nifedipine capsule) can be administered after at least 30 min. If the dosage intervals are shorter and/or the dose higher, dangerous hypotensive states can occur.</p> <p>In Raynaud's syndrome: 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily (3 x 5 mg/day)</p> <p>If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg, the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day)</p> <p>Starting dose should be nifedipine mg preferably.</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p>
-------	--

		<p><b>Retard</b></p> <p>In coronary heart disease: 1 Nifedipine 10 mg retard tablet twice daily Chronic stable (2 x 10 mg/day) angina pectoris 1 Nifedipine 20 mg retard tablet twice daily (angina of effort) (2 x 20 mg/day)</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p> <p>If there is no adequate therapeutic result after 14 days of treatment with Nifedipine 10 mg retard or Nifedipine 20mg retard a change over should be made to immediate release formulations (nifedipine capsules).</p> <p>In hypertension: 1 Nifedipine 10 mg retard tablet twice daily (2 x 10 mg/day) 1 Nifedipine 20 mg retard tablet twice daily. (2 x 20 mg/day)</p> <p>If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.</p> <p><b>Coat Core</b></p> <p>In hypertension: 1 Nifedipine CC 30 tablet once daily (1 x 30 mg/day) 1 Nifedipine CC 60 tablet once daily (1 x 60 mg/day) 1 Nifedipine CC 90 tablet once daily (1 x 90 mg/day)</p> <p>In general therapy should be initiated with 30 mg once daily. Depending on the severity of the disease and the patient's response the dose can be increased in stages up to 120 mg once daily.</p>
--	--	--

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： Nifedipine

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： Nifedipine

	その他	<p><b>Contraindications:</b></p> <p>Nifedipine (Capsule, Retard, or Coat Core) must not be used in cases of known hypersensitivity to nifedipine or to any of the excipients.</p> <p><u>Nifedipine is contraindicated in pregnancy before week 20 and during breastfeeding.</u></p> <p>Nifedipine must not be used in combination with rifampicin because no efficient plasma levels of nifedipine may be obtained due to enzyme induction.</p> <p><b>Special warnings and precautions for use:</b></p> <p>Case must be exercised in patients with very low blood pressure (severe hypotension with systolic pressure less than 90 mmHg), in cases of manifest heart failure and in the case of severe aortic stenosis.</p> <p><u>There are no safety and efficacy data from well-controlled studies in pregnant women. Animal studies have shown a variety of embryotoxic, parentotoxic and fetotoxic effects when administered during and after the period of organogenesis. From the clinical evidence available a specific prenatal risk has not been identified. Although an increase in perinatal asphyxia, caesarean delivery as well as prematurity and intrauterine growth retardation have been reported, it is unclear whether these reports are due to the underlying hypertension, its treatment or to a specific drug effect.</u></p> <p><u>The available information is inadequate to rule out adverse drug effects on the unborn and newborn child. Therefore any use in pregnancy after week 20 requires a very careful individual risk benefit assessment and should only be considered if all other treatment options are either not indicated or have failed to be efficacious.</u></p>
--	-----	---

	その他 (続き)	<p><u>Careful monitoring of blood pressure must be exercised, also when administered nifedipine with i.v. magnesium sulfate, owing to the possibility of an excessive fall in blood pressure which could harm both mother and fetus.</u></p> <p>Pregnancy and Lactation</p> <p>Pregnancy and fertility</p> <p><u>Nifedipine is contraindicated in pregnancy before week 20. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. In animal studies nifedipine has been shown to produce embryotoxicity, fetotoxicity and teratogenicity.</u></p> <p>In single cases of in vitro fertilization calcium antagonists like nifedipine have been associated with reversible biochemical changes in the spermatozoa's head section that may result in impaired sperm function. In those men who are repeatedly unsuccessful in fathering a child by in vitro fertilization, and where no other explanation can be found, calcium antagonists like nifedipine should be considered as possible causes.</p> <p>Lactation</p> <p>Nifedipine passes into the breast milk. As there is no experience of possible effects on infants, breastfeeding should first be stopped if nifedipine treatment becomes necessary during the breastfeeding period.</p>
--	----------	--

3. 有用性を示すエビデンスについて	別添2 (ア) の該当性について	①が該当する。アメリカでは、推奨すべき薬剤として使用されている。
	現時点まで得られているエビデンスについて	
<p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に nifedipine と hydralazine の有効性について RCT を行ったところ、nifedipine の方が有効性が高く、また問題となるような副作用は認められなかった (1)。</p> <p>Hydralazine と他の降圧剤の妊娠高血圧症候群に対する有効性に関する RCT の metaanalysis によると、Nifedipine は Hydralazine と比較して降圧効果に優れ、より副作用が少なかった (2)。</p> <p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に、nifedipine と labetalol の有効性について RCT を行ったところ、降圧効果と利尿促進作用、心機能の改善や末梢血管抵抗の減少について nifedipine が有意に有効性を示した(3,4)。</p>		
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

4. (1) 適応疾病の重篤度等	別添2 (イ) の該当性について	①に該当する。 重症妊娠高血圧症候群は、母児の生命予後・長期神経学的予後に深く関わる重篤で、現時点では予防不可能な疾患である。
	評価理由	
<p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に nifedipine と hydralazine の有効性について RCT を行ったところ、nifedipine の方が有効性が高く、また問題となるような副作用は認められなかった (1)。</p> <p>Hydralazine と他の降圧剤の妊娠高血圧症候群に対する有効性に関する RCT の metaanalysis によると、Nifedipine は Hydralazine と比較して降圧効果に優れ、より副作用が少なかった (2)。</p> <p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に、nifedipine と labetalol の有効性について RCT を行ったところ、降圧効果と利尿促進作用、心機能の改善や末梢血管抵抗の減少について nifedipine が有意に有効性を示した(3,4)。</p>		
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		

4. (2) 産期領域における医療上の有用性	別添2 (ウ) の該当性について	②が該当する。
	<p>評価理由</p> <p>わが国では、妊娠高血圧症候群の高血圧緊急症に対して、事実上ヒドラルラジンとメチルドーパのみが投与可能な薬剤である。しかし、複数のRCTおよびそれらのmetaanalysisによって、nifedipineがより有効であることが示されている。重症の妊娠高血圧症候群を対象にnifedipineとhydralazineの有効性についてRCTを行ったところ、nifedipineの方が有効性が高く、また問題となるような副作用は認められなかった(1)。</p> <p>Hydralazineと他の降圧剤の妊娠高血圧症候群に対する有効性に関するRCTのmetaanalysisによると、NifedipineはHydralazineと比較して降圧効果に優れ、より副作用が少なかった(2)。</p> <p>重症の妊娠高血圧症候群を対象に、nifedipineとlabetalolの有効性についてRCTを行ったところ、降圧効果と利尿促進作用、心機能の改善や末梢血管抵抗の減少についてnifedipineが有意に有効性を示した(3,4)。</p>	
根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。		
5. 優先度	有効成分中の	位

6. 参考情報	<p>日本産科婦人科学会は nifedipine の開発、製造会社であるバイエル薬品株式会社に対して、Nifedipine の妊婦への投与に関する規定が、国によって、大幅に異なっている現状（アメリカでは妊娠高血圧症候群および切迫早産の治療薬として積極的な使用が奨励されているのに対し、日本、ドイツでは妊婦全般に対して禁忌となっている）は、あまりにも不自然であり、妊娠高血圧症候群の高血圧緊急症に対する有効な薬剤がきわめて少ないことを考えると、催奇形性の問題がなくなる妊娠 20 週以降における妊婦に対する nifedipine 投与の可能性は十分検討されるべきではないか、という旨の申し入れを行った。それに対して、Bayer 社では、Global Labeling Committee を開催し、症例報告および RCT の再検討を行った結果、nifedipine の妊娠後半期の投与を禁忌とする正当性は見出されないと判断し、2006 年 6 月に、妊婦への投与は妊娠 20 週までを禁忌とするように Core Data Sheet を改訂した。</p> <p>この改訂に基づいて現在、多くの国で禁忌条項の改訂とそれに対する承認申請・認可が進行している。現時点で承認された国にはニュージーランド、メキシコ、コロンビア、パキスタンなどが含まれている。また現在申請中の国には主な欧州諸国（英・独・ベルギー他）やオーストラリアなどがある（米国は以前から禁忌とはされていないので、特に変更は行われていない）。</p>
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。

学会名： 日本産科婦人科学会

医薬品名： Nifedipine

7. 連絡先	<p>貴学会名、御担当者、御所属、御連絡先（住所、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス）等</p> <p>日本産科婦人科学会 周産期委員会 海野信也 北里大学医学部産婦人科</p> <p>相模原市北里 1-15-1 北里大学医学部 TEL: 042-778-8111 FAX: 042-778-9433 e-mail: unno@med.kitnsato-u.ac.jp</p>
--------	--

別表

参照文献

- 1) Fenakel K, Fenukel G, Appelman Z, Lurie S, Katz Z, Shoham Z. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1991 Mar;77(3):331-7.
- 2) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003 Oct 25;327(7421):955-60.
- 3) Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):858-61.
- 4) Scardo JA, Vermillion ST, Newman RB, Chauhan SP, Hogg BB. A randomized, double-blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):862-6.

別添 3

ニフェジピン 海外添付文書との記載比較

日本	米国	英国
<p>販売名 アダラート CR錠 2010年8月改訂</p> <p>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、異型狭心症</p> <p>用法及び用量 高血圧症、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、必要に応じて漸次増量する。 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、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1回60mgとする。</p> <p>禁忌 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</p>	<p>販売名 Adalat CC 2010年3月改訂</p> <p><b>INDICATION AND USAGE</b> Adalat CC is indicated for the treatment of hypertension. It may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.</p> <p><b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> Dosage should be adjusted according to each patient's needs. It is recommended that Adalat CC be administered orally once daily on an empty stomach. Adalat CC is an extended release dosage form and tablets should be swallowed whole, not bitten or divided. In general, titration should proceed over a 7-14 day period starting with 30 mg once daily. Upward titration should be based on therapeutic efficacy and safety. The usual maintenance dose is 30 mg to 60 mg once daily. Titration to doses above 90 mg daily is not recommended.</p> <p>禁忌の項には妊婦に関する記載なし</p> <p><b>PRECAUTIONS</b> Pregnancy: Category C. In rodents,</p>	<p>販売名 Adalat LA prolonged-release tablets 2010年9月改訂</p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b> For the treatment of mild to moderate hypertension.</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b> Dosage regimen In mild to moderate hypertension, the recommended initial dose is one 20 mg tablet once-daily. If necessary, the dosage can be increased according to individual requirements up to a maximum of 90 mg once-daily. For the prophylaxis of angina pectoris, the recommended initial dose is one 30 mg tablet once-daily. The dosage can be increased according to individual requirements up to a maximum of 90 mg once-daily. Patients in whom hypertension or anginal symptoms are controlled on Adalat capsules or Adalat retard may be safely switched to Adalat LA. Prophylactic anti-anginal efficacy is maintained when patients are switched from other calcium antagonists such as diltiazem or verapamil to Adalat LA. Patients switched from other calcium antagonists should initiate therapy at the recommended initial dose of 30 mg Adalat LA once-daily. Subsequent titration to a higher dose may be initiated as warranted clinically.</p> <p><b>4.3 Contraindications</b> Adalat LA is contraindicated in pregnancy before week 20 and during breastfeeding.</p> <p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b> Careful monitoring of blood pressure must be exercised when</p>

日本	米国	英国
販売名 アダラート CR 錠 2010年8月改訂	販売名 Adalat CC 2010年3月改訂	販売名 Adalat LA prolonged-release tablets 2010年9月改訂
<p>る婦人には投与しないこと。 [動物実験で催奇形作用が報告されている。]</p>	<p>rabbits and monkeys, nifedipine has been shown to have a variety of embryotoxic, placental toxic teratogenic and fetotoxic effects, including stunted fetuses (rats, mice and rabbits), digital anomalies (rats and rabbits), rib deformities (mice), cleft palate (mice), small placentas and underdeveloped chorionic villi (monkeys), embryonic and fetal deaths (rats, mice and rabbits), prolonged pregnancy (rats; not evaluated in other species), and decreased neonatal survival (rats; not evaluated in other species). On a mg/kg or mg/m<sup>2</sup> basis, some of the doses associated with these various effects are higher than the maximum recommended human dose and some are lower, but all are within an order of magnitude of it.</p> <p>The digital anomalies seen in nifedipine-exposed rabbit pups are strikingly similar to those seen in pups exposed to phenytoin, and these are in turn similar to the phalangeal deformities that are the most common malformation seen in human children with <i>in utero</i> exposure to phenytoin.</p> <p>From the clinical evidence available, a specific prenatal risk has not been identified. However, an increase in perinatal asphyxia, caesarean delivery, prematurity and intrauterine growth retardation have been reported.</p> <p>Careful monitoring of blood pressure must be exercised in pregnant women, when administering nifedipine in combination with IV magnesium sulfate due to the possibility of an excessive fall in blood pressure which could harm the mother and</p>	<p>administering nifedipine with I.V. magnesium sulphate, owing to the possibility of an excessive fall in blood pressure, which could harm both mother and foetus. For further information regarding use in pregnancy, refer to section 4.6.</p> <p><b>4.6 Pregnancy and lactation</b> Nifedipine is contraindicated in pregnancy before week 20.</p> <p>In animal studies, nifedipine has been shown to produce embryotoxicity, foetotoxicity and teratogenicity (see Section 5.3 Preclinical safety data).</p> <p>There are no adequate well controlled studies in pregnant women.</p> <p>From the clinical evidence available a specific prenatal risk has not been identified, although an increase in perinatal asphyxia, caesarean delivery, as well as prematurity and intrauterine growth retardation have been reported. It is unclear whether these reports are due to the underlying hypertension, its treatment, or to a specific drug effect.</p> <p>The available information is inadequate to rule out adverse drug effects on the unborn and newborn child. Therefore any use in pregnancy after week 20 requires a very careful individual risk benefit assessment and should only be considered if all other treatment options are either not indicated or have failed to be efficacious.</p> <p><b>5.3 Preclinical safety data</b> Nifedipine has been shown to produce teratogenic findings in rats, mice and rabbits, including digital anomalies, malformation of the extremities, cleft palates, cleft sternum and malformation of the ribs.</p>

日本	米国	英国
販売名 アダラート CR 錠 2010年8月改訂	販売名 Adalat CC 2010年3月改訂	販売名 Adalat LA prolonged-release tablets 2010年9月改訂
	<p>fetus.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.</p>	<p>Digital anomalies and malformation of the extremities are possibly a result of compromised uterine blood flow, but have also been observed in animals treated with nifedipine solely after the end of the organogenesis period.</p> <p>Nifedipine administration was associated with a variety of embryotoxic, placental toxic and foetotoxic effects, including stunted fetuses (rats, mice, rabbits), small placentas and underdeveloped chorionic villi (monkeys), embryonic and foetal deaths (rats, mice, rabbits) and prolonged pregnancy/decreased neonatal survival (rats; not evaluated in other species). The risk to humans cannot be ruled out if a sufficiently high systemic exposure is achieved, however, all of the doses associated with the teratogenic, embryotoxic or foetotoxic effects in animals were maternally toxic and were several times the recommended maximum dose for humans.</p>

カナダ	オーストラリア
販売名 ADALAT XL 2010年11月改訂	販売名 ADALAT OROS 2010年4月改訂
<b>INDICATIONS AND CLINICAL USE</b> Chronic Stable Angina ADALAT XL (nifedipine) is indicated in the management of chronic stable angina (effort-associated angina) without evidence of vasospasm in patients who remain symptomatic despite adequate doses of beta blockers and/or nitrates, or who cannot tolerate these agents.  Hypertension ADALAT XL is indicated in the management of mild to moderate essential hypertension. ADALAT XL should normally be used in those patients in whom treatment with diuretics or beta blocker has been ineffective, or has been associated with unacceptable adverse effects.	<b>INDICATIONS</b> Adalat OROS is indicated for: 1. the treatment of mild to moderate hypertension 2. the prophylaxis of chronic stable angina pectoris
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> Angina Therapy with ADALAT XL should normally be initiated with 30 mg once daily. Experience with doses greater than 90 mg daily in patients with angina is limited, therefore, doses greater than 90 mg daily are not recommended.  Hypertension Therapy should normally be initiated with 20 or 30 mg once daily. The usual maintenance dose is 30 to 60 mg once daily. Doses greater than 90 mg daily are not recommended.	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> Hypertension - In general Adalat OROS therapy should be initiated with 30 mg once daily. A starting dose of 20 mg may be considered when medically indicated. Monitoring of trough blood pressure should be done initially to ensure blood pressure control lasts over the dosing interval. Depending on the severity of the disease and the patient a starting dose of 20 mg may be decreased to 10 mg or increased in stages to 120 mg daily. In general, titration should proceed over a 7 to 14 day period so that the physician can fully assess the response to each dose level and monitor the blood pressure before proceeding to higher doses. Since steady state levels are achieved on the second day of dosing, titration may proceed more rapidly if symptoms so warrant, provided the patient is assessed frequently. Titration to doses above 120 mg per day is not recommended. Chronic Stable Angina - Adalat OROS should be initiated with 30 mg once daily. If necessary, the dosage can be increased in stages to a maximum of 90 mg once daily. Experience with doses greater than 90 mg per day in patients with angina is limited. The initiation of Adalat OROS therapy in South Asians who have not previously taken nifedipine should start at low doses (see PHARMACOKINETICS).

カナダ	オーストラリア
販売名 ADALAT XL 2010年11月改訂	販売名 ADALAT OROS 2010年4月改訂
<b>CONTRAINDICATIONS</b> ADALAT XL (nifedipine) is contraindicated in pregnancy, during lactation, and in women of childbearing potential. Fetal malformations and adverse effects on pregnancy have been reported in animals.  An increase in the number of fetal mortalities and resorptions occurred after the administration of 30 and 100 mg/kg nifedipine to pregnant mice, rats, and rabbits. Fetal malformations occurred after the administration of 30 and 100 mg/kg nifedipine to pregnant mice and 100 mg/kg to pregnant rats.	<b>CONTRAINDICATIONS</b> Adalat OROS is contraindicated in: • female patients throughout pregnancy
<b>TOXICOLOGY</b> <b>Reproduction Studies</b> Pregnant mice, rats, rabbits were treated orally with 10, 30, and 100 mg/kg nifedipine from Day 6 to Day 15 of gestation.  In the mouse, at doses of 30 and 100 mg/kg, there was an increase in the number of fetal resorptions. Fetal malformations in the form of cleft palate and rib deformities occurred at all dose levels in a dose related fashion (cleft palate occurred in 5/218 controls, 13/190 at 10 mg/kg, 22/112 at 30 mg/kg and 3/3 at 100 mg/kg).  In the rat, the dose of 30 mg/kg was not toxic to pregnant dams, but caused reduced fetal weight and increased fetal loss. The dose of 100 mg/kg produced malformations in the fetuses from 20 percent of the mother animals. In a total of 11 fetuses, 10 showed malformation of the front or hind paws (ectrodactyly, oligodactyly and adactyly) and one developed a severe malformation of the snout.  In the rabbit, there was dose-dependent anorexia and weight loss in mothers during the dosing period. At 30 and 100 mg/kg reduced litter size and weight and increased fetal loss were evident.  Studies on pregnant rhesus monkeys with oral doses of 2 (1 animal) or 6 mg/kg/day (4 animals) revealed no teratogenic effects. The placentas were poorly developed in these animals.	<b>PRECAUTIONS</b> <b>Use in Pregnancy</b> Category C: Nifedipine is contraindicated throughout pregnancy. Medicines in this class carry the potential to produce fetal hypoxia, caesarean deliveries, prematurity and intrauterine growth retardation, which may be associated with maternal hypotension. Nifedipine was shown to produce teratogenic findings in rats, mice and rabbits, including digital anomalies, malformation of the extremities, cleft palates, cleft sternum and malformation of the ribs. Digital anomalies are possibly a result of compromised uterine blood flow. Nifedipine administration has been associated with a variety of embryotoxic, placental and fetotoxic effects, including stunted fetuses (rats, mice, rabbits), small placentas and underdeveloped chorionic villi (monkeys), embryonic and fetal deaths (rats, mice, rabbits) and prolonged pregnancy/decreased neonatal survival (rats; not evaluated in other species). All of the doses associated with the teratogenic, embryotoxic or fetotoxic effects in animals were maternally toxic and several times the recommended maximum dose for humans. There are no adequate and well controlled studies in pregnant women.

販売名 ADALAT XL 2010年11月改訂	カナダ	販売名 ADALAT OROS 2010年4月改訂	オーストラリア
Pre- and post-natal studies on rats with daily doses of 3, 10, 30 and 100 mg/kg showed that nifedipine caused significant prolongation of the gestation period at dosages of 10 mg/kg upwards and a decrease in litter size. The post-natal development of the newborn animals was impaired when doses of 30 mg/kg or more had been administered. All offspring in the 100 mg/kg group died.			

N o	文献タイトル及び出典	対象 成分名	文献の概要
非臨床試験			
1	Scott WJ Jr et al. Cardiovascular alterations in rat fetuses exposed to calcium channel blockers. <i>Reprod Toxicol</i> , 1997, 11, 207-214	ニフェジ ピン、ジル チアゼム 及びベラ パミル	Ca拮抗薬は心血管奇形を引き起こすという仮説を検証するために、ニフェジピン15mg/kg/日、ジルチアゼム、ベラパミル、新規化合物 (Ro 40-5967) につき調査を行った。妊娠ラットの心臓形成期に、上記のCa拮抗薬のいずれかを投与し、妊娠20日に児の心血管奇形を評価した。各Ca拮抗薬投与後の心血管奇形の発生は少なかったが、ベラパミルとニフェジピンは有意に発生した。4種類のCa拮抗薬は全て大動脈弓分岐変異と関連していた (変異を有意に増加させた薬剤は Ro 40-5967 とベラパミルのみ)。
2	Sharma S et al. Delay of experimentally induced preterm labour in rats with calcium channel blockers and salbutamol. <i>Indian J Exp Biol</i> , 1994, 32, 109-112	ニフェジ ピン、ベラ パミル、ジ ルチアゼ ム及びサ ルブタモ ール	妊娠16日のラットを用いて、子宮筋の自発収縮活性に対するCa拮抗薬及びサルブタモールの影響を比較検討した。妊娠16日のラットより摘出した子宮を用いて行った実験より、子宮筋の自発収縮は、ニフェジピン、ベラパミル及びジルチアゼムにより漸進的に抑制され、その抑制は持続した。一方、サルブタモールでは自発収縮は即時的に抑制され、その抑制は短時間だった。in vivo 試験において、分娩誘発48時間後の子宮内胎児残存率は対照群、サルブタモール、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン投与群でそれぞれ61%、78%、90%及び91%であった。
3	Richichi J et al. The effects of nifedipine on pregnancy outcome and morphology of the placenta, uterus, and cervix during late pregnancy in the rat. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 1992, 167, 797-803	ニフェジ ピン	妊娠後期のラットを用いて、妊娠結果及び胎盤、子宮、子宮頸部の形態学的状態にニフェジピンが及ぼす影響について調査した。早期陣痛を抑制することが報告されているニフェジピンのヒト最大投与量の3倍又は30倍を、妊娠14~21日までの期間、ラットに投与し、評価を妊娠21日に行った。ニフェジピン低用量投与群及び高用量投与群の両群において、子宮及び胎盤の血管弛緩、血管新生促進、栄養膜肥厚が認められた。胎盤の重量は、ニフェジピン高用量群において、ニフェジピンの投与を受けていない対照群と比較し有意に増加した。しかし、両群共、胎児の生存や奇形発生に影響を及ぼさなかった。児の重量は、高用量投与群において有意に低値であった。ニフェジピンは子宮収縮抑制

			作用に加えて、子宮と胎盤の血管拡張を引き起こす。ニフェジピンの通常投与量の範囲内の使用では、胎児に影響は認められない。
4	Danielsson BRG et al. Identical phalangeal defects induced by phenytoin and nifedipine suggest fetal hypoxia and vascular disruption behind phenytoin teratogenicity. <i>Teratology</i> , 1992, 45, 247-258	ニフェジピン及びフェニトイン	最近のウサギの研究によると、ニフェジピンを含む血管拡張剤は指骨の欠損を引き起こすと言われている。これらの欠損は、浮腫、出血そして指の軟骨の壊死から始まる。根本的なメカニズムで最も一般的なのは、胎児の低酸素によるもの、2番目は母親の低酸素状態と子宮内の血流不足である。妊娠6~18日のウサギを用いて、フェニトイン 100mg/kg とニフェジピン 8.3mg/kg の連続経口投与による指の欠損を比較検討した。また、妊娠16日にフェニトイン 300mg/kg とニフェジピン 33.2mg/kg の単回投与における影響についても調査した。フェニトインによる指の欠損はニフェジピンによるものと同様であった。欠損には、指骨の減少、欠如、異常形態が含まれた。後肢の4番目の指がまず影響を受け、用量増加に伴い他の指、前肢も影響を受ける。これら異常の過敏期と組織学的欠損の発現は、両剤で同様の結果であった。
5	Tracy TS et al. Ability of nifedipine to prolong parturition in rats. <i>J Reprod Fertil</i> , 1992, 95, 139-144	ニフェジピン及びリトドリン	ニフェジピンの分娩抑制効果を明らかにするために、妊娠ラットが第一子を出産した後に、ニフェジピン 0.25, 0.5, 1, 2µg/kg/min またはリトドリンを投与し、分娩時間を測定した。ニフェジピン及びリトドリンを投与した群は対照群と比較して、分娩時間が延長し、それぞれの群で完全な子宮収縮抑制例が認められた。また、ニフェジピンの子宮収縮抑制作用は用量依存的に増加した。ニフェジピン及びリトドリン投与群の比較において、児の生存率に有意な差は認められなかった。2µg/kg/min ニフェジピン投与群はリトドリン投与群と比較して、児の出産を有意に遅らせた。
6	駒井義生ら S-1230 の生殖試験 (第2報) - 経口投与時のラットにおける器官形成期投与試験 - <i>薬理と治療</i> , 1991, 19, 95-121	Pinacidil、ニフェジピン及びヒドラルジン	妊娠ラットの胎児器官形成期に、Pinacidil (S-1230) 2, 10 及び 50mg/kg/日 を連続経口投与し、母動物、胎児ならびに出生児に及ぼす影響を、類似作用薬であるニフェジピン 50mg/kg/日 及びヒドラルジンと比較検討した。その結果、各投与群において、母動物に耳介、四肢及び尾の紅潮が認められた。S-1230 の 50mg/kg/日、ニフェジピン投与群において、帝王切開時、胎児死亡の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の増加抑制が認め

			られた。胎盤重量について、ニフェジピン投与群で軽度の減少が見られた。また、分娩時には胚致死作用を反映した分娩率の低下及び出産児数の減少が認められた。
7	Furuhashi N et al. Effects of nifedipine on normotensive rat placental blood flow, placental weight and fetal weight. <i>Gynecol Obstet Invest</i> , 1991, 32, 1-3	ニフェジピン	正常血圧の Wister Kyoto ラットを用いて、妊娠15~19日にニフェジピン 5, 10, 25mg/kg/日 を投与し、妊娠20日の妊娠胎盤血流量、胎児重量及び胎盤重量に対する影響を検討した。ラットの胎盤血流量は電気分解によって発生した水素ガスのクリアランスにより評価した。非投与の妊娠ラットと比較して、ニフェジピンを投与したラットでは胎盤血流量、胎児重量及び胎盤重量が有意に減少した。
8	Danielsson BRG et al. Digital defects induced by vasodilating agents: relationship to reduction in uteroplacental blood flow. <i>Teratology</i> , 1989, 40, 351-358	ニフェジピン、ニトレンジピン、ヒドラルジン、フェロジピン及びフェロジピン	妊娠16日のウサギを用いて、ニフェジピン 40~100µmol/kg、ニトレンジピン、ヒドラルジン、フェロジピン及び薬理活性をもたないフェロジピン代謝物を経口投与し、29日に胎児に対する影響を調査した。ニフェジピン、ニトレンジピン、ヒドラルジン、フェロジピン投与群では、指の異常が認められた。異常は特に後足の第4指の指骨の減少、消失、構造異常であった。形態学的には軟骨の分化不全とそれに伴う指骨中央部及び関節部の骨形成不全が認められた。一方、対照群、フェロジピン代謝物投与群では指の異常は認められなかった。よって、指骨の異常は血管拡張薬の薬理学的作用によるものであることが示唆され、指骨の異常と子宮胎盤の血流減少との関連性が考えられた。
9	Momma K et al. Fetal cardiovascular effects of nifedipine in rats. <i>Pediatr Res</i> , 1989, 26, 442-447.	ニフェジピン	ニフェジピンの胎児心血管系に対する影響を明らかにするために、出産間近(妊娠21日)のラットにニフェジピン 0.01, 0.1, 1, 10mg/kg を投与し、急速全身凍結法により胎児の心血管の形態を解析した。胎児ラットにおけるニフェジピンの心臓抑制効果は治療濃度において緩和で、その効果は用量依存的に増加した。
10	Yoshida T et al. Hyperphalangeal bones induced in rat pups by maternal treatment with nifedipine. <i>Toxicol Lett</i> , 1988, 40, 127-132	ニフェジピン	妊娠中にニフェジピンを投与された母動物(ラット)から出生した児において、指節骨の過形成が認められた。奇形は第3, 4手指及び足指の中央と末端の間の領域のみに発生した。奇形を生じる危険性が高い時期は、手指では妊娠13, 14日、足指では妊娠14, 15日であった。奇形の発生は用量依存的であり、単回投与量 150mg/kg で90%以上に手指及び足指両方において、第

			4 指の方が第 3 指と比較して発生しやすかった。奇形の発生において、左右差、性差は認められなかった。
11	Hahn DW et al. Evaluation of drugs for arrest of premature labor in a new animal model. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 1984, 148, 775-778	ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、エタノール、リトドリン、Albuterol、インドメタシン、ナプロキセン、Metiamide 及びジメンヒドリン	早産治療に使用される医薬品を解析するための新しい実験動物モデルに関する報告。このラットを用いたモデルでは第一子を自然分娩後に被験薬を投与し、第二子分娩までの時間を測定している。対照群と比較して、エタノール、リトドリン、Albuterol 投与群で第二子分娩までの時間が有意に延長した。ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼムといった Ca 拮抗薬でも延長が認められたが、インドメタシンやナプロキセンといった非ステロイド性抗炎症薬、Metiamide やジメンヒドリンナートといった抗ヒスタミン薬では延長が認められなかった。
12	福西克弘ら Nifedipine のラット胎仔におよぼす影響について <i>診療と新薬</i> , 1980, 17, 2245-2256  報告書引用文献 3	ニフェジピン	妊娠ラット (各群 10 匹前後) を用いて、妊娠 7 日～17 日まで 11 日間連続経口投与 (0, 12.5, 25, 50 及び 100 mg/kg/日) し、またラット器官形成期を 3 分割 (妊娠 7～10 日、10～13 日、13～16 日) し、100 mg/kg/日を投与した場合の胎児の発生に及ぼす影響を検討した。結果、母動物は、連続投与の場合、100mg/kg/日投与群で半数以上死亡し、50mg/kg/日以上投与群では体重抑制が認められた。分割投与では母動物の死亡は見られなかったが、体重抑制が見られた。胎児への影響として、胎児致死作用は 50 mg/kg/日以上投与群で認められ、その感受期は妊娠 7～10 日であることが示唆された。外表異常は、連続 100 mg/kg/日投与群で有意に多く、短肢、欠指及び短尾であった。胎児発育抑制は 50 mg/kg/日以上投与群で認められ、25 mg/kg/日以下の投与群では胎児への影響は認められなかった。
ヒト 疫学研究等			
13	Folic MM et al. Effects of Methyldopa and Nifedipine on Uteroplacental and Fetal Hemodynamics in Gestational Hypertension. <i>Hypertens Pregnancy</i> . iFirst,	ニフェジピン及びメチルドパ	第 3 半期の軽症妊娠高血圧の妊婦を対象に、メチルドパとニフェジピン投与時の母体と胎児の血流力学を調査した前向きコホート研究。メチルドパ投与群 28 例 (投与量範囲 750～2000 mg/24h)、ニフェジピン投与

	1-9, 2011 報告書引用文献 16		群 28 例 (徐放錠 20～60 mg/24h)、対照群である健康妊婦 28 例で比較検討した。結果、子宮の動脈速度波形係数は、対照群と比較して、ニフェジピン投与群のみ有意に改善した。また両薬剤共に臍帯動脈、胎児中大脳動脈への影響は認められなかった。また両薬剤は母体血圧、脈拍を正常化させた。
14	Khan K et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> , 2010, 23, 1030-1038	Ca 拮抗薬	Ca 拮抗薬は妊娠中の使用について承認を得ておらず、妊娠中の高血圧や早産の治療におけるしっかりとした調査なく使用されている。本試験の目的はシステムティックレビューの手法を用いて、妊娠中の Ca 拮抗薬使用の安全性について評価することである。1983～2005 年の期間でデータベースの検索を行った結果、関連論文は 269 報、5607 例であり、うちニフェジピンの報告は 173 報、3685 例であった。他に、ベラパミル、ニカルジピン、isradipine、ジルチアゼム、ニトレンジピン、アムロジピン、フェロジピン、ニソルジピン、nimodipine の報告が含まれた。報告の中で母体の死亡は認められなかったが、児の死亡は 85 例認められ、うち 51 例がニフェジピン暴露例であった。ただし、多くの例で多剤併用であった。ニフェジピン投与群は、ニカルジピン投与群またはその他の Ca 拮抗薬投与群と比較して、副作用発現について差は認められなかった。副作用の発現についてニフェジピン総投与量 60mg 以上の群は、60mg 未満の群と比較して、オッズ比は 3.78 (95%信頼区間: 1.27-11.2) であり、頻脈や低血圧と関連していた。
15	Duley L et al. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , 2009, Issue1, CD001449  報告書引用文献 14	Ca 拮抗薬	妊娠中の高血圧患者において、多種の降圧薬の効果を比較検討するため、無作為化比較試験を用いて、メタ解析を行った。24 報が条件に一致し、そのうち、Ca 拮抗薬とヒドララジンの比較試験が 6 報含まれていた。血圧制御困難例は Ca 拮抗薬投与群の方が有意に少なく、ヒドララジンとニフェジピンのみとの比較だけにおいてもヒドララジン投与群より有意に少なかった。母体の副作用や胎児心拍数減少、胎児及び新生児の死亡において有意差は認められなかった。
16	Lennessal R et al. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart	Ca 拮抗薬	スウェーデンの出生登録データベース (Swedish medical birth register) において、妊娠初期 (主に妊娠第 1 三半期) における降圧薬の使用と出生児の先天性奇

	defects in the infants. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 2009, 65, 615-625 報告書引用文献 7		形との関連性について、妊娠初期に降圧薬を使用していた妊婦 1418 例を対象に後ろ向きコホート研究を行った。その結果、降圧薬 (ACE 阻害薬、β ブロッカー、Ca 拮抗薬 (うちニフェジピンは 53 例)) の使用により、有意に心血管奇形のリスクの増加が認められた (オッズ比: 2.59 95%信頼区間: 1.92-3.51)。また、Ca 拮抗薬単独使用による心血管奇形発現例数は 3 例であった。
17	Weber-Schoendorf C et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: A prospective, multicenter, observational study. <i>Reprod Toxicol</i> , 2008, 26, 24-30 報告書引用文献 6	Ca 拮抗薬	ヨーロッパの催奇形性物質情報サービス (European Network of Teratology Information Service, ENTIS) による前向き多施設観察研究。Ca 拮抗薬を第 1 三半期に使用した妊婦 299 例の転帰を前向きに調査した。うちニフェジピンを使用した例は 76 例含まれていた。他にアムロジピン (n=38)、ジルチアゼム (n=41)、フェロジピン (n=21)、lurunarilin (n=21)、isradipine (n=7)、lacidipine (n=1)、ニカルジピン (n=18)、nilvadipine (n=1)、nimodipine (n=6)、nitrendipine (n=14)、ベラパミル (n=62)。複数曝露あり。奇形発生率において、Ca 拮抗薬投与群 (3.5%) と催奇形性のある物質に曝露していない対照群 (1.9%) との間に、有意な差は認められなかった。Ca 拮抗薬投与群は対照群 (806 例) と比較して、流産、早産は有意に高く、妊娠期間、児の体重は小さかった。それぞれの薬剤に曝露した人数が少ないため、有益な情報ではない。また、追跡情報の情報源と信頼度の検討が不十分である。
18	Magee LA et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. <i>BMI</i> , 2003, 327, 955-960 報告書引用文献 13	ニフェジピン、ヒドラルラジン、ラベタロール、ketanserin、ウラピジル、エボプロステノール及び isradipine	妊娠中の中等度から重症高血圧治療における、ヒドラルラジンと短時間作用型降圧薬の無作為化比較試験 (1966 年~2002 年 9 月に公表) を用いてメタ解析を行った。解析の結果、21 報が条件に一致し、主にニフェジピン、ヒドラルラジン、ラベタロール、ketanserin、ウラピジル、エボプロステノール及び isradipine の比較試験であり、このうち、ヒドラルラジンとニフェジピンの比較試験が 8 報含まれていた。ヒドラルラジン投与群はニフェジピン及び isradipine 投与群と比較して、母体の持続的な重症高血圧、母体の低血圧の発現に有意差は認められなかった。しかし、胎児心拍数への悪影響についてはヒドラルラジン投与群で有意に発現が多かった。

			た。死産については両群で差は認められなかった。十分なエビデンスではないが、ヒドラルラジンは妊娠中の重症高血圧に第一選択薬として支持されないと考えられる。
19	Aali BS et al. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> , 2002, 81, 25-30 報告書引用文献 12	ニフェジピン及びヒドラルラジン	妊娠 20 週以降の重症妊娠高血圧症候群患者を対象としたニフェジピンとヒドラルラジンの無作為化比較試験。ニフェジピン投与群 (8 mg を舌下投与: 65 例) とヒドラルラジン投与群 (5~10 mg を静脈内投与: 61 例) で有効性及び安全性を比較検討した。結果、ニフェジピン投与群の方が良好な血圧コントロールを維持するのに必要な薬剤投与回数は少なく、次の血圧再上昇までの時間は長かった。目標血圧に達する時間は両群で差はなかった。副作用の発現は重症のものではなく、母体に頻脈、頭痛が発現したが、両群で差は認められなかった。新生児においてもアプガースコアの値に差は認められなかった。
20	Brown MA et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 2002, 187, 1046-1050 報告書引用文献 35	短時間作用型ニフェジピン及び長時間作用型ニフェジピン	長時間作用型ニフェジピン錠と短時間作用型のニフェジピンカプセルを用いて、重症妊娠高血圧に対する有効性及び安全性の同等性を比較検討した。妊娠 20 週以降の妊婦に血圧が 170/110mmHg 以上であれば 10mg ニフェジピン錠、10mg ニフェジピンカプセルをランダムにそれぞれ 55、74 例に投与した。結果、投与 45、90 分後において、カプセル投与群は錠剤投与群と比較して有意な母体の血圧降下、心拍数上昇が認められた。また、カプセル投与群において、副作用である母体の低血圧の発現例が有意に多かった。胎児への影響については、胎児ジストレスの発現は両群で 3~4% であり、有意差は認められなかった。
21	Bortolus R et al. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 2000, 107, 792-794 報告書引用文献 8	ニフェジピン	軽度~中等度高血圧のためニフェジピンを妊娠 12 週から 34 週に投与された妊婦から出生した児の奇形率などを、生後 18 か月にわたり聞き取り調査した。結果、生後 18 か月の時点で、ニフェジピンを投与された母体から出生した児 94 例の死亡数、奇形を有する児の人数、病気を有する児の人数、身体的成長、言語機能等は、治療を受けていない母体から出生した児 96 例と比較して差は認められなかった。
22	Rubin PC ed. Handbook of Hypertension. Vol.21: Hypertension in	降圧薬	高血圧の妊婦を対象とした、母体の薬物治療の有効性及び周産期のリスクを評価している無作為化比較試験

<p>Pregnancy. A review of clinical trials in pregnancy hypertension. Elsevier Science Ltd, 2000, 221-256</p> <p>報告書引用文献 11</p>		<p>を用いてメタ解析を行った (1966年12月~1997年に公表された試験及びハンドサーチ等を含む)。解析の結果、第3三半期における、中等度から重症の高血圧妊婦での降圧薬の静脈内、舌下または経口投与の無作為化比較試験が12報(570例)収集された。各試験において、治療薬群は、ニフェジピン(経口または舌下)、ラベタロール、メチルドパ、ウラビジル及びketanserin群、対照群はヒドララジン及び diazoxide 群であった。うちニフェジピンの比較試験は4報含まれていた。12報全ての検討において、治療薬群は対照群と比較して、母体の治療結果が良好である傾向が認められたが、周産期のアウトカムである新生児徐脈においては発現が高かった。しかし、新生児徐脈に関しては、ラベタロールの試験のみでの解析であった。また、ニフェジピン投与群と対照群の比較のみで母体の治療効果や周産期アウトカムを解析したところ、ニフェジピン投与群は対照群(ヒドララジンのみ)と比較して、母体において追加治療を必要とする例が有意に少なかった。両群で母体の低血圧の発現に差は認められなかった。</p>
<p>23 Hall DR et al. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial. Br J Obstet Gynaecol, 2000, 107, 759-765</p>	<p>ニフェジピン及びブラゾシン</p>	<p>メチルドパ 2g で血圧コントロールが得られない妊娠高血圧腎症あるいは妊娠中の高血圧患者を対象に、ニフェジピン 74 例とブラゾシン 71 例投与群に無作為に振り分け、児の大奇形と周産期の生存状況を調査した。一度最高量まで達したら、もう一方の薬を追加する交差試験であり、患者は合併症なく妊娠 34 週に達したら選択的に出産が行われた。結果、第2剤を投与するまでの日数について有意差は認められなかったが、ニフェジピン投与群では第3剤を使用するまでの日数が長かった。血圧降下度に差は無く、ニフェジピン群でより腎機能は良好であったが、血小板減少が認められた。ブラゾシン群では肺水腫と、妊娠第2、3三半期で子宮内死亡が認められた。</p>
<p>24 Gruppo di Studio Iperntension in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol, 1998, 105, 718-722</p>	<p>ニフェジピン</p>	<p>妊娠 12~34 週の軽症から中等度の妊娠中の高血圧患者を対象に、ルーチンの管理と Ca 拮抗薬であるニフェジピンの有効性を比較するため無作為化試験を行った。無作為に徐放性ニフェジピンを分娩まで 10mg を 1 日 2 回投与する群 145 例と非投与群 138 例に振り分けた。非投与群は拡張期血圧が 110mmHg を超えたとき</p>

		<p>ニフェジピンが投与された。結果、ニフェジピン投与群の45%、非投与群の37%は予定日までに出産し、有意差は認められなかった。帝王切開、平均出生体重より10%低い体重、新生児集中治療室に入室する頻度も有意差は認められず、妊娠の転帰に影響を及ぼさなかった。</p>
<p>25 Magee LA et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol, 1996, 174, 823-828</p> <p>報告書引用文献 5</p>	<p>Ca 拮抗薬</p>	<p>カナダ、米国等の催奇形性物質情報サービス (Organization of Teratogen Information Services, OTIS) による前向きコホート調査 (1985~1994年登録)。Ca 拮抗薬を第1三半期に使用した妊婦を登録し、催奇形性を調査した。結果、78例の妊婦が登録され、うちニフェジピンを使用した例は34例であった。大部分はニフェジピン(44%)とベラパミル(41%)使用。73%は第1三半期のみ曝露。19%は妊娠期間中投与。周産期死亡を含む66例の児のうち2例(3.0%)に大奇形発生(四肢欠損)を認め、うち1例では他の奇形を合併していた。2例とも他の薬剤を併用していた。奇形発生率については対照群0%(0/72例)と有意差は認められなかった。また、Ca 拮抗薬服用群の早産率の増加も示されたが(28% vs 9%, p=0.003)、これは母体の疾患と併用薬による可能性も考えられた。早産の増加により出生体重の減少が起こったが有意ではなかった(平均 -334 g vs nonteratogenic controls, p=0.08)。</p>
<p>26 Scardo JA et al. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol, 1996, 175, 336-340</p>	<p>ニフェジピン</p>	<p>妊娠 24 週以降の重症妊娠高血圧腎症患者を対象(発作予防のため硫酸マグネシウムを使用している)に、ニフェジピнкаプセルを経口投与し、血流力学的な効果を検討した研究。Cardiac Index、血管抵抗、平均動脈血圧、心拍数、Stroke Index を測定したところ、血管抵抗、平均動脈血圧を低下させ、心拍数を上昇させるという結果が得られ、ニフェジピンは妊娠高血圧腎症の緊急治療に有効であると考えられた。</p>
<p>27 Sibai BM et al. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstet Gynecol, 1992, 167, 879-884</p>	<p>ニフェジピン</p>	<p>妊娠 26~36 週の軽症の妊娠高血圧腎症患者を対象に、ニフェジピンの有効性を検討するため、ニフェジピン投与かつベッド上安静群とベッド上安静のみ群において、無作為化比較試験を行った。各群 100 例とし、比較した結果、ニフェジピン投与群において有意に血圧降下が認められた。ベッド上安静群では、重症な高血圧が頻繁であった。両群で母親の入院期間は同等であ</p>

			った。出生体重、妊娠週に比して小さい児、早産児の発現、ICUでの管理、血ガスの管理の例数に差は認められなかった。
28	Fenakel K et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. <i>Obstet Gynecol</i> , 1991, 77, 331-337  報告書引用文献 10	ニフェジピン及びヒドララジン	妊娠 26~36 週の重症妊娠高血圧腎症患者を対象とした、ニフェジピンとヒドララジンの無作為化比較試験。ニフェジピン投与群 (10mg カプセルを舌下、20 分後にも血圧 $\geq$ 160/110であればさらに20~40分後に再投与。その後 10mg/6hr 経口投与: 24 例) ではヒドララジン投与群 (6.25~12.5mg 静脈内投与、24 時間後血圧 $<$ 160/100 なら、80~120mg/日経口投与: 25 例) と比較して、良好に血圧コントロールされた患者が多かった。また、妊娠延長期間もニフェジピン投与群では 15.5 日であり、ヒドララジン投与群の 9.5 日より長い傾向が認められた。新生児の NICU での管理期間もニフェジピン投与群が有意に短く、胎児機能不全は、ニフェジピン投与群で 1 例、ヒドララジン投与群では 11 例の発症を認め、有意にニフェジピン投与群で少なかった。ニフェジピンは効果的で利便性がよく、安価な子痙前症の治療薬と考えられた。
29	Lindow SW et al. The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1988, 95, 1276-1281  報告書引用文献 15	ニフェジピン	第 3 三半期の高血圧の妊婦を対象に、ニフェジピン舌下投与群 9 例とプラセボ投与群 9 例の子宮胎盤血流量への影響を比較検討した。測定は投与前と投与後 30、60 分の 3 回行われた。結果、投与後においてニフェジピン投与群では血圧が下がったにもかかわらず、プラセボ群と子宮胎盤血流量を比較したところ、血流量に差は認められなかった。
30	G.Constantine et al. Nifedipine as a second line antihypertensive drug in pregnancy. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1987, 94, 1136-1142	ニフェジピン	妊娠中に徐放性ニフェジピンを投与されていた重症の高血圧患者 23 例を調査した。うち 22 例は他の降圧薬も使用し、18 例はアテノロールを投与されていた。20 例で良好に血圧をコントロールできていた。出生児の 71%は帝王切開で出生した。分娩監視装置の異常や早産、小さい児の発現は高かった。この結果について、原疾患によるものか薬剤によるものかは不明であった。
ヒト 症例報告			
31	Van Veen AJ et al. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 2005,	ニフェジピン	妊娠 26 週 5 日の 23 歳の妊婦に、重篤な早産のため子宮収縮抑制としてニフェジピンを経口投与した。胎児は低血圧、徐脈を発現し死亡に至った。

	112, 509-510		
32	Hodges R et al. Maternal hypoxia associated with nifedipine for threatened preterm labour. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 2004, 111, 380-381	ニフェジピン	妊娠 32 週の 31 歳の妊婦に、早産のためにニフェジピンを経口投与した。投与後、母体が低酸素血症を発現した。母体は基礎疾患として、無症候性で安定していたが、心室中隔欠損症を持っていた。36 週 5 日で健康な女児を分娩した。
33	Kaanan S et al. Refractory hypotension during caesarean section following pre-operative administration of anti-hypertensive agents. <i>Int J Obstet Anesth</i> , 2003, 12, 135-137	ニフェジピン及びラベタロール	31 歳の妊婦が高血圧のため、ラベタロール 200mg を 1 日 3 回経口投与されていたが、分娩中も血圧高値であったため徐放性ニフェジピンを経口投与された。その後母体の血圧が急激に下がり、胎児に徐脈が発現した。胎盤早期剥離の診断がなされ、帝王切開が行われた。
34	Ben-Ami M et al. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1994, 101, 262-263  報告書引用文献 18	ニフェジピン及び硫酸マグネシウム	高血圧のため、妊娠 28 週の妊婦にニフェジピン及び硫酸マグネシウム水和物の注射剤を同時に投与したところ、発汗、潮紅、頭部及び四肢の拳上困難、奇異呼吸を発現、筋肉は完全に麻痺し、中止後改善した。
35	Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 1993, 100, 959-961	ニフェジピン	妊娠 33 週の重症高血圧妊婦に、ニフェジピンを舌下投与した。投与 20 分後、母体は低血圧を引き起こし、胎児は頻脈となったため帝王切開で出生した。
36	Snyder SW et al. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. <i>Am J Obstet Gynecol</i> , 1989, 161, 35-36  報告書引用文献 17	ニフェジピン及び硫酸マグネシウム	子宮収縮抑制のため、妊娠 32 週の妊婦にニフェジピンの投与後、硫酸マグネシウムを静脈内投与したところ、四肢の痙攣様の動作が出現し、嚥下困難、奇異呼吸を発現した。中止後に症状は改善した。
総説等			
37	F Cunningham et al. Williams Obstetrics 23 <sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill, 2009, 707-756	降圧薬	産科の書籍。妊娠中の高血圧の項において、軽症から中等度の高血圧には降圧薬 (ラベタロール、ニフェジピン、isradipine) のベネフィットを示した試験はない。重症の高血圧には、北アメリカ、ヨーロッパで最も一般的に使用されるのは、ヒドララジン、ラベタロール、ニフェジピンである。長年、非経口投与はヒドララジンとされていたが、非経口ラベタロールも同等の有効性として使用されている。経口投与のニフェジピンは第一選択薬として、支持を得てきた。

38	Briggs GG et al. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1302-1305	ニフェジピン	<p>妊娠中あるいは授乳期に薬剤を使用した場合の母児への影響について記載している書籍。</p> <p>Risk Factor: カテゴリーC (動物を用いた生殖試験では、催奇形性、胎児毒性など有害事象が明らかにされており、ヒト妊婦の比較対照試験は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物共に試験が入手できないもの。潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与する薬物。)</p>
	報告書引用文献 4		<p>FETAL RISK RECOMMENDATION : Human Data. Suggest Low Risk (本剤や類薬のヒトでのデータは限られるが、妊娠のいかなる時期でも重大なリスクは示さない。限られたヒト妊婦のデータは動物生殖データに勝る。)</p>
			<p>生殖毒性の試験は、マウス、ラット、ウサギで行われている。ラットとウサギにおいて、フェニトインで報告されている指の奇形に類似している。その作用は子宮の血流が悪くなることにより引き起こされると考えられている。他の毒性としては、マウス、ラット、ウサギで、体重あたりのヒト最大投与量の3.5から42倍の投与量、または体表面積あたりのヒト最大投与量以上またはそれ以下の量において胚、胎児毒性が報告されている。これらの毒性には胎児の発育遅延 (マウス、ラット、ウサギ)、肋骨の異常 (マウス)、口蓋裂 (マウス)、胚・胎児死亡 (マウス、ラット、ウサギ)、妊娠期間の延長と新生児生存率の低下 (ラット、他の種では評価されていない) が含まれている。また、サルにおいて胎盤の縮小と絨毛膜絨毛発育不全が体表面積あたりのヒト最大投与量と同等の量またはそれ以下の量で認められている。</p> <p>ミシガン州の1985年～1992年に行われた229,101例の調査によると、37例の妊婦が第1三半期にニフェジピンを投与されていた。うち2例 (5.4%) が大奇形であった。1例は心奇形であった。口蓋裂、二分脊椎、多指症、四肢欠損などはみられなかった。</p>
			<p>SUMMARY : ヒト妊婦でのニフェジピンの経験は限られるが、妊婦において子宮収縮抑制や高血圧に使用さ</p>

			<p>れている。本剤は2つの試験によってヒトに大奇形を起さないと考えられている。しかし、重篤な副作用は、硫酸マグネシウムとの併用でおこりうる。さらにニフェジピン静脈内投与と妊娠アカゲザル胎児の低酸素血症、アシドーシスは関連がある。よって本試験及び他の動物試験から、本剤は標準的治療に感受性の鈍い重症の女性のために、または本毒性がさらに研究されたときのために差し控えておいてもいいかもしれない。</p>
39	Duley L et al. Management of pre-eclampsia. <i>BMJ</i> , 2006, 332, 463-468	降圧薬	<p>妊娠高血圧腎症の管理に関する総説。 妊娠高血圧腎症の二次予防として、軽症から中等度の高血圧には、メチルドパが度々使用される。代替薬として、ラベタロールやCa拮抗薬が含まれる。アテノロールは胎児の発育が妨げられるため避ける。</p>
40	Sibai B et al. Pre-eclampsia. <i>Lancet</i> , 2005, 365, 785-799	降圧薬	<p>妊娠高血圧腎症に関する診断、リスクファクター、病因とその予測、予防、管理における総説。 重症妊娠高血圧腎症における重症高血圧の緊急治療として、非経口のヒドララジンやラベタロール、経口のニフェジピンが最も一般的に用いられる。しかし、ヒドララジンの静脈内投与も重症患者では、第一選択として使用されている。Mageeらは21の試験のメタ解析を行っており、その中には8つのニフェジピンとヒドララジンの比較試験、5つのラベタロールとヒドララジンの比較試験が含まれる。ヒドララジンは有意に母親の副作用の発現と母親の悪化、児の周産期アウトカムがニフェジピンとラベタロール投与群より多く認められた。著者は十分なパワーのある試験を持って比較する必要があると述べている。</p>
41	Smith P et al. Nifedipine in pregnancy. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 2000, 107, 299-307	ニフェジピン	<p>妊娠中のニフェジピンの投与に関する総説。 妊娠中の重篤な高血圧と早産を治療するためにニフェジピンは有効であり、例としてニフェジピンと子宮収縮抑制剤との比較において、出産のため、病院に入院するまでの平均時間を60例の女性において検討した研究によれば、ニフェジピンで36.3日、リトドリンで25.1日、無処置で19.3日であった。しかし、これまでニフェジピンについて行われた研究は規模が小さいので、大規模なランダム化試験が必要である。</p>
42	Rubin PC ed. Handbook of Hypertension.	降圧薬	<p>妊娠中の高血圧管理に関する書籍。</p>

	Vol.21 : Hypertension in Pregnancy. Management of pre-eclampsia., Elsevier Science Ltd, 2000, 279-295		重症の妊娠高血圧腎症の降圧治療には、一般的にヒドアラジンの静脈内投与が用いられる。ニフェジピン(10~20mg)の経口投与もまた血圧コントロールに有効であり、徐放性製剤が好まれる。他の降圧薬として、ラベタロール、diazoxide が用いられる。
その他関連文献			
43	Guclu S et al. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> , 2006, 27, 403-408	ニフェジピン	早産と診断を受けた妊娠24~34週の女性28例に、ニフェジピン投与48時間における子宮収縮抑制の効果についてドップラー法を使って評価した。ニフェジピンの維持子宮収縮抑制は、投与24時間後の子宮動脈と中大脳動脈のドップラー・インデックスの有意な低下と関係しており、胎児の心臓拡張期の機能は影響を受けないことがわかった。
44	Al-Omari WR et al. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> , 2006, 128, 129-134	Atosiban 及びニフェジピン	63例の妊娠24~35週の早産を経験した女性を対象に、早産の予防または遅延における Atosiban とニフェジピンの有用性、有効性及び安全性を比較するために、無作為化比較試験を行った。結果、ニフェジピン投与群32例と Atosiban 投与群31例で子宮収縮抑制の有効性に有意差は認められなかった。早産の既往がある症例は、無い症例よりも Atosiban 投与に反応が良好であった。28週またはそれ未満の早産の妊婦には、有意にニフェジピンの方が反応した。28週以降では両群の反応性に差は認められなかった。ニフェジピン投与群は Atosiban 投与群と比較して有意に短時間で子宮の鎮静作用を認めた。母体の副作用はニフェジピン投与群の方が多かった。新生児の合併症は両群で類似していた。両薬剤とも、同等に早産に有効かつ有用であり、妊娠週や早産の既往により治療法の選択がなされるべきだ。
45	Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> , 2006, 126, 137-145	Ca拮抗薬	早産における Ca 拮抗薬の役割と安全性のレビュー。ニフェジピンと他の Ca 拮抗薬の使用は、早産治療において一般的である。いくつかの最近の小規模ランダム化試験では Ca 拮抗薬とβ遮断薬を比較したもの、またこれらのメタ解析が行われ、より優秀または同様の有効性とより優秀な副作用プロファイルを持っている。妊婦への Ca 拮抗薬の安全性はというと、厳しく評価されてきておらず、子宮収縮抑制剤としての使用の承認を得ていないままである。さらに、子宮収縮抑制

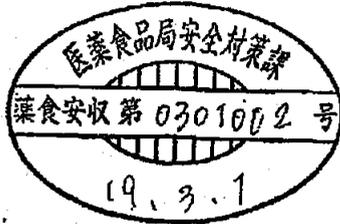
			剤として Ca 拮抗薬を投与した後、深刻な副作用が発現するという報告もいくつか存在する。最近の報告は臨床的にレビューされているが、子宮収縮抑制剤として賛成意見と反対意見が存在する。 本レビューの結果に基づいて、次の事項に注意することが推奨される。: 第一に、Ca 拮抗薬はβ刺激薬の静脈内投与と併用してはならない。第二に静脈内投与のニカルジピンまたは高用量の経口ニフェジピン投与は次のような患者では行ってはならない。心血管系事象が生じた母親または多胎妊娠の母親。最後に血圧をモニターし、即効錠の投与中は心電図をモニターすること、患者は錠剤をかむのを避けること。
46	Houtzager BA et al. Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 2006, 113, 324-331	ニフェジピン及びリトドリン	早産に対しニフェジピンとリトドリンを使用した母体から出生した児を対象に、長期的心理社会的影響、運動機能を検討した無作為化比較試験。妊婦95例にニフェジピン、90例にリトドリンを投与し、フォローできた102例の生まれた児の9~12歳の長期的な行動感情の結果やQOL、教育、運動機能、育児苦痛について調べた結果、両群で差は認められず、心理社会的結果はニフェジピン投与群でわずかに良好であった。
47	Ables AZ et al. Use of calcium channel antagonists for preterm labor. <i>Obstet Gynecol Clin North Am</i> , 2005, 32, 519-525	Ca拮抗薬	早産における Ca 拮抗薬の使用についての総説。早産の治療に硫酸マグネシウム、β刺激薬、プロスタグランジン阻害薬、そして Ca 拮抗薬が使用される。Ca 拮抗薬は欧州では第1選択薬に、米国では第2選択薬とされている。安全性についてニフェジピンは一般的に、早産女性への投与は容認されているが、母親の副作用として、低血圧、頭痛、ほてり、めまい、悪心、振戦等があり、胎児への影響については不明である。有効性に基づく、第1選択となる子宮収縮抑制剤はないが、コスト、利便さと副作用の低さを考慮すると、ニフェジピンはさらに使われるべきかもしれないし、もしかしたら硫酸マグネシウムの代替薬となるかもしれない。
48	Cararach V et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor: comparison of their efficacy and secondary effects. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> , 2006, 127, 204-208	ニフェジピン及びリトドリン	妊娠22~35週の早産の妊婦を対象に、早産予防目的でニフェジピンとリトドリンを投与し、有効性及び安全性について検討した無作為化比較試験。それぞれ39例が解析対象となった。結果、リトドリン投与群の方が即効性はあったが、両群で妊娠の延長期間に差はな

			かった。頻脈、高血糖などの母体の副作用はリトドリン投与群で多かった。新生児の合併症に差はなかったが、リトドリン投与群で2例の新生児死亡が認められた。
49	Van Geijn HP et al. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> , 2005, 112, Suppl 1, 79-83	ニフェジピン	ニフェジピンの子宮収縮抑制剤としての報告。ニフェジピンの子宮収縮抑制剤としての有効性を検討した試験が40以上報告されており、メタ解析も7つ含まれている。安全性ははまだ議論下であり、有効性は限られた試験データから支持されていない。
50	Sayin NC et al. Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. <i>J Perinat Med</i> , 2004, 32, 220-224	ニフェジピン	妊娠26~34週の早産の妊婦を対象に、ニフェジピンの経口投与による早産の管理について評価するため、無作為化比較試験を行った。結果、急速に子宮収縮抑制剤の静脈内投与のあと、維持療法としてニフェジピンを経口投与する群37例は非治療群36例と比較して、維持療法開始から出産までの期間、妊娠期間の延長が有意に認められた。その後の1あるいはそれ以上の静脈内投与療法を必要とする患者と周産期のアウトカムは、両群で同様の結果であった。しかし、維持療法は早産エピソードの再発または周産期のアウトカムを改善させることはなかった。
51	King JF et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> , 2010, Issue 3, CD002255	Ca拮抗薬及び他の子宮収縮抑制剤(主にβ刺激薬)	早産抑制に使用されるCa拮抗薬に関するメタアナリシス。早産は周産期における死亡と疾病の主な原因であり、先進国では約6~7%の出産に影響する。最もよく使用される子宮収縮抑制剤はβ刺激薬であり、出産を遅らせることはできるが、周産期の転帰を改善することはできず、母親に対して頻度が高くときには致死的な副作用を持つ。そこで、Ca拮抗薬が効果的な子宮収縮抑制剤として関心を集めている。そこで、妊娠20~36週の早産の(おそれのある)妊婦にCa拮抗薬を投与した無作為化臨床試験を検索し、母子の転帰を評価した。他の子宮収縮抑制剤(主にβ刺激薬)を対照にして、1029例の女性を含む12の臨床試験を用い、Ca拮抗薬のRelative Risk (RR)を計算した。その結果、投与後7日以内に出産するRRは0.76(95%信頼区間:0.60-0.97)であった。また、妊娠34週よりも前に出産するRRは0.83(0.69-0.99)であった。副作用もCa拮抗薬で有意に少なかった。さらに、新生児のRDS、壊死性腸炎、頭蓋内出血、黄疸のリスクが低いことが

			示された。
52	Papatsonis DNM et al. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. <i>Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol</i> , 2001, 97, 122-140	Ca拮抗薬	妊娠中の高血圧と早産に使用されるCa拮抗薬に関する総説。9つの研究をまとめたメタアナリシスによれば、早産においてニフェジピンを投与した際、β刺激薬と比較したときのオッズ比は、投与48時間以内の出産で0.68(95%信頼区間:0.47-0.98)、投与1週間以内の出産では0.69(0.47-0.99)となり、ニフェジピンが優れていた。また、呼吸急迫症候群のオッズ比は0.59(0.37-0.94)、NICU管理のオッズ比は0.53(0.35-0.81)であり、やはりニフェジピンが優れていた。
53	Tsatsaris V et al. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta analysis. <i>Obstet Gynaecol</i> , 2001, 97, 840-847	ニフェジピン及びβ刺激薬	ニフェジピン又はβ刺激薬による子宮収縮抑制に関するメタアナリシス。出産の延長についてニフェジピンをβ刺激薬と比較したときのオッズ比は、投与後48時間延長する場合で1.52(95%信頼区間:1.03-2.24)、34週まで延長する場合では1.87(1.11-3.15)であり、有意にニフェジピン投与で出産の延長が認められた。ニフェジピン投与群ではRDSの発現、NICUへの入院率が低かった。妊娠37週後の出産と新生児の死亡率に差は認められなかった。

## ニフェジピン 妊婦投与例 国内当局報告ラインリスト 2011/4/30 データロック

No.	報告年	投与薬剤名	性別	年齢	副作用名	転帰	使用理由	母体投与 開始妊娠週	母体投与 終了妊娠週	備考
1	1997	アダラート	女	24歳	横紋筋融解	回復	子宮収縮抑制	31週	34週	
2	2003	アダラート カプセル	男	1日	妊娠週に比して小さい児 頻呼吸 低血糖症 新生児高ビリルビン血症	回復 回復 回復 回復	母親の血圧上昇	31週	継続	約34週で出生 No.3と親子
3	2003	アダラート カプセル	女	33歳	胎盤障害 胎盤後血腫 胎盤早期剥離 高血圧 胸水 冠動脈攣縮 意識消失 感覚障害	不明 不明 不明 回復 不明 回復 不明 未回復	高血圧	31週	継続	約34週で出産 No.2と親子
4	2006	アダラート L錠	男	0日	胎児ジストレス症候群 早産児	軽快 不明	母親の高血圧	不明	不明	No.5と親子
5	2006	アダラート L錠	女	32歳	帝王切開 胎児ジストレス症候群	回復 軽快	妊娠高血圧症	不明	不明	No.4と親子 3日間服用
6	2010	アダラート CR錠	女	40歳	羊水減少 子宮内胎児死亡	未回復 不明	高血圧	妊娠前	32週	約35週で子宮内胎児死亡



参考資料 1-1

平成 19 年 2 月 27 日

厚生労働省  
医薬食品局長 殿

社団法人 日本産科婦人科学会  
理事長 武谷 雄一  
周産期委員会委員長 岡村 州彦

ニフェジピンの妊娠 20 週以降の妊産婦への投与についての要望

ニフェジピンは広く世界で妊娠高血圧症の妊産婦に投与され、その有効性、安全性に関する情報が蓄積されております。我が国では、添付文書上、妊産婦への投与は禁忌事項となっており、その根拠は、動物実験で催奇形性作用および胎児毒性が報告されていることにあります。しかしながら、この薬品は、米国においては妊娠高血圧症候群に対する第一選択薬の一つとして位置づけられており、催奇形性が問題とならない妊娠 20 週以降の高血圧症に対して母体および児の状態を十分にモニターしながら投与することによって報告されている有害事象に適切に対処すれば、本薬剤を使用することにより、妊産婦の高血圧症に対し現状より有効な治療を行うことができると考えられます。

製造元のバイエル薬品に検討を依頼いたしましたところ、世界各国の状況と症例調査の結果、添付文書記載内容の変更申請を行いたいとのことです。今回の申請につきましては、診療上の必要性に基づいた日本産科婦人科学会よりの依頼によるものでございますことをご配慮の上、ご審議いただきますように、お願い申し上げます。



Bayer HealthCare

2011年5月20日

厚生労働省医薬食品局安全対策課  
課長 俵木 登美子 様

バイエル薬品株式会社  
代表取締役社長  
セバスティアン・ハグホフ博士

アダラートカプセル、アダラートL錠、アダラートCR錠（一般名：ニフェジピン）の  
妊婦への使用に関する禁忌等の見直しについて

アダラート製剤の有効成分であるニフェジピンは、全身細動脈及び冠動脈の拡張作用を有しており、その薬理学的特長から高血圧症及び狭心症の治療薬として世界各国で市販されています。本邦ではアダラートカプセルを1976年から、持続性製剤であるアダラートL錠及び徐放化製剤であるアダラートCR錠をそれぞれ1985年及び1998年から販売しております。

本薬はラット、マウス及びウサギの生殖毒性試験において催奇形作用を示したことから、アダラートカプセルの承認時より妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への使用は禁忌となっております。毒性用量で認められた催奇形の作用機序は、本薬の血管拡張作用による血流障害が主因と考えられていますが、薬理作用だけでは説明できない所見もあり完全には明らかになっておりません。

一方、市販後において妊婦の血圧コントロールを試みた症例報告あるいは臨床試験成績が数多く報告されました。これらを受けて関連学会等でニフェジピンの妊娠高血圧治療における位置付けが検討され、国内外の高血圧治療ガイドライン、産婦人科学の標準的テキスト等ではニフェジピンは他に有効な治療方法がない場合において妊婦高血圧症に使用可能な降圧剤として推奨されています。

このような医療現場のニーズもあり、ドイツ本社は胎児毒性の専門家も交えてそれまでに収集していた妊婦投与例及び文献情報について再検討を行いました。その結果、後ろ向き調査の症例報告では妊娠第二期・第三期（14～40週）の母体、胎児及び新生児に見られる異常と本剤との因果関係は認められず、前向き調査の症例報告においても胎児への障害は確認されませんでした。これらの集積情報からは臨床用量での出生前リスクは確認されませんでした。情報は必ずしも十分とは言えないことから、妊娠20週（妊娠前半期）までは依然として禁忌とすべきと判断し、20週以降についてはリスク・ベネフィットを慎重に評価して他の治療方法が適切でない、あるいは有効でない場合に限定して使用することとしてCCDS（企業中核データシート）を2006年に改訂しました。

このCCDSの改訂に基づいて、本剤が承認されている世界各国の規制当局と協議し、これまでに確認できたところでは、欧州（ドイツ、イギリス、スペイン、ポルトガル、スウェーデン、デンマーク）、中南米（エルサルバドル、コロンビア、アルゼンチン、ブラジル）、アジア（台湾、マレーシア、タイ）及びニュージーランドにおいて本剤の妊婦への使用禁忌を一部解除する添付文書の改訂が行われております。米国では、元々、本剤の妊婦への使用はカテゴリC<sup>(注)</sup>に分類されており、使用禁忌とはなっておりません。

以上の状況を踏まえて、本邦においても20週以降で他の降圧療法で効果が認められない患者への適応に限定されるのであれば、妊婦への使用制限を緩和することは可能ではないかと考えております。アダラート製剤の添付文書の改訂をご検討賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

(注) カテゴリC：生殖毒性試験では有害事象が認められ、妊婦における比較試験は実施されておらず、治療上の有益性が潜在的危険性を上回ると判断される可能性がある場合

2011年6月1日

厚生労働省 医薬食品局  
安全対策課長 殿

MSD株式会社  
安全管理責任者  
原 満良

## 要望書

ニフェジピンの妊娠20週以降の妊産婦への投与について

### 要望事項:

弊社のニフェジピン製剤(セパミット<sup>®</sup>細粒1%、セパミット<sup>®</sup>-Rカプセル10/セパミット<sup>®</sup>-Rカプセル20、セパミット<sup>®</sup>-R細粒2%、以下当該製剤とする)について、妊娠 20 週以降の妊産婦を禁忌から除外することのご指示をいただきたい。

### 背景:

当該製剤の現行添付文書では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人が禁忌とされている。

一方、社団法人 日本産科婦人科学会から厚生労働省医薬食品局に提出された要望書(平成 19 年 2 月 27 日付)には、ニフェジピンの妊娠 20 週以降の妊産婦への投与禁忌を解除しても問題がないとの見解が示されている。

この状況に鑑み、弊社として検討した結果、以下の理由から、本剤の妊婦への投与禁忌を一部解除することで、患者のリスク・ベネフィットバランスを改善できるものと考え、本要望を行うこととした。

なお、妊婦への使用において、科学的エビデンスはないものの、国内での使用経験が少ないことから、ガイドラインや添付文書の「使用上の注意」において、使用患者の特定や使用方法を明確にし、本剤が適正に使用されるよう細心の注意が必要であると考えます。

### 要望理由:

1. 日本産科婦人科学会前理事長及び専門医より聞き取りを行い、妊娠 20 週以降の妊婦に本剤を投与するリスク・ベネフィットについて以下のコメントを得た。

- ・ 理論的に、妊娠 15 週以降は奇形が発生する時期ではないと考えられる
- ・ 臨床現場において、ニフェジピン使用に対するニーズがあり、妊婦への投与禁忌を一部解除することで、現状より有効な治療が行われると考える

2. 多くの国において、ニフェジピンが妊娠高血圧症の妊産婦に投与されている。

ニフェジピンの妊娠 20 週以降の妊婦への投与が承認されている国:

米国、ドイツ、イギリス、スペイン、ポルトガル、スウェーデン、デンマーク、エルサルバドル、コロンビア、アルゼンチン、ブラジル、台湾、マレーシア、タイ、ニュージーランド

以上

貯法：室温、遮光した  
 気密容器に保存  
 使用期限：外箱に表示  
 注意：取扱い上の注意  
 の項参照

製薬  
 処方せん医薬品

高血圧・狭心症治療剤(Ca拮抗剤)  
**アダラート®カプセル5mg**  
**アダラート®カプセル10mg**  
 (ニフェジピンカプセル)

参考資料 1-4

承認番号	5mg	2100AMX00022
承認年月	5mg	2005年12月
販売開始	5mg	1984年7月
販売開始	10mg	1976年10月
効能追加	5mg	1985年5月
効能追加	10mg	1985年5月



D6

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)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
- (3)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。〕
- (4)急性心筋梗塞の患者〔急激な血行動態の変化により、病態が悪化するおそれがある。〕

■組成・性状

販売名	アダラートカプセル5mg	アダラートカプセル10mg
成分・含量	1カプセル中、日局ニフェジピン5mg含有	1カプセル中、日局ニフェジピン10mg含有
添加物	澱粉、グリセリン、サクランボナトリウム水和物、ハッカ油、マクロゴール400、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、黄色5号	
色・剤形	カプセル：だいたい色の軟カプセル剤 内容物：黄色～帯赤黄色の粘性の液体	
外形		
長径(mm)	9.6	17.1
短径(mm)	6.55	6.80
重量(mg)	290.82	605.34

■効能・効果

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症
- 狭心症

■用法・用量

ニフェジピンとして、通常成人1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。

■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)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。〕
  - (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。〕
  - (3)血液透析療法中の循環血流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。〕

- (4)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。〕
- (5)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。〕
- (6)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。〕
- (7)不安定狭心症の患者〔急激な血行動態の変化により、症状が悪化するおそれがある。〕
- (8)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こと。
- (2)まれに過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、虚脱感等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。なお、速効性を期待した本剤の舌下投与(カプセルをかみ砕いた後、口中に含むか又はのみこませること)は、過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので、用いないこと。
- (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。

3.相互作用

本剤は主にチトクロームP-4503A4(CYP3A4)により代謝される。

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、ブラスン塩酸塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 アテノロール、アセプトロール塩酸塩、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。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。 ジゴキシン中毒症状(悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等)が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や頻脈等の症状が認められた場合、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	シメチジンが肝血流量を低下させ、本剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、本剤の吸収を増加させるためと考えられている。
ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量又はジルチアゼムの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムが本剤の肝代謝(チトクロームP-450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、本剤を減量又はトリアゾール系抗真菌剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、トリアゾール系抗真菌剤が本剤の肝代謝(チトクロームP-450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

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。
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。
シクロスポリン	筋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、筋肉肥厚が認められた場合、本剤又はシクロスポリンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、両剤の相加的な作用によるものと考えられている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビル、リトナビル等	本剤のAUCが上昇することが予想される。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤とこれらの薬剤の肝代謝酵素が同じ(CYP3A4)であるため、競合的に拮抗し、本剤の代謝が阻害されると考えられている。
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 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。	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。

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。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝(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。

#### 4. 副作用

承認時及び承認時以降の調査並びに高血圧症効能追加時の調査での調査症例8,675例中493例(5.68%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は顔面潮紅107件(1.23%)、頭痛81件(0.93%)、めまい53件(0.61%)等であった。(効能追加時)

##### (1) 重大な副作用(0.1%未満)

次のような副作用があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 紅皮症(剥脱性皮膚炎)
- 2) 無顆粒球症、血小板減少
- 3) ショック：ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 意識障害：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ので、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。
- 5) 肝機能障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇等に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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じた適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP上昇	黄疸
腎 臓	BUN上昇	クレアチニン上昇
循 環 器	顔面潮紅、熱感、のぼせ、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫(下肢、顔面等)	胸部痛、頻脈、頻尿、発汗、悪寒
精神神経系	頭痛、めまい、倦怠感	眠気、不眠、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感、異常感覚、振戦

	0.1~5%未満	0.1%未満
消化器	悪心・嘔吐、便秘	上腹部痛、下痢、腹部不快感、口渴、胸やけ、食欲不振、鼓腸
過敏症	発疹、痒疹	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		血小板減少、貧血、白血球減少
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血、鼻閉
その他		女性化乳房、視力異常(霧視等)、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)。]

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを選び、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳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. 過量投与

徴候と症状：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。  
処 置：本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄若しくは嘔吐、下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また必要に応じて輸液、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強利尿剤、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。

#### 9. 適用上の注意

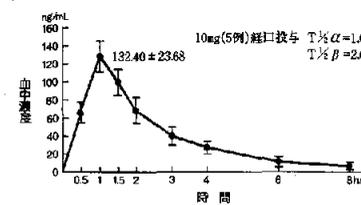
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### 10. その他の注意

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

#### ■薬物動態

血中濃度  
高血圧症患者に経口投与した場合、血中濃度は図のとおりである。



#### 排泄・代謝

患者が $^{14}C$ -ニフェジピンを1回10mgのみ併用している場合は経口服用した場合、投与量の70~80%が尿中に排泄され、そのうち90%以上は24時間以内に排泄される。腎臓を介さない残りの部分は腸肝循環を経て粪便中に排泄される。また同様に経口投与した場合、ほぼ完全に代謝され、代謝産物は薬理学的にはほとんど不活性である。(参考：外国人)

#### 〈参考〉分布<sup>10)</sup>

ラットに $^{14}C$ -ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄され、この時点で肝臓にはわずかに0.4%以下が残存しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。授乳ラットに $^{14}C$ -ニフェジピンを1回3mg/kg静脈内投与した実験では血中濃度の1/2~1/4の濃度が乳汁中に移行し、血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

#### ■臨床成績

- 二重盲検比較試験を含めて、総計679例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである<sup>10)</sup>。
- 高血圧症：本薬性高血圧症では431例中341例79.1%、腎性高血圧症では74例中69例93.2%の有効率を示している。また比較試験により有用性が認められている。
- 狭心症：労作性狭心症を主とする各種病型の狭心症で、二重盲検比較試験により有用性が認められている。また多施設で行われた比較試験で異型狭心症149例中、発作の完全消失又は半分以上に減少した有効例は140例で94%の有効率を示している。

#### ■薬効薬理

- 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。
- 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血路路の発達を促進し、また冠血管痙攣を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する。
- ATP、CP等高エネルギーリン酸化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める。
- 血管平滑筋の細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷による動脈硬化へのCa<sup>2+</sup>沈着やアテローム性動脈硬化等の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する。

#### 1. 血圧に及ぼす作用

- 高血圧症患者6例に10mgを経口投与した場合、血圧は速やかに下降し、投与180分後においても収縮期及び拡張期血圧はそれぞれ平均21.2%、20.0%有意に下降する<sup>10)</sup>。
- 治療抵抗性の高血圧症患者12例に10mgを経口投与した場合、投与30分後に収縮期及び拡張期血圧はそれぞれ21.4%、19.4%有意に下降し、全末梢血管抵抗は26.2%有意に減少する。高血圧緊急症患者6例の場合、投与後30~60分以内に最大降圧効果が得られ、180分以上持続する<sup>10)</sup>。
- 高血圧症患者14例に1回10mgを1日3~4回経口投与した場合、1日8回の血圧測定値の標準偏差と血圧日内較差からみた血圧日内変動の大きさには有意の変化を及ぼさない。また1日の血圧日内変動のパターンにも大きな変動を及ぼさない<sup>10)</sup>。

#### 2. 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5mg/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外傷性心筋梗塞は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない<sup>10)</sup>。

#### 3. 冠循環に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1~5mg/kgで、3mg/kgの場合、総冠血流量は120%増加する。また300mg/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する<sup>10)</sup>。
- 正常成人に1日60mgを4~5ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の枝葉1週間後における横出心の冠動脈造影から冠動脈吻合部の数、口径の大きさともに有意に発達する<sup>10)</sup>。

#### 4. 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に1, 3, 10mg/kgを静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ10, 20, 31%低下し、同時に心筋酸素消費量は8, 20, 30%減少する<sup>10)</sup>。
- 家兎に2mg/kgを1日2回、4~5日間あらかじめ皮下投与した後の摘出心では、左冠動脈系による90分間の虚血時及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化的リン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内のCa<sup>2+</sup>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<sup>10)</sup>。

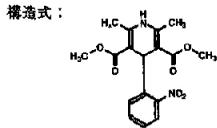
#### 5. 血管・臓器に及ぼす作用

- 高血圧自然発症ラット(生後4週齢)に1日50~150mg/kgを5ヵ月間経口投与した実験では大動脈及び腸間膜動脈のCa<sup>2+</sup>の異常蓄積(Mönckeberg型動脈硬化症)は有意に抑制される<sup>10)</sup>。
- Dahl食塩感受性高血圧ラットに8%NaClを負荷し、ニフェジピン300ppmを6週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心、腎、腸間膜の動脈における肉膜の肥厚や類繊維壊死の発生を抑制するとともに修復する<sup>10)</sup>。

#### 6. その他の作用

- 血小板  
麻酔開胸犬に1分間4mg/kgを静脈内に持続投与した実験では、両側大動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での<sup>111</sup>In標識自家血小板の沈着及び血小板沈着蓄積は有意に低下する<sup>10)</sup>。
- 房室伝導  
麻酔開胸犬に総冠血流量を100%増加する用量の3mg/kgから10mg/kgを静脈内投与した実験では、in situ心臓の房室伝導は抑制されずむしろ軽度促進する。30mg/kgまで増量すると房室伝導時間と房室伝導系心機能不応期はともに延長するが、それぞれ約20, 30ミリの延長にとどまり、何ら障害を及ぼさない<sup>10)</sup>。

■有効成分に関する理化学的見解



一般名：ニフェジピン(Nifedipine)JAN (Nifedipine INN)  
 化学名：Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
 分子量：346.33  
 融点：172~175℃

性状：本品は黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品はアセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は光によって変化する。

■取扱い上の注意

- 軟カプセル剤であるので、高温・多湿の場所に保管しないこと。
- PTPシートが破損された場合、保管中にカプセルの軟化・変形・変色等を生じることがあるので、アルミ袋の開封後はPTPが破損せぬよう取扱いに注意すること。

■包装

- 軟カプセル剤
- \*5mg PTP包装 100カプセル(10カプセル×10)  
500カプセル(10カプセル×50)
  - \*10mg PTP包装 100カプセル(10カプセル×10)  
500カプセル(10カプセル×50)

■主要文献

- 1) 菊池健次郎他：臨床薬理, 13(4), 623(1982)
- 2) Horster, F. A. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22(2), 330(1972)
- 3) Duhm, B. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22(1), 42(1972)
- 4) Duhm, B. et al.: バイエル薬品社内資料[ラットにおける乳汁排泄] (1971)
- 5) 村上元孝他：医学のあゆみ, 122(7, 8), 742(1982)
- 6) Kimura, E. et al.: *Circulation*, 63(4), 844(1981)
- 7) Murakami, M. et al.: *Jpn. Heart J.*, 13(2), 128(1972)
- 8) Kuwajima, I. et al.: *Jpn. Heart J.*, 19(4), 455(1978)
- 9) 金子好宏他：薬理と治療, 10(3), 1453(1982)
- 10) Hayase, S. et al.: *Jpn. Circulation J.*, 35(8), 903(1971)
- 11) 橋本虎六他：心臓, 3(11), 1294(1971)
- 12) Kanazawa, T. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 24(9), 1267(1974)
- 13) Vater, W.: In Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium, p.77(1975)
- 14) Nayler, W. G. et al.: *Am. J. Cardiol.*, 46, 242(1980)
- 15) Fleckenstein, A. et al.: In Proceedings, 5th International Adalat® Symposium, p.36(1983)
- 16) Kazda, S. et al.: In Proceedings, 5th International Adalat® Symposium, p.133(1983)
- 17) Pumphrey, C. W. et al.: *Am. J. Cardiol.*, 51(3), 591(1983)
- 18) Taira, N. et al.: In Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium, p.40(1975)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
 バイエル薬品株式会社・学術情報  
 〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398

製造販売元 バイエル薬品株式会社  
 大阪市北区梅田二丁目4番9号



\*2010年10月改訂(第11版)  
 \*2010年8月改訂

貯法：室温、避光した  
 気密容器に保存  
 使用期限：外箱に表示

持続性Ca拮抗剤/高血圧・狭心症治療剤  
**アダラートL錠10mg**  
**アダラートL錠20mg**  
 (ニフェジピン塩酸塩)



日本標準商品分類番号 872171	
承認番号	10mg 16000AMY00066 20mg 16000AMY00067
業 価 収	10mg 1985年7月 20mg 1985年7月
販 売 開 始	10mg 1985年8月 20mg 1985年8月
再審査結果	10mg 1991年3月 20mg 1991年3月

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 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
- (3) 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。〕

■組成・性状

販売名	アダラートL錠10mg	アダラートL錠20mg
成分・含量	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
添加物	結晶セルロース、トウモロコシ澱粉、乳糖水和物、ポリソルベート80、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン、三酸化鉄	
色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠	
外形(識別コード)		
直径(mm)	5.5	6.0
厚さ(mm)	2.85	2.50
重さ(mg)	82.5	82.5

■効能・効果

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症
- 狭心症

■用法・用量

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症：ニフェジピンとして、通常成人1回10~20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。
- 狭心症：ニフェジピンとして、通常成人1回20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。

■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) 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。〕
  - (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。〕
  - (3) 血液透析療法中の循環血流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。〕
  - (4) 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。〕
  - (5) 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。〕
  - (6) 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。〕
  - (7) 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こと。
- (2) まれに過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (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。

3. 相互作用

本剤は主にチトクロームP-450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

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、プラズミン塩酸塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 アテノロール、アセブトロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩等	相互に作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。ジゴキシン中毒症状(悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等)が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調整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。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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。
ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量又はジルチアゼムの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムが本剤の肝代謝(チトクロームP-450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、本剤を減量又はトリアゾール系抗真菌剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、トリアゾール系抗真菌剤が本剤の肝代謝(チトクロームP-450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の有効血中濃度が得られず、作用が減弱することがある。患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇や狭心症発作の悪化等の症状が認められた場合、他剤への変更又はリファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンにより誘導された肝薬物代謝酵素(チトクロームP-450)が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害等の症状が認められた場合、タクロリムスの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤がタクロリムスの肝代謝(チトクロームP-450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	歯肉肥厚があらわれやすいとの報告がある。患者の状態を注意深く観察し、歯肉肥厚が認められた場合、本剤又はシクロスポリンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、両剤の相協的な作用によるものと考えられている。
HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビル、リトナビル等	本剤のAUCが上昇することが予想される。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤とこれらの薬剤の肝代謝酵素が同じ(CYP3A4)であるため、競合的に拮抗し、本剤の代謝が阻害される可能性があると考えられている。
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	キヌプリスチン・ダルホプリスチンが、CYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスを低下させるためと考えられている。
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。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝(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。

#### 4. 副作用

承認時及び使用成績調査での調査症例15,802例中809例(5.12%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は顔面潮紅190件(1.20%)、めまい110件(0.70%)、頭痛105件(0.66%)等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用(0.1%未満)  
次のような副作用があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 紅皮症(剥脱性皮膚炎)
- 2) 無顆粒球症、血小板減少

3) ショック：ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

4) 意識障害：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ので、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。

5) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じた適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇	黄疸
腎 臓	BUN上昇	クレアチニン上昇
循環器	顔面潮紅、熱感、のぼせ、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫(下肢、顔面等)	胸痛、頻脈、頻尿、発汗、寒寒
* 精神神経系	頭痛、めまい、倦怠感	眠気、不眠、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感、異常感覚、振戦
* 消化器	悪心・嘔吐、便秘	上腹部痛、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ、食欲不振、軟腸
* 過敏症	発疹、痒痒	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		血小板減少、貧血、白血球減少
* 呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血、鼻閉
* その他		女性化乳房、視力異常(霧視等)、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳虚血等が起こるおそれがある)。]

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形作用が報告されている。]  
(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳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. 過量投与

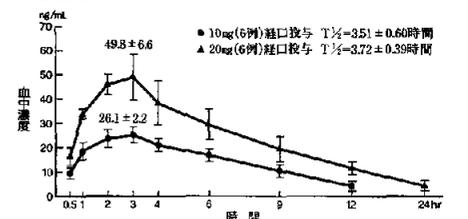
徴候と症状：過量投与に関する情報は少ないが、主要な臨床症状として過度の血圧低下等が引き起こされる可能性がある。また肝機能障害があると症状が遷延することがある。  
処 置：本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄若しくは催吐、下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また必要に応じて換気、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

#### 9. 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。]

#### ■薬物動態

血中濃度  
健康成人に経口投与した場合、血中濃度は図のとおりである。なお、1回20mgを1日2回経口投与した場合、有効血中濃度はほぼ24時間持続する。



#### 〈参考〉分布<sup>2)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄され、この時点で肝臓にはわずか0.4%以下が検出しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。投乳ラットに<sup>14</sup>C-ニフェジピンを1回3mg/kg静脈内投与した実験では血中濃度の1/4の濃度が乳汁中へ移行し、血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

#### ■臨床成績

二重盲比較試験を含めて、総計691例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである<sup>2)</sup>。

- 高血圧症：本薬性高血圧症では573例中501例87.4%、腎性高血圧症では67例中57例85.1%の有効率を示している。また二重盲比較試験により有用性が認められている。
- 狭心症：各種病型の狭心症でニフェジピンの軟カプセル剤を対照薬とした二重盲比較試験により有用性が認められている。

#### ■薬効薬理

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質であるCaの血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす。  
● 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。  
● 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血行路の発達を促進し、また冠血管収縮を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する。

- ATP, CP等高能エネルギーリン化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める。
- 血管平滑筋の細胞内Ca<sup>2+</sup>過剰による動脈壁へのCa<sup>2+</sup>沈着やアテローム性動脈硬化等の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する。

#### 1. 血圧に及ぼす作用

- 本態性高血圧症及び腎性高血圧症患者11例に1回20mgを1日2回、9~23ヵ月間単独又は従来の治療薬に追加して経口投与した場合、収縮期及び拡張期血圧の平均値は投与前173.6/107.5mmHgより投与後2週目には145.3/83.3mmHg、4週目には127.4/82.0mmHgと有意に下降し、以後長期にわたり良好な血圧を維持する<sup>4)</sup>。
- 高血圧症患者21例に1回20mgを1日2回経口投与した場合、1日3回の血圧測定値の標準偏差と血圧日内較差からみた血圧日内変動の大きさには有意の変化を及ぼさず、1日の血圧日内変動のパターンにも大きな変化を及ぼさない<sup>5)</sup>。

#### 2. 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5mg/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない<sup>6)</sup>。

#### 3. 冠循環に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1~5mg/kgで、3mg/kgの場合、総冠血流量はほぼ100%増加する。また300mg/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する<sup>7)</sup>。
- 正常成犬に1日60mgを4~5ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈下行枝の結紮1週間後における鏡下心の冠動脈造影から冠動脈開閉の数、口径の大きさともに有意に発達する<sup>8)</sup>。

#### 4. 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に1, 3, 10mg/kgを静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ10, 20, 31%低下し、同時に心筋酸素消費量は8, 20, 30%減少する<sup>9)</sup>。
- 家兔に2mg/kgを1日2回、4~5日間あらかじめ皮下投与した後の鏡下心では、左冠動脈結紮による90分間の虚血時及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化リン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内のCa<sup>2+</sup>含量の増加が抑制される。また同時に心筋細胞内の高能エネルギーリン化合物(ATP, CP)が保持される<sup>10)</sup>。

#### 5. 血管・臓器に及ぼす作用

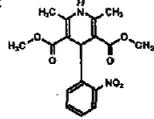
- 高血圧自然発症ラット(生後4週齢)に1日50~150mg/kgを5ヵ月間経口投与した実験では大動脈及び腸胃腸動脈のCa<sup>2+</sup>の異常蓄積(Mönckeberg型動脈硬化症)は有意に抑制される<sup>11)</sup>。
- Dahl食塩感受性高血圧ラットに8%NaClを負荷し、ニフェジピン300ppmを6週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心腎、腸胃腸の動脈における内臓の肥厚や類繊維壊死の発生を抑制するとともに修復する<sup>12)</sup>。

#### 6. その他の作用

- 血小板  
麻酔犬に1分間4mg/kgを静脈内に持続投与した実験では、両側大動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での<sup>13)</sup>In標識自家血小板の沈着及び血小板沈着数は有意に低下する<sup>14)</sup>。
- 房室伝導  
麻酔開胸犬に総冠血流量を100%増加する用量の3mg/kgから10mg/kgを静脈内投与した実験では、in situ心臓の房室伝導は抑制されずむしろ程度促進する。30mg/kgまで増量すると房室伝導時間と房室伝導系の機能不応期はともに延長するが、それぞれ約20, 30ミリ秒の延長にとどまり、何ら障害を及ぼさない<sup>15)</sup>。

#### ■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: ニフェジピン(Nifedipine) JAN (Nifedipine INN)  
化学名: Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate  
分子式: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
分子量: 346.33  
融点: 172~175°C

性状: 本品は黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品はアセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は光によって変化する。

#### ■ 包装

錠剤	
**10mg PTP包装	100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50) 700錠(14錠×50)
バラ包装	1,000錠
**20mg PTP包装	100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50) 700錠(14錠×50)
バラ包装	1,000錠

#### ■ 主要文献

- 1) 渡田裕啓他: バイエル薬品社内資料【薬物動態】(1983)
- 2) Duhm, B. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 22(1), 42(1972)
- 3) Duhm, B. et al.: バイエル薬品社内資料【ラットにおける乳汁排泄】(1971)
- 4) 阿部志雄他: *麻酔と研究*, 61(4), 261(1984)
- 5) 中村芳雄他: *麻酔と研究*, 60(6), 309(1983)
- 6) 藤久保修他: *薬理と治療*, 11(9), 393(1983)
- 7) Hayase, S. et al.: *Jpn. Circulation J.*, 35(8), 903(1971)
- 8) 橋本龍六他: *心臓*, 3(11), 1294(1971)
- 9) Kanazawa, T. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 24(9), 1267(1974)
- 10) Vater, W.: In *Proceedings, 2nd International Adalat<sup>®</sup> Symposium*, p.77(1975)
- 11) Nayler, W. G. et al.: *Am. J. Cardiol.*, 46, 242(1980)
- 12) Fleckenstein, A. et al.: In *Proceedings, 5th International Adalat<sup>®</sup> Symposium*, p.36(1983)
- 13) Kazda, S. et al.: In *Proceedings, 5th International Adalat<sup>®</sup> Symposium*, p.133(1983)
- 14) Pomplurey, C. W. et al.: *Am. J. Cardiol.*, 51(3), 591(1983)
- 15) Taira, N. et al.: In *Proceedings, 2nd International Adalat<sup>®</sup> Symposium*, p.40(1975)

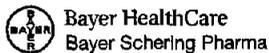
#### ■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
バイエル薬品株式会社・学術情報  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

#### ■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎0120-106-398

製造販売元 バイエル薬品株式会社  
大阪市北区梅田二丁目4番9号



\*\*2010年8月改訂(第12版)  
\*2009年6月改訂

貯法: 湿潤、気密容器に  
保存  
使用期限: 外箱に表示

\*劇薬  
処方せん医薬品<sup>1)</sup>

持続性Ca拮抗剤(高血圧・狭心症治療剤)  
**アダラート<sup>®</sup>CR錠10mg**  
**アダラート<sup>®</sup>CR錠20mg**  
**アダラート<sup>®</sup>CR錠40mg**  
(ニフェジピン徐放錠)



Adalat<sup>®</sup>CR10/Adalat<sup>®</sup>CR20/Adalat<sup>®</sup>CR40

#### ■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 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
- (3) 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。〕

#### ■ 組成・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
成分・含量	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
添加物	ヒドロキシプロピロセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン		
色・剤形	帯赤灰色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤褐色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)			
直径(mm)	9.2	7.1	8.1
厚さ(mm)	5.5	4.3	5.0
高さ(mm)	312	151	237

#### ■ 効能・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

#### ■ 用法・用量

- 高血圧症、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。

日本標準商品分類番号 872171	
承認番号	10mg 21000AMZ00571 20mg 21000AMZ00572 40mg 21000AMZ00573
薬価	10mg 1998年6月 20mg 1998年6月 40mg 1998年6月
販売開始	10mg 1998年6月 20mg 1998年6月 40mg 1998年6月
再審査結果	10mg 2008年10月 20mg 2008年10月 40mg 2008年10月

#### ■ 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) 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。〕
  - (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。〕
  - (3) 血液透析療法中の循環血流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。〕
  - (4) 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。〔薬物動態〕の項参照〕
  - (5) 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。〕
  - (6) 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。〕
  - (7) 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こと。
  - (2) まれに過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - (3) 降圧作用に基づき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  
本剤は主にチトクロームP-450 3A4(CYP3A4)により代謝される。  
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、プロゾシン塩酸塩等	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。

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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、 アセブトロール塩酸塩、 プロプラノロール塩酸塩等	相互に作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。ジゴキシン中毒症状(悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等)が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。
シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や頻脈等の症状が認められた場合、本剤を減量又はシメチジンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	シメチジンが肝血流量を低下させ、本剤の肝ミトクロームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、本剤の吸収を増加させるためと考えられている。
ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量又はジルチアゼムの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムが本剤の肝代謝(チトクロームP-450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
トリアゾール系 抗真菌剤 イトラコナゾール、 フルコナゾール 等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、本剤を減量又はトリアゾール系抗真菌剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、トリアゾール系抗真菌剤が本剤の肝代謝(チトクロームP-450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

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。
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。
シクロスポリン	歯肉肥厚があらわれやすいとの報告がある。患者の状態を注意深く観察し、歯肉肥厚が認められた場合、本剤又はシクロスポリンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、両剤の相加的な作用によるものと考えられている。
HIVプロテアーゼ 阻害剤 サキナビル、 リトナビル等	本剤のAUCが上昇することが予想される。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤とこれらの薬剤の肝代謝酵素が同じ(CYP3A4)であるため、競合的に拮抗し、本剤の代謝が阻害される可能性があると考えられている。
キヌプリスチン・ ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	キヌプリスチン・ダルホプリスチンが、CYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスを低下させるためと考えられている。

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。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝(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。

#### 4. 副作用

承認時及び使用成績調査での調査症例5,745例中639例(11.12%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は頭痛・頭重感159例(2.77%)、顔面潮紅・顔のほてり130例(2.26%)、動悸75例(1.31%)であった。(再審査終了時)

##### (1) 重大な副作用(0.1%未満)

次のような副作用があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 紅皮症(剥脱性皮膚炎)
- 2) 無顆粒球症、血小板減少
- 3) 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 意識障害：他のニフェジピン製剤で、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ので、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。

##### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じた適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

	0.1～5%未満	0.1%未満
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ALP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、ほてり、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫(下肢、顔面等)	胸痛、頻脈、頻尿、発汗、悪寒
** 精神神経系	頭痛、めまい、倦怠感	眠気、不眠、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感、異常感覚、振戦
** 消化器	悪心・嘔吐、便秘	上腹部痛、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ、食欲不振、鼓腸

	0.1～5%未満	0.1%未満
** 過敏症	発疹、痒疹	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		血小板減少、貧血、白血球減少
** 呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血、鼻閉
** その他		女性化乳房、視力異常(霧視等)、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では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)ので、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。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例にみられた。75歳以上の高齢者での使用経験は少ないが、投与された19例のうち4例に副作用が認められた。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを選び、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳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. 過量投与

徴候と症状：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遅延することがある。処置：本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄若しくは催吐、下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また必要に応じて輸液、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

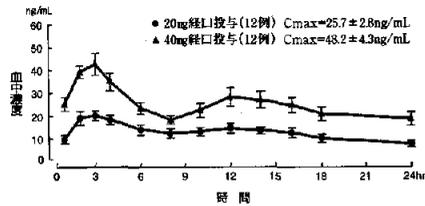
#### 9. 適用上の注意

- (1) 服用時：本剤は割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわ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。]
- (2) 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。]

## ●薬物動態

### 吸収・排泄<sup>9)</sup>

健康成人に20, 40mgを単回経口投与したときの血中未変化体濃度の推移は図のとおりである。  
尿中には未変化体は検出されず、投与後60時間までに約60%が代謝物として排泄された。



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、腎障害のない本態性高血圧症患者と比較してCmax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<sup>9)</sup>。

### 〔参考〕分布<sup>10)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄され、この時点で肝臓にはわずか0.4%以下が残存しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。授乳ラットに<sup>14</sup>C-ニフェジピンを1回3mg/kg静脈内投与した実験では血中濃度の1/10の濃度で乳汁中に移行し、血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

## ●臨床成績

二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである<sup>11)</sup>。

1. 高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症
  - 本態性高血圧症に対する有効率は89.8% (386/430)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。
  - 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。
2. 狭心症、異型狭心症
  - 狭心症に対する有効率は73.4% (94/128)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。
  - 異型狭心症に対する有効率は88.2% (45/51)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。
3. 高齢者への投与  
65歳以上の高齢者における有効例は、高血圧症で127/138例 (92.0%)、狭心症で51/69例 (73.9%)、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は21/206例 (10.2%)であった。75歳以上の高齢者での使用経験は少ないが、有効例は高血圧症で8/10例 (80.0%)、狭心症で6/8例 (75.0%)、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(GOT)、ALT(GPT)、LDHの上昇が各1例にみられた。

## ●薬効薬理

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

- 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。
- 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血路の発達を促進し、また冠血管攣縮を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する。

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

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

### 1. 血圧に及ぼす作用

●軽・中等症本態性高血圧症患者43例に1回20～40mgを1日1回、8週間経口投与した場合、収縮期及び拡張期血圧は投与前の169/101mmHgより、投与後2週目には149/89mmHg、4週目には143/88mmHg、6週目には144/86mmHg、8週目には141/85mmHgと、有意な降圧が認められている<sup>9)</sup>。

●軽・中等症本態性高血圧症患者27例に1回20～40mgを1日1回経口投与した場合、血圧日内変動のパラメータである血圧の日内較差及び標準偏差に影響を及ぼすことなく、24時間にわたり有意な降圧が持続する<sup>9)</sup>。

### 2. 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5mg/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない<sup>12)</sup>。

### 3. 冠循環に及ぼす作用

●麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1～5mg/kgで、3mg/kgの場合、総冠血流量はほぼ100%増加する。また300mg/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する<sup>13)</sup>。

●正常成犬に1日60mgを4～5ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の結紮1週間後における摘出心の冠動脈造影から冠動脈吻合の数、口径の大きさともに有意に発達する<sup>14)</sup>。

### 4. 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

●麻酔開胸犬に1, 3, 10mg/kgを静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ10, 20, 31%低下し、同時に心筋酸素消費量は8, 20, 30%減少する<sup>15)</sup>。

●家兎に2mg/kgを1日2回、4～5日間あらかじめ皮下投与した後の摘出心では、左冠動脈結紮による90分間の虚血時及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酵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<sup>16)</sup>。

### 5. 血管・臓器に及ぼす作用

●高血圧自然発症ラット(生後4週齢)に1日50～150mg/kgを5ヵ月間経口投与した実験では大動脈及び腸間膜動脈壁のCaの異常蓄積(Mönckeberg型動脈硬化症)は有意に抑制される<sup>17)</sup>。

●Dahl食塩感受性高血圧ラットに8%NaClを負荷し、ニフェジピン300ppmを6週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心、腎、腸間膜の動脈における内臓の肥厚や頻縮性壊死の発生を抑制するとともに修復する<sup>18)</sup>。

### 6. その他の作用

#### ●血小板

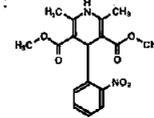
麻酔犬に1分間4mg/kgを静脈内に持続投与した実験では、両側大動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での<sup>111</sup>In標識自家血小板の沈着及び血小板沈着総数は有意に低下する<sup>19)</sup>。

#### ●房室伝導

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

## ●有効成分に関する理化学的知見

### 構造式:



一般名: ニフェジピン(Nifedipine) JAN (Nifedipine INN)

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

分子式: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 346.33

融点: 172～175℃

性状: 本品は黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品はアセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は光によって変化する。

## ●包装

### 錠剤

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

## ●主要文献

- 1) 中道 昇他: 薬理と治療, 23(Suppl.2), 7(1995)
- 2) 島本和明他: 薬理と治療, 23(Suppl.2), 173(1995)
- 3) Duhm, B. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 22(1), 42(1972)
- 4) Duhm, B. et al.: バイエル薬品社内資料[ラットにおける乳汁排泄](1971)
- 5) 石井富男他: 薬理と治療, 25(7), 121(1997)
- 6) 加藤和三他: 薬理と治療, 25(7), 195(1997)
- 7) 加藤和三他: 薬理と治療, 25(7), 227(1997)
- 8) 石井富男他: 薬理と治療, 25(7), 69(1997)
- 9) 石井富男他: 薬理と治療, 25(7), 81(1997)
- 10) Hayase, S. et al.: *Jpn. Circulation J.* 35(8), 903(1971)
- 11) 橋本龍六他: 心臓, 3(11), 1294(1971)
- 12) Kanazawa, T. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 24(9), 1267(1974)
- 13) Vater, W.: In Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium, p.77(1975)
- 14) Nayler, W. G. et al.: *Am. J. Cardiol.* 46, 242(1980)
- 15) Fleckenstein, A. et al.: In Proceedings, 5th International Adalat® Symposium, p.36(1983)
- 16) Kazda, S. et al.: In Proceedings, 5th International Adalat® Symposium, p.133(1983)
- 17) Pumphrey, C. W. et al.: *Am. J. Cardiol.* 51(3), 591(1983)
- 18) Taira, N. et al.: In Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium, p.40(1975)

## ●文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報  
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

## ●バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398





※2010年10月改訂（第13版：社名変更等に併せて改訂）  
※2010年8月改訂

A32-1  
日本標準商品分類番号  
872171

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン特効性製剤

# セパミット-Rカプセル10 セパミット-Rカプセル20

	Rカプセル10	Rカプセル20
承認番号	16100AMZ03456000	16300AMZ0536000
薬価収載	1986年11月	1988年6月
販売開始	1986年12月	1988年9月
再審査結果	1991年3月	

剤薬  
処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

貯法：防湿、室温保存  
※使用期限：3年  
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。

SEPMIT<sup>®</sup>-R Capsules 10, 20  
ニフェジピンカプセル



### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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）
3. 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。】

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

1カプセル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
セパミット <sup>®</sup> -Rカプセル10	日局ニフェジピン 10.0mg	トウモロコシデンプン、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、その他
セパミット <sup>®</sup> -Rカプセル20	日局ニフェジピン 20.0mg	4成分カプセル本体：黄色5号、ラウリル硫酸ナトリウム

#### 2. 性状

セパミット<sup>®</sup>-Rカプセル10：硬カプセル（キャップ濃いだい色、ボディだいだい色）  
セパミット<sup>®</sup>-Rカプセル20：硬カプセル（キャップ濃いだい色、ボディだいだい色）

販売名	識別コード	外形等
セパミット <sup>®</sup> -Rカプセル10	XP3 ORGANON	 重さ(mg)・号数 170・4号
セパミット <sup>®</sup> -Rカプセル20	XP4 ORGANON	 重さ(mg)・号数 325・2号

### 【効能・効果】

本態性高血圧症、腎性高血圧症  
狭心症

### 【用法・用量】

1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症に使用する場合  
通常成人には、ニフェジピンとして1回10～20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
2. 狭心症に使用する場合  
通常成人には、ニフェジピンとして1回20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

### 【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) 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。】  
(2) 過度に血圧の低い患者【さらに血圧が低下するおそれがある。】  
(3) 血液透析療法中の循環血流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。】

- (4) 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。】
- (5) 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。】<sup>1)</sup>
- (6) うつ血性心不全（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。】<sup>2)</sup>
- (7) 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こと。<sup>3)</sup>
- (2) まれに過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (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。

- ※3. 相互作用  
本剤は主にチトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝される。

薬名等	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 ブランジン塩酸塩 等	相互に血圧低下作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 アテノロール アセプロロール塩酸塩 プロプラノロール塩酸塩等	相互に作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。ジゴキシン中毒症状（悪心・嘔吐、頭暈、視覚異常、不整脈等）が認められた場合、症状に応じてジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。

シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や頻脈等の症状が認められた場合、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	シメチジンが肝血流量を低下させ、本剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、本剤の吸収を増加させるためと考えられている。
ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、本剤を減量又はジルチアゼムの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムが本剤の肝代謝（チトクロームP450 2C9系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、本剤を減量又はトリアゾール系抗真菌剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、トリアゾール系抗真菌剤が本剤の肝代謝（チトクロームP450 2C9系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の有効血中濃度が得られず、作用が減弱することがある。患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇や狭心症発作の悪化等の症状が認められた場合、他剤への変更又はリファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクロームP450）が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
タクロリムス	本剤の血中濃度が上昇することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、タクロリムスの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤がタクロリムスの肝代謝（チトクロームP450 3A4系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
シクロスポリン	菌内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、菌内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、菌内肥厚によるものと考えられている。

HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビル リトナビル等	本剤のAUCが上昇することが予想される。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤の減量するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤とこれらの薬剤の肝代謝酵素が同じ（CYP3A4）であるため、競合的に拮抗し、本剤の代謝が阻害される可能性があると考えられている。
キヌプリステン・ダルホプリステン	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。	キヌプリステン・ダルホプリステンが、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。
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。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝（チトクロームP450 3A4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。

- ※4. 副作用  
承認時及び市販後の使用成績調査の症例8,060例中227例（2.82%）に副作用がみられた。主な副作用はほてりのほてり（0.62%）、動悸（0.29%）、顔面潮紅（0.25%）、下肢浮腫・下腿浮腫・浮腫（0.16%）等の循環器系症状と頭痛・頭重（0.53%）、悪心・嘔吐（0.19%）、めまい（0.16%）、そう痒感（0.18%）、並びに発疹（0.12%）等であった。

- (1) 重大な副作用：次のような副作用（頻度不明）があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 1) 紅血症（剥脱性皮膚炎）
  - 2) 無顆粒球症、血小板減少
  - 3) ショック：ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
  - 4) 意識障害：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ので、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。
  - 5) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用  
次のような副作用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。

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓 <sup>※</sup>		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇	黄疸
腎臓 <sup>※</sup>		クレアチニン上昇、BUN上昇	

循環器	悪寒	顔面潮紅、熱感、のぼせ、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫(下肢、顔面等)	胸痛、頻脈、頻尿、発汗
精神神経系	筋痙攣、異常感覚、振戦	頭痛、めまい、倦怠感	眠気、不眠、脱力感、四肢しびれ感
消化器	鼓腸	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振	上腹部痛 <sup>10)</sup> 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ
過敏症 <sup>11)</sup>	光線過敏症 <sup>4)</sup> 、紫斑、血管浮腫	発疹、そう痒	
口腔 <sup>12)</sup>			歯肉肥厚
代謝異常 <sup>13)</sup>	高血糖		
血液 <sup>14)</sup>	血小板減少、貧血、白血球減少		
呼吸器	呼吸困難 <sup>15)</sup> 、咳嗽、鼻出血、鼻閉		
その他	女性化乳房 <sup>16)</sup> 、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全		視力異常(霧視等)

注) 投与を中止すること。

### 5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること〔一般に過度の降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)〕。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕。
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること〔母乳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. 過量投与

徴候と症状：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。

処置：本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄もしくは催吐、下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また、必要に応じて輸液、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

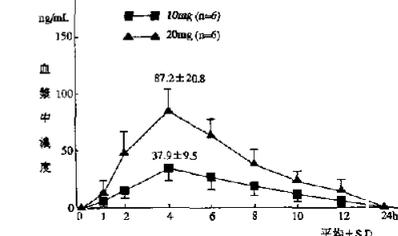
### 9. 適用上の注意

- 服用時：本剤をかみ砕いて服用しないこと。
- 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、更には穿孔をお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。〕。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度<sup>17)</sup>

健康成人に本剤を経口投与したときのニフェジピン血漿中濃度は図のとおりであり、緩徐な立ち上がり持続性が認められた。なお1回10~20mgを1日2回経口投与することにより、有効血漿中濃度はほぼ24時間持続する。



### 2. 排泄<sup>18)</sup>

本剤は主として尿中へまた一部は糞中へ排泄される。尿中への排泄率は24時間で60~70%であり、大部分が酸化・加水分解された代謝物であった。

## 【臨床成績】

### 1. 臨床効果

二重盲検比較試験を含む907例の高血圧症及び狭心症の患者について行われた臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

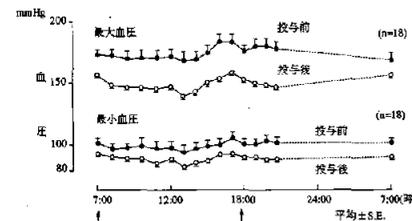
- 高血圧症<sup>19)</sup> 本剤性高血圧症及び腎性高血圧症を対象とした一般臨床試験での本剤の有効率は80.4% (366例/455例)であった。本剤性高血圧症を対象とした二重盲検試験では、1回10~20mgを1日2回投与し、本剤の臨床的有用性が認められた。
- 狭心症<sup>11~15)</sup> 一般臨床試験での有効率は75.5% (142例/188例)であった。二重盲検試験では、1回20mgを1日2回投与し、本剤の臨床的有用性が認められた。

## 【薬効薬理】

ニフェジピンは血管平滑筋に直接作用し、細胞内へのCa<sup>2+</sup>の流入を抑制することにより血管拡張作用を発現する。

### 1. 血圧降下作用

- ニフェジピンを自然発症高血圧ラット、腎性高血圧ラット及びDOCA-食塩負荷高血圧ラットに経口投与したところ、いずれの高血圧ラットに対しても速やかな、かつ用量依存的な降圧作用を示したが、正常血圧ラットの血圧にはほとんど影響を及ぼさなかった。心拍数は、降圧に伴い軽度の増加が認められた<sup>19)</sup>。
- ニフェジピン10mg/kg/日を自然発症高血圧ラットに単回経口投与したとき、投与後15分以内に血圧の下降がみられ、28日間連続経口投与しても耐性は認められなかった<sup>19)</sup>。
- 本剤性高血圧症患者に対して本剤10mgを単回投与したところ、有意な降圧と全末梢血管抵抗の有意な低下を認めた<sup>19)</sup>。
- 本剤性高血圧症患者に本剤を1日2回投与(1回10~20mg)した血圧日内変動試験の結果、図に示すように降圧作用の持続性が認められ、その結果は翌朝投与時まで持続した<sup>20)</sup>。



(5) ニフェジピンは、麻酔イヌへの十二指腸内投与で腎血流量を有意に増加させた<sup>21)</sup>。

(6) 腎性高血圧症患者に本剤を1日2回投与(1回10~20mg)したところ、有意な降圧と安定した血圧のコントロールが得られた。また、血清クレアチニンを指標とした腎機能に変化を認めなかった<sup>22)</sup>。

### 2. 冠血流量増加作用

- ニフェジピンは、麻酔イヌへの静脈内投与又は十二指腸内投与により、冠血流量及び冠静脈洞酸素分圧を増加させた<sup>23)</sup>。
- ニフェジピンは、麻酔イヌへの静脈内投与により、用量依存的に血圧及び左室内圧を下降させ、心仕事量を減少させた<sup>24)</sup>。
- 労作性狭心症患者に本剤30mgを単回投与したところ、運動時間は有意に持続した。運動時間増分の推移は、血漿中ニフェジピン濃度とよく対応していた<sup>25)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

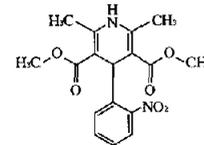
一般名：ニフェジピン (Nifedipine)

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

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

分子量：346.33

構造式：



性状：黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。アセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって変化する。

融点：172~175℃

## 【包装】

- セバミット<sup>®</sup>-Rカプセル10： 100カプセル(PTP10カプセル×10)  
 : 1,000カプセル(PTP10カプセル×100)  
 : 1,000カプセル(プラスチック容器)  
 : 2,800カプセル(PTP14カプセル×200)
- セバミット<sup>®</sup>-Rカプセル20： 100カプセル(PTP10カプセル×10)  
 : 1,000カプセル(PTP10カプセル×100)  
 : 1,000カプセル(プラスチック容器)

## 【主要文献】

- Kleinbloesem, C. H. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 40, 21 (1986)
- Elkayam, U. et al.: Circulation 82, 1954 (1990)
- Bursztyn, M. et al.: Arch. Intern. Med. 146, 397 (1986)
- Zenarola, P. et al.: Dermatologica 102, 196 (1991)
- 小川鶴也ほか：医学と薬学 12, 643 (1984)

- 国府達郎ほか：診療と新薬 21, 2287 (1984)
- 梶原長雄ほか：臨床と研究 62, 1592 (1985)
- 国府達郎ほか：医学のあゆみ 132, 894 (1985)
- 西崎良知ほか：新薬と臨床 34, 219 (1985)
- 堺 幹太ほか：医学と薬学 13, 163 (1985)
- 水野 康ほか：新薬と臨床 34, 73 (1985)
- 小田島寿夫ほか：医学と薬学 12, 1833 (1984)
- 戸嶋裕徳ほか：臨床と研究 62, 568 (1985)
- 梶原長雄ほか：薬理と治療 13, 2231 (1985)
- 梶原長雄：薬理と治療 13, 857 (1985)
- Ishii, H. et al.: Eur. J. Pharmacol. 64, 21 (1980)
- Morita, T. et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32, 1047 (1982)
- Kubo, T. et al.: J. Pharmacobio-Dyn. 4, 294 (1981)
- 小川明男ほか：医学と薬学 11, 187 (1984)
- 増山善明ほか：基礎と臨床 18, 4551 (1984)
- 森田富範ほか：基礎と臨床 13, 2879 (1979)
- 原田篤実ほか：基礎と臨床 19, 1105 (1985)
- 森田富範ほか：基礎と臨床 12, 3041 (1978)
- Morita, T. et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32, 1053 (1982)
- 外畑 巖ほか：臨床薬理 16, 735 (1985)

## \*\*\*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 カスタマーサポートセンター  
 東京都千代田区九段北1-13-12  
 医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961  
 保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962  
 <受付時間>9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

## \*\*\*製造販売元

**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12



※※2010年10月改訂（第12版：社名変更等に伴う改訂）  
※2010年8月改訂

A33-1  
日本標準商品分類番号  
872171

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン固溶体製剤

承認番号	21900AMX01456000
薬価収載	2307年12月
販売開始	1984年8月
効能追加	1986年6月

セバミット<sup>®</sup>細粒1%



SEPAMIT<sup>®</sup> Fine Granules 1%  
ニフェジピン細粒

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

貯法：遮光、室温保存  
※※使用期限：1.5年  
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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
3. 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。〕
4. 急性心筋梗塞の患者〔激激な血行動態の変化により、病態が悪化するおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

細粒1g中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
セバミット <sup>®</sup> 細粒1%	日局ニフェジピン10mg	D-マンニトール、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、その他1成分

2. 性状

セバミット<sup>®</sup>細粒1%：黄色細粒

【効能・効果】

本態性高血圧症、腎性高血圧症  
狭心症

【用法・用量】

ニフェジピンとして1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。

【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) 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。〕
  - (2) 過度に血圧の低い患者〔さらに血圧が低下するおそれがある。〕
  - (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。〕
  - (4) 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。〕
  - (5) 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。〕
  - (6) 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。〕
  - (7) 不安定狭心症の患者〔激激な血行動態の変化により、症状が悪化するおそれがある。〕
  - (8) 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こと。
- (2) まれに過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (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。

※3. 相互作用

本剤は主にチクロロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬名等	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 プラゾシン塩酸塩 塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 アテノロール アセトプロロール塩酸塩 プロプラノロール塩酸塩等	相互に作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。ジゴキシン中毒症状（悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等）が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。

シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や頭暈等の症状が認められた場合、本剤を減量又はシメチジンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	シメチジンが肝血流量を低下させ、本剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、本剤の吸収を増加させるためと考えられている。
ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量又はジルチアゼムの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムが本剤の肝代謝（チクロロームP450酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、本剤を減量又はトリアゾール系抗真菌剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、トリアゾール系抗真菌剤が本剤の肝代謝（チクロロームP450酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
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、作用が减弱することがある。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る肝薬物代謝酵素（チクロロームP450）が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害等の症状が認められた場合、タクロリムスの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤がタクロリムスの肝代謝（チクロロームP450酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
シクロスポリン	歯肉肥厚があらわれずいとの報告がある。患者の状態を注意深く観察し、歯肉肥厚が認められた場合、本剤又はシクロスポリンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、両剤の相加的な作用によるものと考えられている。

HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビル リトナビル等	本剤のAUCが上昇することが予想される。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤とこれらの薬剤の肝代謝酵素が同じ（CYP3A4）であるため、競合的に拮抗し、本剤の代謝が阻害される可能性があると考えられている。
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。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。	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。
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。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝（チクロロームP450酵素系）反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

※4. 副作用<sup>(1)(2)</sup>

市販後の一般臨床試験等による調査症例1,281例中166例（13.0%）に副作用がみられた。主な副作用は、ほてり・のぼせ感（2.7%）、顔面潮紅（2.2%）、頭痛・頭暈（1.5%）、動悸（1.3%）、めまい（1.3%）、悪心・嘔吐（0.6%）、胸やけ（0.5%）、立ちくらみ（0.5%）等であった。

- (1) 重大な副作用：次のような副作用（頻度不明）があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 1) 紅斑症（剥脱性皮膚炎）
  - 2) 無顆粒球症、血小板減少
  - 3) ショック：ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
  - 4) 意識障害：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ので、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。
  - 5) 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用
 

次のような副作用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。

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓 <sup>(3)</sup>		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇	黄疸
腎臓 <sup>(4)</sup>		クレアチニン上昇	BUN上昇

循環器	悪寒	顔面潮紅、熱感、のぼせ、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫（下肢、顔面等）	胸痛 <sup>10)</sup> 、頻脈、頻尿、発汗
精神神経系	筋痙攣、異常感覚、振戦	頭痛、めまい、倦怠感	眠気、不眠、脱力感、四肢しびれ感
消化器	鼓腸	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振	上腹部痛 <sup>10)</sup> 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ
過敏症 <sup>10)</sup>	光線過敏症 <sup>12)</sup> 、紫斑、血管浮腫	発疹、そう痒	
口腔 <sup>10)</sup>			歯肉肥厚
代謝異常 <sup>10)</sup>	高血糖		
血液 <sup>10)</sup>	血小板減少、貧血、白血球減少		
呼吸器	呼吸困難 <sup>10)</sup> 、咳嗽、鼻出血、鼻閉		
その他	女性化乳房 <sup>10)</sup> 、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全		視力異常(霧視等)

注) 投与を中止すること。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること〔一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）。〕。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕。
- 授乳中の婦人に投与することを選び、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること〔母乳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. 過量投与

徴候と症状：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。

処置：本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄もしくは催吐、下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また、必要に応じて輸液、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

#### 9. 適用上の注意

服用時：本剤をかみ砕いて服用しないこと。

#### 10. その他の注意

外国においてニフェジピン（徐放剤を除く）に関し、急性心筋梗塞及び不安定狭心症等の患者を対象にした複数文献報告を用いたメタアナリシスの結果、高用量（1日80mg）投与群で非心臓死を含む全死亡へのリスク比が増加したとの報告<sup>19)</sup>や、高齢の高血圧症患者を対象にした観察研究で、本剤投与群の生存率が他の降圧剤投与群と比べて低かったとの報告<sup>14)</sup>がある。

#### 【薬物動態】

健康男子6例にセバミット細粒（ニフェジピンとして10mg）を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与30分後で最高値120.2ng/mLに達し、その後、半減期約90分で血中より消失した。また、投与量の約70%が24時間以内に尿中に排泄された<sup>19)</sup>。

#### 【臨床成績】

##### 1. 本態性高血圧症<sup>10)</sup>

本態性高血圧症患者を対象とし、セバミット細粒を1.5～3.0g/日、1日3回経口投与した一般臨床試験において有意の降圧効果を認め、本剤の有用性が認められた。

##### 2. 狭心症<sup>10)</sup>

狭心症患者を対象とし、セバミット細粒を1.5～3.0g/日、1日3回経口投与した一般臨床試験において、本剤の種々の狭心症に対する有用性が認められた。

#### 【薬効薬理】

ニフェジピンは血管平滑筋に直接作用し、細胞内へのCa<sup>2+</sup>の流入を抑制することにより血管拡張作用を発現する。

##### 1. 血圧降下作用

(1) ニフェジピンを自然発症高血圧ラット、腎性高血圧ラット及びDOCA-食塩負荷高血圧ラットに経口投与したところ、いずれの高血圧ラットに対しても速やかな、かつ用量依存性の降圧作用を示したが、正常血圧ラットの血圧にはほとんど影響を及ぼさなかった。心拍数は、降圧に伴い軽度の増加が認められた<sup>16)</sup>。

(2) ニフェジピン10mg/kg/日を自然発症高血圧ラットに単回経口投与したとき、投与後15分以内に血圧の下降がみられ、28日間連続経口投与しても耐性は認められなかった<sup>16)</sup>。

(3) 高血圧症患者に対して本剤10mgを経口投与したところ、投与15分後の測定で有意な降圧作用がみられ、投与30分後に最大効果を示すような速効性降圧作用が認められた<sup>10)</sup>。

(4) 本態性高血圧症患者に対して、本剤を1日3回（1回5～10mg）長期間経口投与したところ、降圧作用の減弱は認められなかった<sup>10)</sup>。

(5) ニフェジピンは、麻酔イヌへの十二指腸内投与で腎血流量を有意に増加させた<sup>20)</sup>。

##### 2. 冠血流量増加作用

(1) ニフェジピンは、麻酔イヌへの静脈内投与又は十二指腸内投与により、冠血流量及び冠静脈尿酸素分圧を増加させた<sup>20)</sup>。

(2) ニフェジピンは、麻酔イヌへの静脈内投与により、用量依存的に血圧及び左室内圧を下降させ、心仕事量を減少させた<sup>20)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

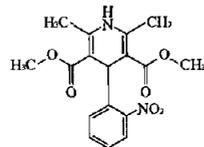
一般名：ニフェジピン (Nifedipine)

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

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：346.33

構造式：



性状：黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。アセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって変化する。

融点：172～175℃

#### ※※【取扱い上の注意】

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

#### 【包装】

セバミット<sup>®</sup>細粒 1%：250g（プラスチック容器）  
600g（SP1.0g×600包）

#### 【主要文献】

- Kleinbloesem, C. H., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 40, 21 (1986)
- Elkayam, U., et al.: Circulation 82, 1954 (1990)
- Bursztyjn, M., et al.: Arch. Intern. Med. 146, 397 (1986)
- 中村 仁ほか：呼吸と循環 31, 549 (1983)
- 荒川正昭ほか：臨床と研究 59, 1334 (1982)
- 斎藤 博ほか：臨床成人病 12, 2421 (1982)
- 本岡龍彦ほか：診療と新薬 18, 1655 (1981)
- 河合忠一ほか：臨床と研究 58, 989 (1981)
- 豊嶋英明ほか：治療 63, 2349 (1981)
- 鈴木典夫ほか：臨床と研究 59, 2022 (1982)
- 堀山善明ほか：診療と新薬 19, 69 (1982)
- Zemarola, P., et al.: Dermatologica 182, 196 (1991)
- Furberg, C.D., et al.: Circulation 92, 1326 (1995)
- Pahor, M., et al.: J. Am. Geriatr. Soc. 43, 1191 (1995)
- 薬物動態(社内資料)
- Ishii, H., et al.: Eur. J. Pharmacol. 64, 21 (1980)
- Morita, T., et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 32, 1047 (1982)
- Kubo, T., et al.: J. Pharmacobiodyn. 4, 294 (1981)
- 川崎 武ほか：医学と薬学 6, 1339 (1981)
- 森田富範ほか：基礎と臨床 13, 2679 (1979)
- 森田富範ほか：基礎と臨床 12, 3041 (1978)
- Morita, T., et al.: Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 32, 1053 (1982)

#### ※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。  
MSD株式会社 カスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12  
医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961  
保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962  
<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）

※※製造販売元

MSD株式会社  
東京都千代田区九段北1-13-12



※2011年1月改訂(第14版)  
 ※2010年10月改訂

A26-1

日本標準商品分類番号  
 872171

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン持効性製剤

承認番号	21900AMX01707000
薬価取数	2007年12月
販売開始	1992年3月

**セパミッド-R細粒2%**

剤形  
 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

貯法：遮光、室温保存  
 使用期間：3年  
 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

SEPAMIT<sup>®</sup>-R Fine Granules 2%  
 ニフェジピン細粒



**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳期等への投与」の項参照)
3. 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」)

**【組成・性状】**

**1. 組成**

細粒 1g中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
セパミッド-R細粒2%	日局ニフェジピン 20.0mg	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、合成ケイ酸アルミニウム、その他1成分

**2. 性状**

セパミッド-R細粒2%：黄色細粒

**【効能・効果】**

本態性高血圧症  
 狭心症

**【用法・用量】**

**1. 本態性高血圧症に使用する場合**

通常、成人にはニフェジピンとして1回10~20mgを1日2回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

**2. 狭心症に使用する場合**

通常、成人にはニフェジピンとして1回20mgを1日2回食後経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

**【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) 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。)
- (2) 過度に血圧の低い患者(さらに血圧が低下するおそれがある。)
- (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。)
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者(急激な降圧等により腎機能が悪化するおそれがある。)
- (5) 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。)<sup>1)</sup>
- (6) 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。)<sup>2)</sup>
- (7) 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こと<sup>3)</sup>。
- (2) まれに過度の血圧低下を起こし、ショック症状や一過性の意識障害、脳梗塞があらわれることがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 降圧作用に基づき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**

本剤は主にチトクロームP450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

**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 プラソジン塩酸塩等	相互に血圧低下作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下が認められた場合、本剤又は他の降圧剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 アテノロール アセプロロール塩酸塩 プロプラノロール塩酸塩等	相互に作用を増強することがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や心不全等の症状が認められた場合、本剤又はβ遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。ジゴキシン中毒症状(悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等)が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。

シメチジン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や顔赤等の症状が認められた場合、本剤を減量又はシメチジンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	シメチジンが肝血流量を低下させ、本剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、本剤の吸収を増加させるためと考えられている。
ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量又はジルチアゼムの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムが本剤の肝代謝(チトクロームP450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下や浮腫等の症状が認められた場合、本剤を減量又はトリアゾール系抗真菌剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、トリアゾール系抗真菌剤が本剤の肝代謝(チトクロームP450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の有効血中濃度が得られず、作用が減弱することがある。患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇や狭心症発作の悪化等の症状が認められた場合、他剤への変更又はリファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピンにより誘導された肝薬物代謝酵素(チトクロームP450)が本剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が上昇することがある。患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害等の症状が認められた場合、タクロリムスの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤がタクロリムスの肝代謝(チトクロームP450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。
シクロスポリン	筋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、筋肉肥厚が認められた場合、本剤又はシクロスポリンの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、両剤の相加的な作用によるものと考えられている。

HIVプロテアーゼ阻害剤 リキナビル リトナビル等	本剤のAUCが上昇することが予想される。これらの状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤とこれらの薬剤の肝代謝酵素が同じ(CYP3A4)であるため、競合的に拮抗し、本剤の代謝が阻害される可能性があると考えられている。
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。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。	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。
制酸剤	本剤の拮抗性がそくなされるおそれがある。やむを得ず併用するときは十分に服用間隔をあけること。	本剤はpH依存性の徐放性製剤であり、制酸剤によりニフェジピンの溶出率が上昇するおそれがある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。またグレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝(チトクロームP450酵素系)反応を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

**4. 副作用**

承認時までの症例213例中30例(14.1%)に副作用がみられた。主な副作用は頭痛・頭暈(4.2%)、顔面潮紅(2.3%)、動悸(1.4%)、ほてり(1.4%)、浮腫(0.9%)等の循環器系症状と悪心・嘔吐(0.9%)等の消化器症状であった。

- (1) 重大な副作用：次のような副作用(頻度不明)があらわれることがある。このような副作用があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 1) 紅斑症(剥脱性皮膚炎)
  - 2) 無顆粒球症、血小板減少
  - 3) ショック：ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
  - 4) 意識障害：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ので、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。
  - 5) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用  
 次のような副作用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。

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓 <sup>10)</sup>		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、A-P上昇	黄疸
腎臓 <sup>10)</sup>	クレアチニン上昇	BUN上昇	
循環器	悪寒	顔面潮紅、熱感、のぼせ、潮紅、動悸、血圧低下、起立性低血圧、浮腫(下肢、顔面等)	胸部痛 <sup>10)</sup> 、頻脈、頻尿、発汗
精神神経系	筋痙攣、異常感覚、振戦	頭痛、めまい、倦怠感	眠気、不眠、脱力感、四肢しびれ感
消化器	鼓腸	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振	上腹部痛 <sup>10)</sup> 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ
過敏症 <sup>10)</sup>	光線過敏症 <sup>10)</sup> 、紫癍、血管浮腫	発疹、そう痒	
口腔 <sup>10)</sup>			歯肉肥厚
代謝異常 <sup>10)</sup>	高血糖		
血液 <sup>10)</sup>	血小板減少、貧血、白血球減少		
呼吸器	呼吸困難 <sup>10)</sup> 、咳嗽、鼻出血、鼻閉		
その他	女性化乳房 <sup>10)</sup> 、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全		視力異常(霧視等)

注) 投与を中止すること。

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること〔一般に過度の降圧は好ましくないと考えられている(脳梗塞等が起こるおそれがある)〕。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕。
- 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること〔母乳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. 過量投与

徴候と症状：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。

処置：本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄もしくは催吐、下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら、下肢の挙上、また、必要に応じて輸液、カルシウムの静注、昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお、蛋白結合率が高いので、強制利尿、血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

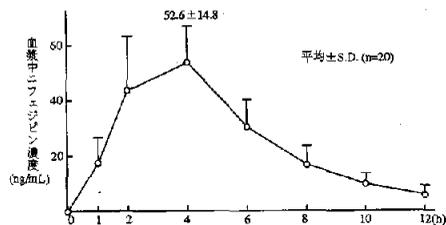
#### 9. 適用上の注意

- 服用時：本剤をかみ砕いて服用しないこと。
- 服用時：空腹時に服用すると血中濃度が高くなるおそれがあるので、食後に服用すること。

#### 【薬物動態】

##### 1. 血漿中濃度

健康成人に本剤(ニフェジピンとして10mg)を食後経口投与したときのニフェジピン血漿中濃度は、図のとおりであり、緩徐な立ちあがり持続性が認められた。<sup>9)</sup>



##### 2. 排泄

本剤は主として尿中へまた一部は糞中へ排泄される。尿中への排泄率は20mg投与後24時間までに60%であり、大部分が酸化・加水分解された代謝物であった。<sup>9)</sup>

#### 【臨床成績】

##### 1. 臨床効果

二重盲検比較試験を含む207例の本態性高血圧症及び狭心症の患者について行われた臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

##### (1) 本態性高血圧症<sup>10)</sup>

本態性高血圧症を対象とした一般臨床試験での本剤の有効率は85.9% (67例/78例)であった。本態性高血圧症を対象とした二重盲検比較試験では、1回10~20mgを1日2回投与し、本剤の臨床的有用性が認められた。

##### (2) 狭心症<sup>10)</sup>

一般臨床試験での有効率は63.3% (31例/49例)であった。

#### 【薬効薬理】

ニフェジピンは血管平滑筋に直接作用し、細胞内へのCa<sup>2+</sup>の流入を抑制することにより血管拡張作用を発現する。

##### 1. 血圧降下作用

- ニフェジピンを自然発症高血圧ラットに経口投与したところ、速やかな、かつ用量依存的な降圧作用を示したが、正常血圧ラットの血圧にはほとんど影響を及ぼさなかった。心拍数は、降圧に伴い軽度の増加が認められた<sup>12)</sup>。
- ニフェジピン10mg/kg/日を自然発症高血圧ラットに単回経口投与したとき、投与後15分以内に血圧の下降がみられ、28日間連続経口投与しても耐性は認められなかった<sup>10)</sup>。

##### 2. 冠血流量増加作用

- ニフェジピンは、麻酔イヌへの静脈内投与又は十二指腸内投与により、冠血流量及び冠動脈洞酸素分圧を増加させた<sup>13)</sup>。
- ニフェジピンは、麻酔イヌへの静脈内投与により、用量依存的に血圧及び左室内圧を下降させ、心室容量を減少させた<sup>10)</sup>。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

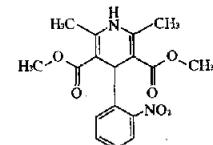
一般名：ニフェジピン (Nifedipine)

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

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

分子量：346.33

#### 構造式：



性状：黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。アセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって変化する。

融点：172~175℃

#### ※【取扱上の注意】

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

#### 【包装】

セバミット®-R 粒剤 2% : 300g (プラスチック容器)  
300g (SP 0.5g×600包)  
450g (SP 0.75g×600包)  
600g (SP 1.0g×600包)

#### 【主要文献】

- Kleinbloesem, C. H., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 40, 21 (1986)
- Elkayam, U., et al.: Circulation 82, 1954 (1990)
- Bursztyjn, M., et al.: Arch. Intern. Med. 146, 387 (1986)
- Zenarola, P., et al.: Dermatologica 182, 196 (1991)
- ニフェジピンの血漿中濃度(社内資料)
- ニフェジピンの尿中代謝物(社内資料)
- 額田忠篤ほか：医学と薬学 24, 1335 (1990)
- 梶原長雄ほか：医学と薬学 20, 1143 (1988)
- 額田忠篤ほか：基礎と臨床 22, 4959 (1988)
- 梶原長雄ほか：医学と薬学 20, 1133 (1988)
- 北島 顕ほか：基礎と臨床 22, 4943 (1988)
- Ishii, H., et al.: Eur. J. Pharmacol. 64, 21 (1980)
- Morita, T., et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32, 1047 (1982)
- Kubo, T., et al.: J. Pharmacobio-Dyn. 4, 294 (1981)
- 森田富範ほか：基礎と臨床 13, 2879 (1979)
- 森田富範ほか：基礎と臨床 12, 3041 (1978)
- Morita, T., et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32, 1053 (1982)

#### ※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。  
MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北1-13-12  
医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961  
保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962  
<受付時間>9:00~18:00(土日祝日・当社休日を除く)

※製造販売元

**MSD株式会社**  
東京都千代田区九段北1-13-12

## 調査結果報告書

平成 23 年 6 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

## I. 品目の概要

【一般名】	ニカルジピン塩酸塩
【販売名】	別添 1 のとおり
【承認取得者】	別添 1 のとおり
【効能・効果】	別添 1 のとおり
【用法・用量】	別添 1 のとおり
【備考】	特になし
【調査担当部】	安全第二部

## II. これまでの経緯

## 1. 国内における状況

ニカルジピン塩酸塩注射液（以下「本剤」という。）は、平成元年 1 月に販売が開始され、現在、「手術時の異常高血圧の救急処置」、「高血圧性緊急症」及び「急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）」の効能・効果を有する血管拡張薬として用いられている。

本剤の禁忌の項に記載のある「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」及び「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」については、昭和 63 年に本剤が承認される際、当時既に承認されていた同一成分の内用剤「ニカルジピン塩酸塩錠・散」の記載内容に準じて記載されたものである。ニカルジピン内用剤における当該項目の記載根拠は、承認当時（昭和 56 年）の効能である「脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症の脳血流障害にもとづく諸症状の改善」と同様の効能を有する他の脳血管拡張薬の記載に合わせたものであり、ニカルジピンの薬理作用から否定できないリスクとして記載された。

平成 20 年 10 月に一般社団法人日本脳卒中学会（以下「日本脳卒中学会」という。）、社団法人日本脳神経外科学会（以下「日本脳神経外科学会」という。）及び特定非営利活動法人日本高血圧学会の各学会より、「ニカルジピン（ベルジピン）静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する要望書」（別添 2）が厚生労働省医薬食品局安全対策課に提出されたことを踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下「機構」という。）は、本剤の脳卒中急性期における使用に関する有効性及び安全性について検討を行った。また、本件については、「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（平成 22 年 4 月 27 日開催）において、「添付文書の改訂が妥当であるか検討すべき」とされている<sup>1</sup>。

## 2. 海外における状況

海外における本剤の添付文書の記載状況を確認したところ、米国及び欧州各国（フランス、

ベルギー、オランダ及びスペイン、英国及びドイツではニカルジピン注射剤の販売無し。）において「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」及び「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」に関する記載は無かった（別添 3）。

## III. 機構における調査

## 1. ニカルジピンの脳卒中患者への使用に関する公表文献等、関連ガイドライン

## (1) 公表文献

ニカルジピンの有効性及び安全性に関する文献について、動物試験に関する文献 8 報、臨床研究等に関する文献 26 報を収集・調査した（別添 4）。主なものは以下のとおり。

## ア 動物試験

- 急性の虚血性脳卒中における静注降圧剤の早期使用時の頭蓋内圧亢進リスクについて検証するため、大脳虚血モデルラットに対するニカルジピン投与による影響を検討した。一過性の虚血及び再灌流の 6 時間を観察した結果、平均動脈圧はニカルジピンの低用量又は高用量の投与により、それぞれ 10%、20%減少したが、頭蓋内圧については、ニカルジピン投与による影響は認められなかった<sup>2</sup>。
- カルシウム拮抗薬フェロジピンとニカルジピンの脳循環に対する影響について、イヌを用いて検討した。その結果、両薬剤共に用量依存的な血圧低下、脳血流量の増加が認められた。ニカルジピンに比して、フェロジピンの方が脳血流量への影響は大きかった<sup>3</sup>。
- イヌの虚血モデルを用いてニカルジピンの脳血流量に対する影響と神経学的予後について検討した。その結果、ニカルジピン投与群においては脳血流量の一過性の上昇の後、虚血前の状態への回復がみられたのに対し、非投与群では脳血流量の過度の低下が認められた。また、神経学的予後にはニカルジピンの投与の影響は認められなかった<sup>4</sup>。
- ニカルジピンの心血管作用、自律神経作用及び平滑筋作用から、その作用機序について検討した。各種動物試験から、本剤の血管拡張・平滑筋弛緩作用には交感神経・中枢神経や特定の受容体の関与はなく、血管平滑筋におけるカルシウム拮抗作用は他の薬剤に比べ強力であり、椎骨・冠動脈血流量の増加作用が著明であることが明らかとなった。また、本剤の心機能抑制作用は弱く、脳及び冠血管の痙攣性疾患に対しての使用・高血圧治療への応用可能性が示唆された<sup>5</sup>。
- ニカルジピンの脳循環に対する作用についてイソクスブリン、パバベリン、cimazidine を対照薬として比較検討した。その結果、ニカルジピンは 0.001~0.01 mg/kg の静注でイヌの椎骨動脈血流量・上矢状洞血流量、サルの内頸動脈血流量及びネコの大脳皮質局所脳血流量を用量依存的に増加させた。本剤の脳血管拡張作用は対照薬より強力であり、作用持続時間も長かった<sup>6</sup>。

## イ 臨床研究等

脳卒中急性期患者に対するニカルジピンの使用に係る臨床研究のうち、主なものは以下のとおりである。

- 脳出血急性期の高血圧に対する降圧療法について、有効性及び安全性を評価するため

の大規模臨床研究 (Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial; INTERACT) のパイロットスタディ (INTERACT1) を行った。症状発現後 6 時間以内  
に CT にて脳出血と診断された 404 例の患者を標準血圧管理群 (目標収縮期血圧値 180  
mmHg) と強化降圧群 (同 140 mmHg) の 2 群に無作為に割り付け、24 時間の血腫容積  
の変化や 90 日間の臨床予後等を評価した。本試験において使用する医薬品 (ラベタロ  
ール、ニカルジピン、ヒドララジン、メトプロロール等) に制限はなかった。その結果、  
平均血腫容積の拡大は強化降圧群の方がより低く抑えられていた。また、有害事象発現  
に関しては 2 群間に差は無かった<sup>7</sup>。

INTERACT 1 において血腫容積及び浮腫に関する CT データのある患者を対象に発症  
後 24 時間及び 72 時間における血腫拡大や浮腫への影響について解析したところ、発症  
後 72 時間における血腫容積の拡大は強化降圧群においてより抑制されており、脳出血  
において早期に十分な降圧を行うことが血腫拡大抑制効果につながる事が再確認さ  
れた<sup>8</sup>。

なお、検証的であり大規模な INTERACT2 試験 (目標症例数: 2800 例) が現在進行中  
である。

- 脳出血急性期における降圧治療の有効性を検証するための臨床研究 (Antihypertensive  
treatment of acute cerebral hemorrhage: ATACH) のパイロット試験 (ATACH 1 試験) として、  
オープンラベルの前向き研究を行った。目標収縮期血圧を 3 群 (110~140 mmHg/ 140  
~170 mmHg/ 170~200 mmHg) としてニカルジピンによる降圧療法の安全性と認容性を  
確認した結果、症状発現後 6 時間以内の 60 例の脳出血患者において、いずれの群にお  
いても脳神経学的増悪率、有害事象発生率、3 か月後死亡率等は予測される値に比して  
低く、脳出血急性期における降圧治療に関する検証可能性、安全性が認められた<sup>9</sup>。

高血圧を伴う脳出血に対する降圧療法における降圧レベルと血腫拡大・血腫周囲の浮  
腫・3 か月予後との関連性を ATACH 1 試験における降圧レベルの詳細データを用いて  
post hoc 解析した結果、降圧の程度と血腫拡大、3 か月予後に有意な関連性は認められ  
なかったが、脳出血急性期における降圧療法の検証の評価を行うための試験デザインの  
方向性を見出した<sup>10</sup>。

なお、現在、ATACH 1 試験に引続き、より大規模な ATACH2 試験 (目標症例数: 1280  
例) が進行中である。

- 脳出血における降圧療法が血腫拡大やそれに引き続く死亡・障害リスクを抑制する  
という仮定に基づき、発症後 24 時間以内の脳出血を伴う急性高血圧 29 例において治療  
の可能性及び安全性を評価した。降圧治療にはニカルジピンを用い、平均血圧を 130  
mmHg 未満の維持させた (平均の血圧の目標は、当時の American Heart Association  
Guidelines に従っている)。その結果、29 例中 25 例と高い割合で目標血圧コントロ  
ールが達成され、4 例の神経学的悪化、5 例の血腫拡大が認められ、1 か月予後良好例は  
11 例、死亡は 9 例であった<sup>11</sup>。
- 急性期脳出血患者 76 例を対象に収縮期血圧最高値と入院後 48 時間までの血腫拡大リ  
スクとの関連性についてレトロスペクティブに調査した。その結果、16 例において血  
腫拡大が認められ、血腫拡大の認められた群は認められていない群に比べて平均最大収

縮期血圧が有意に高かった。また、140 mmHg までの降圧の方が 160 mmHg までの降圧  
と比較して血腫拡大のリスクが有意に低かった。なお、降圧治療には主に静注のニカル  
ジピン、ジルチアゼムが使用されていた<sup>12</sup>。

- 急性期脳出血におけるニカルジピンの持続投与の効果を検討するため、72 時間以上ニ  
カルジピンの静注を行った 22 例の急性期脳出血患者について頭蓋内圧・中大脳動脈速  
度・脳灌流圧等を測定し、解析した。その結果、ニカルジピンの静注は、頭蓋内血圧や  
中大脳動脈速度、脳出血や浮腫等に影響を与えることなく 20~30% の降圧効果を示した<sup>13</sup>。
- 40 例の周術期患者をニカルジピン群又はニトログリセリン群にランダムに割り付け、  
周術期の高血圧患者に対する治療効果を比較検討した。その結果、2 群共に降圧作用や  
血流コントロールにおいて効果が認められ、ニトログリセリン群に比べてニカルジピン  
群において、心拍数に大きな影響なく速やかに血圧コントロールが可能であった。低血  
圧や頻脈の発現リスクはニカルジピン群で有意に低かった。本研究より、高血圧の治療  
においてニカルジピンはニトログリセリンと同様の効果を示し、用量反応効果の安定性  
と低血圧や頻脈の少なさという利点が認められた<sup>14</sup>。

## (2) 関連ガイドライン

### ア 国内ガイドライン

日本脳卒中学会が公表した「脳卒中治療ガイドライン 2009」においては、「高血圧性  
脳出血の非手術的治療」の項における「血圧の管理」に以下の記載があり、推奨薬剤に  
ついては本剤を含め特に明記してはいないが、脳出血患者における降圧療法が推奨され  
ている<sup>15</sup>。

1. 脳出血急性期の血圧は、収縮期血圧が 180mmHg 未満または平均血圧が 130 mmHg 未  
満を維持することを目標に管理する (グレード C1)。
2. 外科治療を考慮する際には、より積極的な降圧が推奨される (グレード C1)。
3. 降圧薬の種類としては特に推奨できるものはないが、脳血管を拡張する可能性のある  
薬剤は脳圧亢進を引き起こすため慎重な投与が望まれる (グレード C1)。

※グレード C1: 行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない。

当該記載のエビデンスとして、以下のとおり記載されている。

「高血圧性脳出血急性期において降圧の有無、程度と予後について比較した randomized  
controlled trial (RCT) はない。後向き検定にて、降圧が良好な症例では予後が良いこと、  
血腫の増大が少ないことが報告されている。また降圧は術中、術後の再出血を有意に抑  
制するという報告がある。一方、前向き観察法にて血腫の増大の有無と血圧とに相関を  
認めなかったという報告もある。

血腫周囲の脳血流を低下させずに血腫の増大を抑制するにはどの程度の降圧が最も有  
効であるのか、臨床的な予後からみた最適な降圧目標値はどれくらいなのか、について  
の十分な科学的データはない。」

「本邦ではニカルジピン、ニバジピンなどの Ca 拮抗薬は「頭蓋内出血で止血が完成して  
いない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進」の患者には使用禁忌とされている。Ca 拮抗

薬全般による脳出血拡大、再発のリスクは、nimodipine（本邦未承認）を用いた降圧中の心臓手術中に大出血をきたす頻度が有意に多かったこと、急性心筋梗塞の血栓溶解療法時にCa拮抗薬（ベラパミル、ニフェジピン、ジルチアゼム）の使用症例で頭蓋内出血が有意に多かったこと、などの間接的なエビデンスおよび同様な動物実験に基づいており、その機序としては血管拡張作用、抗血小板作用が示唆されているが、直接的なエビデンスはない。したがって、急性期脳出血患者に対するニカルジピンの使用制限は欧米の添付文書には記載されておらず、米国脳卒中協会や欧州脳卒中イニシアティブのガイドラインでは急性期脳出血患者へのおもな推奨薬剤として記載されている。」

なお、上記の当該ガイドラインにおける推奨内容について、本剤の脳出血急性期の降圧における有用性は確立しているとはいえ、今後慎重に検討する必要があると記載されている。

#### イ 米国ガイドライン

米国心臓協会・米国脳卒中協会合同の脳出血治療ガイドライン（2010）においては、日本と同様に本剤等の薬剤については明記していないが、血腫の拡大や再出血のリスクを回避することを目的として脳出血患者における降圧療法が推奨されている<sup>16</sup>。

#### ウ 欧州ガイドライン

欧州脳卒中イニシアティブのガイドライン（2006）においては、急性期脳出血に対しては第一選択として半減期の短い静注降圧薬を挙げており、用いられる静注降圧薬としてニカルジピンも含まれている状況である<sup>17</sup>。

なお、日本、米国及び欧州のいずれのガイドラインにおいても、脳卒中急性期の降圧療法についてはこれまでのエビデンスに基づき推奨しているものの、その有効性・安全性に関してさらなる検証の必要があることを記している。臨床研究を行うなど、科学的エビデンスの構築が現在も続いているところではあるが、本剤を用いた脳卒中急性期治療について、使用すべきでない旨あるいは他の薬剤と比較して特に注意すべき薬剤である旨等の記載は国内外のガイドラインで認められなかった。

### (3) 国内の使用状況

厚生労働科学研究「わが国における脳卒中再発防止のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」（平成20年度～平成22年度）の共同研究課題「超急性期脳出血への降圧療法に関する研究」の分担研究として行われた全国webアンケート調査によると、日本脳卒中学会、一般社団法人日本神経学会又は日本脳神経外科学会の認定施設1424施設を対象としてアンケート調査を行い、回答が得られた600施設から「急性期脳出血を診療していない」として回答した施設を除く550施設の状態を解析した結果、「もっとも良く使う静注降圧薬」として回答された薬剤において、ニカルジピンが57.1%を占め、ジルチアゼムが34.9%という結果であった。また、「降圧薬の血圧が十分に下がらない場合の第二選択静注降圧薬」の問いに対しても、ニカルジピンが26.5%を占め、ジルチアゼム（28.9%）に次いで高い割合を示していた。また、当アンケート調査においては、脳卒中急性期に最もよく使う静注降圧薬としてニカルジピンが選択されている理由として、回答した施設の96.2%において「降圧作用」を、27.2%において「安全性」を挙げている。

本研究において、ニカルジピンによる副作用は静脈炎、頻脈及び肝障害との回答があったが、重篤な副作用の報告はなかったとのことである。このように、国内においてニカルジピンが脳卒中急性期の降圧薬として一般的に広く使用されているという状況であり、ニカルジピンを含めた降圧薬の使用に関して降圧開始血圧や目標血圧値の設定等の検証が必要であるとされている<sup>18,19</sup>。

### 2. 国内副作用報告の集積状況

販売開始（平成元年1月）から平成23年4月30日までに機構が受付けた国内副作用報告を対象として、本剤の当該禁忌項目に該当する患者に対して使用された症例のうち、脳出血の増悪を示唆する所見の認められた症例を抽出した結果、1例のみであった。報告されている症例は、指のしびれのため来院しCTにて脳内の出血を確認した患者において、来院後180mmHgまで上昇した血圧に対して本剤を使用、その後にCTにて出血部位の拡大が認められた症例である。本報告において認められた出血部位の拡大が本剤投与によるものか脳出血の自然経過であるかは明確ではなく、本剤投与と脳出血拡大との因果関係は明らかではないと考えられる。

機構は、国内外における状況、公表文献、関連ガイドライン及び国内副作用報告の調査結果を踏まえ、以下のとおりと考える。

本剤を「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」及び「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」に対して使用することについて、臨床現場における当該使用の必要性があることを考慮しつつ、以下の理由から、当該使用に関する禁忌の項を改訂し、これら患者への使用に際して慎重に投与すべき旨の注意喚起に変更することが妥当であると判断した。

- ① 欧米において、本剤の脳出血患者等への使用は禁忌となっていないこと
- ② 公表文献を調査した結果、さらなるエビデンスの集積の必要性は認められるものの、急性期の脳出血等の患者に対するニカルジピンを含む降圧療法では、一定の有効性と安全性は示唆されていること
- ③ 国内外の関連ガイドラインにおいて、血腫の増大抑制や血腫周囲浮腫拡大・再出血防止を目的として血圧が上昇した急性期脳出血患者に対する降圧療法が推奨されており、欧州では、本剤は推奨される薬剤として明記されていること
- ④ わが国における使用実態として、多くの施設で本剤が使用されており、臨床で、使用の必要性が一定程度認められること
- ⑤ 国内副作用報告を確認した結果、本剤投与により血腫の拡大等をきたした症例の集積は認められなかったこと

なお、脳出血急性期における降圧療法の有効性や安全性について科学的なエビデンスの構築が続いている現状を考慮し、本剤の使用にあたっては緊急時に対応の可能な医療施設において、患者の血圧等の状態を十分にモニタリングしつつ使用することが必要であり、その旨を注意喚起することが適切である。

上記の機構の判断は、専門委員より概ね妥当と評価された。また、専門協議において、改訂案について以下の意見が示された。

- 新たに「警告」欄に記載する内容と「慎重投与」に記載する内容に重複する部分があるため、「警告」欄への追記は必要ないのではないか、また、「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」を「慎重投与」に設定する必要があるか否かについて検討すべきと考える。
- 「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」について、止血が完成しているかどうかを判断する方法はないと考えられるため、「脳出血急性期の患者」としてはどうか。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のように考える。

- 「警告」の必要性及び「慎重投与」の設定について  
国内の関連ガイドラインにおいては本剤の脳出血急性期における使用に関しては慎重に検討する必要がある旨記載されている<sup>15)</sup>。また、脳出血急性期における降圧治療に関する臨床研究として、INTERACT1試験及びATACH1試験に続く、より大規模なINTERACT2試験及びATACH2試験が現在も進行中である状況を踏まえると、当該禁忌事項を解除するにあたって、緊急対応が可能な施設において、最新の関連ガイドラインを参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら使用する旨を警告欄において注意喚起することは重要であると考えられる。

併せて、当該状況下において、「慎重投与」の項に脳卒中急性期及び脳出血急性期の患者を記載し、治療の有益性及び危険性の比較衡量のもと慎重に投与する旨を注意喚起することにより、治療におけるリスクの低減化が図られるものとする。

なお、上記のINTERACT2試験、ATACH2試験等により科学的なエビデンスの構築が図られた際には、本件改訂内容をさらに見直すなどの検討を行う必要があると機構は考える。

- 「頭蓋内出血で止血の完成していないと考えられる患者」に関する記載について  
脳出血急性期における降圧療法に関して検討した臨床研究においては、対象患者の選択は、発症から一定の時間の経過を条件として設定されていることから、脳出血急性期の患者において「止血が完成していない時期」を同定することは困難であると考えられ、「頭蓋内出血で止血の完成していないと考えられる患者」を国内外の関連ガイドラインにおいて用いられている「脳出血急性期の患者」との記載に改めることが適切であると判断した。

#### IV. 総合評価

機構は、本剤について、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することが妥当であると判断した。

#### 【改訂案】ニカルジピン塩酸塩注射液

現行	改訂案
<p>【警告】</p> <p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 [出血を促進させる可能性がある。]</li> <li>2. 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある。]</li> </ol> <p>【慎重投与】</p> <p>1.2.3.4. 略</p>	<p>【警告】</p> <p>本剤を脳出血急性期の患者及び脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドラインを参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。</p> <p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 削除</li> <li>2. 削除</li> </ol> <p>【慎重投与】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脳出血急性期の患者 [出血を促進させる可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。]</li> <li>2. 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。]</li> </ol> <p>3.4.5.6</p>

- 1 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0427-12g.pdf>  
第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料4-2a 循環器WG(1)
- 2 Matsuzaki T, Kano T, Katayama Y, Nakamura S, Harada T. Intravenous infusion of calcium antagonist, nicardipine, does not increase intracranial pressure: evaluation in a rat model of transient cerebral ischemia and reperfusion. *Neurol Res.* 2008; 30: 531-535.
- 3 Tanaka M, Yoshida Y, Mitomi A, Nakazawa M, Imai S. Effects of calcium antagonists, felodipine and nicardipine, on cerebral circulation in dogs. *Jpn J Pharmacol.* 1990; 52: 273-279.
- 4 Sakabe T, Nagai I, Ishikawa T, Takeshita H, Masuda T, Matsumoto M, Tateishi A. Nicardipine increases cerebral blood flow but does not improve neurologic recovery in a canine model of complete cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1986; 6: 684-690.
- 5 竹中登一. Ca<sup>++</sup>拮抗薬の薬理学的研究: 新 Ca<sup>++</sup>拮抗性血管拡張薬 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-(2-(2-benzyl-N-methylamino)ethyl ester-methyl ester hydrochloride (YC-93) の循環、自律神経及び平滑筋に対する作用とその作用機序. *東邦医学会雑誌* 1979; 26: 48-81.
- 6 竹中登一. 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-(2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride(YC-93) の脳循環に対する作用. *基礎と臨床* 1974; 8: 51-64.
- 7 Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu B, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J, INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 391-399.
- 8 Anderson CS, Huang Y, Arima H, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Peng B, Li Q, Su S, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu B, Cheng Y, Morgenstern LB, Chalmers J, Wang JG, INTERACT Investigators. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke.* 2010; 41: 307-312.
- 9 Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 2010; 38: 637-648.
- 10 Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, Ezzeddine MA, Goldstein JN, Hussein HM, Suri MF, Tariq N; Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage Study Investigators. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol.* 2010; 67: 570-576.
- 11 Qureshi AI, Harris-Lane P, Kimani JF, Ahmed S, Jacob M, Zada Y, Divani AA. Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1975-1980.
- 12 Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke.* 2004; 35: 1364-1367.
- 13 Nishiyama T, Yokoyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Continuous nicardipine infusion to control blood pressure after evacuation of acute cerebral hemorrhage. *Can J Anaesth.* 2000; 47: 1196-1201.
- 14 Chen TL, Sun WZ, Cheng YI, Lee TS, Lin SY, Lin CJ. Comparison of antihypertensive effects of nicardipine with nitroglycerin for perioperative hypertension. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1995; 33: 199-204.
- 15 脳卒中治療ガイドライン2009 (日本脳卒中学会)
- 16 Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, Greenberg SM, Huang JN, MacDonald RL, Messé SR, Mitchell PF, Selim M, Tamargo RJ, American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010; 41: 2108-2129.
- 17 Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22: 294-316.
- 18 Koga M, Toyoda K, Naganuma M, Kario K, Nakagawara J, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Yamagami H, Kimura K, Okada Y, Minematsu K; Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res.* 2009; 32: 759-764.
- 19 豊田一則 (主任研究者). 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」平成20年度総括・分担研究報告書 2009

## 調査対象医薬品一覧

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
ニカルジピン塩酸塩注射液			
① ベルジピン注射液 2mg、同注射液 10mg、同注射液 25mg	① アステラス製薬株式会社 ② 株式会社富士薬品 ③ 株式会社イセイ	(1)手術時の異常高血圧の救急処置 (2)高血圧性緊急症 (3)過性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)	(1) 本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01~0.02% (1mL当たり0.1~0.2mg) 溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり2~10µgの点滴速度で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。なお、急速に血圧を下げる必要がある場合には、本剤をそのまま体重1kg当たりニカルジピン塩酸塩として10~30µgを静脈内投与する。 (2) 本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01~0.02% (1mL当たり0.1~0.2mg) 溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり0.5~6µgの点滴速度で投与する。なお、投与に際しては1分間に、体重1kg当たり0.5µgより開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。 (3) 本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01~0.02% (1mL当たり0.1~0.2mg) 溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり1µgの点滴速度で投与する。なお、患者の病態に応じて1分間に、体重1kg当たり0.5~2µgの範囲で点滴速度を調節する。
② アプロバン注射液 2mg、同注射液 10mg、同注射液 25mg	④ 日医工株式会社 ⑤ 沢井製薬株式会社 ⑥ 東和薬品株式会社 ⑦ 大洋薬品工業株式会社		
③ イセジピール注 2mg、同注射液 10mg			
④ サリベックス注 0.1% (2mg、10mg)、ニカルジピン塩酸塩注射液 25mg 「日医工」			
⑤ ニカルピン注射液 2mg、同注射液 10mg、同注射液 25mg			
⑥ ニスタジュール注 2mg、同注 10mg、同注 25mg			
⑦ ラジストミン注射液 2mg、同注射液 10mg、同注射液 シリンジ 10mg			

平成20年10月3日

厚生労働省医薬食品局  
安全対策課 課長 森 和彦 殿有限責任中間法人日本脳卒中学会  
理事長 篠原 幸夫ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する  
日本脳卒中学会からの要望書

緊急時の降圧薬として、国内外で頻用されているニカルジピン(商品名:ペルジピンなど)静注薬は、海外では脳出血急性期への使用が推奨され、国内でも実態としては多くの施設で脳出血患者に用いられています。しかしながら、現行の添付文書には脳出血患者に用い難い制限が記載されています。

日本脳卒中学会でこの問題を慎重に検討した結果、本薬を急性期脳出血に対する降圧薬として制限する根拠に乏しく、国内外の実情と合わせるためにも、本薬の禁忌項目記載を削除、修正することが妥当であると判断しました。

このたび、本要望書を提出いたしますので、ご検討のほど、宜しく願い申し上げます。

## 記

## 1. ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載に関する現状

わが国のペルジピン静注薬および内服薬の添付文書には、以下の患者への使用禁忌が記載されています。

- (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 [出血を促進させる可能性がある。]
- (2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある。]

他のカルシウム拮抗薬のうち、ニバジール(一般名:ニルバジピン)に同じ禁忌の記載があります。その他のカルシウム拮抗薬には、この記載はありません。

欧米のニカルジピン(ペルジピン)静注薬の添付文書には、この禁忌記載はありません。

2. 急性期脳出血患者へのニカルジピン(ペルジピン)投与を禁忌とすることが適切でないとする根拠

(1) 科学的根拠に乏しい

ペルジピンによって脳血流が増えるとの報告はあるものの、病態モデルにて対照との比較からペルジピンによる出血の増悪、血腫の増大作用を検証した報告は現在までに無く、逆にプラセボとの比較において血腫の大きさに影響を及ぼさないとの報告がありました。また頭蓋内圧への影響に関しても、病態モデルにおいて対照と比較のうえ、検証したものもありませんでした。頭蓋内出血で「止血が完成していない時期」をあらかじめ同定することは不可能であり、合理的な記載とは言い難いものと思われる。

(2) 海外のガイドラインとの矛盾

米国 American Heart Association/American Stroke Association の合同ガイドライン(Broderick J, et al: Stroke 2007;38:2001-2023)では、急性期脳出血患者に推奨される7つの静注降圧薬の二番目にニカルジピン(ペルジピン)が挙げられています。同薬の人種差による作用の違いは報告されていません。同一の薬剤が米国では使用を推奨され、日本では使用に制限を受けている現状は、EBMの観点からも、また脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、是正すべきと考えられます。

(3) 国内での使用状況

平成20年度厚生労働科学研究[H20-循環器等(生習)-一般-019]「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班(主任研究者:豊田一則)が、急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査を行いました。このアンケートは、全国の日本脳卒中学会認定研修教育病院、日本脳神経外科学会A項/C項施設、日本神経学会教育(関連)施設に該当する全1424施設を対象に、2008年7月中旬に調査を依頼したもので、8月末現在で564施設(40%)からの回答が得られています。564施設中急性期脳出血患者を診療しているのは517施設、うち発症24時間以内の脳出血患者に降圧療法を行うのは515施設で、過半数の296施設(57%)が第一選択薬にニカルジピン(ペルジピン)を、138施設(27%)が同薬を第二選択薬に用いていました。296施設中285施設が、本薬を第一選択薬とする理由として「降圧作用に優れる点」を挙げていました。一方で、133施設(26%)がニカルジピン(ペルジピン)を急性期脳出血患者に用いるべきでない<sup>1)</sup>と答え、119施設が「添付文書で制限されているために使いづらい」ことをその理由としていました。

(4) 代替薬の問題点

上記の全国アンケート調査中間解析では、ニカルジピン(ペルジピン)以外の第一選択薬として180施設がジルチアゼム(ヘルベッサール)を、35施設がニトログリセリン(ミリスロール)を挙げていました。しかしジルチアゼムは使用時にしばしば徐脈が見られ、ニカルジピン(ペルジピン)よりもむしろ安全性に懸念があります。また急性期脳出血における降圧は、ニトログリセリン(ミリスロール)の適応に含まれません。このように、国内において、ニカルジピン(ペルジピン)に替わるより適切な降圧薬は無いようです。

以上

(高一 2049)  
平成 20 年 10 月 22 日

厚生労働省医薬食品局  
安全対策課 課長 殿

特定非営利活動法人 日本高血圧学会  
理事長 島本 隆雄 様

### ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する 日本高血圧学会からの要望書

緊急時の降圧薬として、国内外で頻用されているニカルジピン(商品名:ペルジピンなど)静注薬は、海外では脳出血急性期への使用が推奨され、国内でも実態としては多くの施設で脳出血患者に用いられています。しかしながら、現行の添付文書には脳出血患者に用い難い制限が記載されています。

日本高血圧学会でこの問題を慎重に検討した結果、本薬を急性期脳出血に対する降圧薬として制限する根拠に乏しく、国内外の実情と合わせるためにも、本薬の禁忌項目記載を削除、修正することが妥当であると判断しました。

このたび、本要望書を提出いたしますので、ご検討のほど、宜しく願い申し上げます。なお、同じ趣旨の要望書が、日本脳卒中学会から提出済みです。

#### 記

#### 1. ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載に関する現状

わが国のペルジピン静注薬および内服薬の添付文書には、以下の患者への使用禁忌が記載されています。

- (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 [出血を促進させる可能性がある。]
- (2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある。]

他のカルシウム拮抗薬のうち、ニバジール(一般名:ニルバジピン)に同じ禁忌の記載があります。その他のカルシウム拮抗薬には、この記載はありません。

欧米のニカルジピン(ペルジピン)静注薬の添付文書には、この禁忌記載はありません。

#### 2. 急性期脳出血患者へのニカルジピン(ペルジピン)投与を禁忌とすることが適切でないとする根拠

##### (1) 科学的根拠に乏しい

ペルジピンによって脳血流が増えるとの報告はあるものの、病態モデルにて対照との比較からペルジピンによる出血の増悪、血腫の増大作用を検証した報告は現在までに無く、逆にプラセボとの比較において血腫の大きさに影響を及ぼさないとの報告がありました。また頭蓋内圧への

影響に関しても、病態モデルにおいて対照と比較のうえ、検証したのものはありませんでした。頭蓋内出血で「止血が完成していない時期」をあらかじめ同定することは不可能であり、合理的な記載とは言い難いものと思われま

#### (2) 海外のガイドラインとの矛盾

米国 American Heart Association/American Stroke Association の合同ガイドライン (Broderick J, et al: Stroke 2007;38:2001-2023) では、急性期脳出血患者に推奨される 7 つの静注降圧薬の二番目にニカルジピン(ペルジピン)が挙げられています。同薬の人種差による作用の違いは報告されていません。同一の薬剤が米国では使用を推奨され、日本では使用に制限を受けている現状は、BBM の観点からも、また脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、是正すべきと考えられます。

#### (3) 国内での使用状況

平成 20 年度厚生労働科学研究[H20-循環器等(生習)一般-019]「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班(主任研究者:豊田一則)が、急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査を行いました。このアンケートは、全国の日本脳卒中学会認定研修教育病院、日本脳神経外科学会A項/C項施設、日本神経学会教育(関連)施設に該当する全 1424 施設を対象に、2008 年 7 月中旬に調査を依頼したもので、8 月末現在で 564 施設(40%)からの回答が得られています。564 施設中急性期脳出血患者を診療しているのは 517 施設、うち発症 24 時間以内の脳出血患者に降圧療法を行うのは 515 施設で、過半数の 296 施設(57%)が第一選択薬にニカルジピン(ペルジピン)を、138 施設(27%)が同薬を第二選択薬に用いていました。296 施設中 285 施設が、本薬を第一選択薬とする理由として「降圧作用に優れる点」を挙げていました。一方で、133 施設(26%)がニカルジピン(ペルジピン)を急性期脳出血患者に用いるべきでないと答え、119 施設が「添付文書で制限されているために使いづらい」ことをその理由としていました。

#### (4) 代替薬の問題点

上記の全国アンケート調査中間解析では、ニカルジピン(ペルジピン)以外の第一選択薬として 180 施設がジルチアゼム(ヘルベッサール)を、35 施設がニトログリセリン(ミリスロール)を挙げていました。しかしジルチアゼムは使用時にしばしば徐脈が見られ、ニカルジピン(ペルジピン)よりもむしろ安全性に懸念があります。また急性期脳出血における降圧は、ニトログリセリン(ミリスロール)の適応に含まれません。このように、国内において、ニカルジピン(ペルジピン)に替わるより適切な降圧薬は無いようです。

以上

照会先: 日本高血圧学会 事務局  
〒113-0033  
東京都文京区本郷 3-28-8 日内会館 2 階  
TEL: 03-6801-9786 FAX: 03-6801-9787



(社) 日脳外第 61 号

平成 20 年 10 月 14 日

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

社団法人日本脳神経外科学会  
理事長 橋本 信実

### ニカルジピン(ベルジピン) 静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する要望書

緊急時の降圧薬として汎用されるニカルジピン(商品名:ベルジピンなど)の静注薬は、海外で脳出血急性期への使用が推奨され、国内でも実態としては多くの施設で脳出血患者に用いられています。しかしその反面で、添付文書の記述内容には脳出血患者に用い難い制限も含まれています。

しかしながら、以下の記載の通り、急性期脳出血の降圧療法薬としてニカルジピン(ベルジピン)を制限する根拠はあまりに希薄であり、国内外の実情と合わせるためにも、本薬の禁忌項目記載の削除をお願いし、本要望書を提出いたします。

#### 1. ニカルジピン(ベルジピン) 静注薬の禁忌事項記載に関する現状

わが国のベルジピン静注薬および内服薬の添付文書には、以下の患者への使用禁忌が記載されている。

(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 [出血を促進させる可能性がある。]

(2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある。]

他のカルシウム拮抗薬のうち、ニバジール(一般名:ニルバジピン)に同じ禁忌の記載がある。その他のカルシウム拮抗薬には、この記載はない。

欧米のニカルジピン(ベルジピン) 静注薬の添付文書には、この禁忌記載はない。

#### 2. 本要望書提出の契機

脳出血急性期の適切な降圧療法の確立は、臨床現場における喫緊の課題です。現在、米国ミネソタ大学の Qureshi 教授を主任研究者とする Antihypertensive Therapy in Acute Cerebral Hemorrhage Phase-III Trial (ATACH 2) が世界規模で行われてようとしておりますが、この研究では降圧薬としてニカルジピン(ベルジピン) 静注薬を選択することが求められております。仮に、この ATACH 2 に日本の研究者が共同参加する場合、上記の禁忌項目が大きなる障壁となります。したがって、このような我が国の現状を放置することは、本邦における脳卒中診療の進歩を阻害するばかりでなく、その国際性が問われることになると強く危惧するところであります。このような事情を鑑み社団法人日本脳神経外科学会としては、以下に挙げる理由を根拠に「この禁忌項目は適切なものとは言えない」との結論に達し、今回の要望書を提出させていただくことになりました。

#### 3. 急性期脳出血患者へのニカルジピン(ベルジピン) 禁忌が適切でないとする根拠

##### 科学的根拠の不在

ベルジピンによって脳血流が増えるとの報告はあるものの、病態モデルにて対照との比較からベルジピンによる出血の増悪、血腫の増大作用を検証した報告は現在までに無く、逆にプラセボとの比較において血腫の大きさに影響を及ぼさないとの報告があります。また頭蓋内圧への影響に関しても、病態モデルにおいて対照と比較のうえ、検証したものもありません。頭蓋内出血で「止血が完成していない時期」もあらかじめ同定することは不可能で、合理的な記載と言えないものと思われる。

##### 海外のガイドラインとの矛盾

米国 American Heart Association/American Stroke Association の合同ガイドライン(Broderick J, et al: Stroke 2007;38:2001-2023) では、急性期脳出血患者に推奨される7つの静注降圧薬の二番目にニカルジピン(ベルジピン) を挙げています。同薬の人種差による作用の違いは報告されておらず、同一の薬剤が米国で使用を推奨され日本で使用に制限を受けている状況は、合理的ではありません。脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、是正すべきものと考えます。



国内での使用状況

平成20年度厚生労働科学研究[H20-循環器等(生習)―一般-019]「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」が行った、急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査の中間解析結果を記します。このアンケートは全国の日本脳卒中学会認定研修教育病院・日本脳神経外科学会A項/C項施設・日本神経学会教育(関連)施設に該当する全1424施設に本年7月中旬に調査を依頼し、8月末現在で564施設(40%)から回答を得ました。564施設中急性期脳出血患者を診療しているのは517施設。そのうち発症24時間以内の脳出血患者に降圧療法を行うのは515施設で、過半数の296施設(57%)が第一選択薬にニカルジピン(ベルジピン)を、138施設(27%)が第二選択薬に同薬を用いていました。296施設中285施設が、本薬を第一選択薬とする理由として降圧作用に優れる点を挙げていました。一方で、138施設(26%)がニカルジピン(ベルジピン)を急性期脳出血患者に用いるべきでないと答え、119施設が「添付文書で制限されているために使いづらい」ことをその理由にしています。このように、国内でも大多数の施設が脳出血患者にニカルジピン(ベルジピン)を用いており、同薬の禁忌項目記載は現場の実情に合っていない。

代替薬の問題点

上記の全国アンケート調査中間解析では、ニカルジピン(ベルジピン)以外の第一選択薬として180施設がジルチアゼム(ヘルベッサーなど)を、35施設がニトログリセリン(ミスロール)を挙げていました。しかしジルチアゼムは使用時の徐脈出現がしばしば見られ、ニカルジピン(ベルジピン)よりもむしろ安全性に問題が多いようです。また急性期脳出血における降圧には、ニトログリセリン(ミスロール)の適応がありません。このように、ニカルジピン(ベルジピン)に替わるより適切な降圧薬はないのが現状と思われます。

以上

別添3

海外添付文書記載状況

ニカルジピン塩酸塩注射液	日本	米 国
ベルジピン注射液 2mg/ベルジピン注射液 10mg/ベルジピン注射液 25mg 2009年7月改訂 アステラス製薬株式会社 【効能・効果】 手術時の異常高血圧の救急処置 高血圧性緊急症 急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)	ベルジピン注射液 2mg/ベルジピン注射液 10mg/ベルジピン注射液 25mg 2009年7月改訂 アステラス製薬株式会社 【効能・効果】 手術時の異常高血圧の救急処置 高血圧性緊急症 急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)	Cardene I.V. Premixed Injection (0.1 mg/mL) in either 4.8% Dextrose or 0.86% Sodium Chloride September 2010 EKR Therapeutics, Inc. 1. INDICATIONS AND USAGE 1.1 Hypertension Cardene I.V. (nicardipine hydrochloride) Premixed Injection is indicated for the short-term treatment of hypertension when oral therapy is not feasible or not desirable. For prolonged control of blood pressure, transfer patients to oral medication as soon as their clinical condition permits [see Dosage and Administration (2.6)].
【禁忌】 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 2. 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者	記載なし	記載なし
【重要な基本的注意】	5. WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Excessive Pharmacodynamic Effects In administering nicardipine, close monitoring of blood pressure and heart rate is required. Nicardipine may occasionally produce symptomatic hypotension or tachycardia. Avoid systemic hypotension when administering the drug to patients who have sustained an acute cerebral infarction or hemorrhage.	5. WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Excessive Pharmacodynamic Effects In administering nicardipine, close monitoring of blood pressure and heart rate is required. Nicardipine may occasionally produce symptomatic hypotension or tachycardia. Avoid systemic hypotension when administering the drug to patients who have sustained an acute cerebral infarction or hemorrhage.

文献一覧及び原典

文献番号	文献題名、筆者等	対象成分名	概要
非臨床試験			
1	竹中豊一, 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-(2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride)(YC-93)の脳循環に対する作用. 基礎と臨床. 1974; 8: 51-64 報告書引用文献2	ニカルジピン, イソキサプリン, パパベリン, cinnarizine	ニカルジピンの脳循環に対する作用についてイソキサプリン, パパベリン, cinnarizineを対照薬として比較検討した。その結果, ニカルジピンは0.001~0.01 mg/kgの静注でイヌの椎骨動脈血流量・上矢状洞血流量, サルの内頸動脈血流量及びヒメコの大脳皮質局所脳血流量を用量依存的に増加させた。本剤の脳血管拡張作用は対照薬より強力であり, 作用持続時間も長かった。
2	竹中豊一, Ca++拮抗薬の薬理学的研究: 新Ca++拮抗薬血管拡張薬2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-(2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl ester -methyl ester hydrochloride)(YC-93)の循環, 自律神経及び平滑筋に対する作用とその作用機序. 東邦医学雑誌. 1979; 28: 48-81 報告書引用文献5	ニカルジピン	ニカルジピンの心血管作用, 自律神経作用及び平滑筋作用から作用機序について検討した。各種動物試験から, 本剤の血管拡張・平滑筋弛緩作用には交感神経・中脳神経や特定の平滑体の関与はなく, 血管平滑筋におけるカルシウム拮抗作用は他の薬剤に比べ強力であり, 椎骨・脳動脈血流量の増加作用が顕明であることが明らかとなった。また, 本剤の心臓抑制作用は弱く, 脳及び冠血管の過敏性疾患に対しての使用・高血圧治療への応用可能性が示唆された。
3	Young AR, Barry DJ, MacKenzie ET, Robert JP. Cerebro-vascular effects of so-called 'vasodilators' in the anaesthetized rat. Eur Neurol. 1983; 22: 142-153	ジヒドロエルゴトキシン, イフェンプロジル, naftidrofuryl, ニカルジピン, ニセルゴリン, パパベリン, vincamina	麻酔ラットを用いて, 脳疾患に用いる薬剤(血管収縮剤としてジヒドロエルゴトキシン, イフェンプロジル, naftidrofuryl, vincamina, 血管拡張剤としてニカルジピン, パパベリン)の脳循環に与える影響の違いについて比較検討した。その結果, 血管収縮剤の脳血流量に与える影響は弱やかなものであるが, 血管拡張剤は顕著な脳血流量増加作用を示した。
4	Sakabe T, Nagai I, Ishikawa T, Takeshita H, Masuda T, Matsumoto M, Tateishi A. Nifedipine increases cerebral blood flow but does not improve neurologic recovery in a canine model of complete cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 1990; 9: 684-690 報告書引用文献4	ニカルジピン	イヌの脳血モデルを用いてニカルジピンの脳血流量に対する影響と神経学的予後について検討した。その結果, ニカルジピン投与群においては脳血流量の一時的な上昇の後, 虚血前の状態への回復がみられたのに対し, 非投与群では脳血流量の過度の低下が認められた。また, 神経学的予後にはニカルジピンの投与の影響は認められなかった。
5	山川健次, 佐々木富男, 中込忠好, 齊藤勇, 高倉公明. 実験的脳血管攣縮におけるNifedipine大量投与の効果. 薬理と治療. 1990; 18: 3517-3522	ニカルジピン	イヌの自家血大補注モデルを用いて, ニカルジピンの大量静注による血管攣縮予防効果・寛解効果について検討したところ, ニカルジピンの大量静注により脳血管拡張作用, 脳血流量増加, 心拍出量増加作用が認められたが, 発症後時間経過とともに脳血管の寛解効果は低下した。
6	Tanaka M, Yoshida Y, Mitomi A, Nakazawa M, Imai S. Effects of calcium antagonists, felodipine and nifedipine, on cerebral circulation in dogs. Jpn J Pharmacol. 1990; 52: 273-279 報告書引用文献3	フェロジピン, ニカルジピン	カルシウム拮抗薬フェロジピンとニカルジピンの脳循環に対する影響について, イヌを用いて検討した。その結果, 両薬剤共に用量依存的な血圧低下, 脳血流量の増加が認められた。ニカルジピンに比べて, 脳血流量への影響はフェロジピンで大きかった。
7	山田輝臣, 原田朋香, 島本明子, 杉本壽子, 西村直菜. 麻酔イヌにおける塩酸ロメリジン・ニカルジピン・ジルチアゼム・ベラパミル・ジメチルアジンに対する作用. 薬理と治療. 1997; 25: 787-802	ロメリジン, フルナリジン, ニカルジピン, ジルチアゼム, ベラパミル, ジメチルアジン	麻酔イヌを用い, ロメリジン・ニカルジピンの降圧・血流量増加効果についてカルシウム拮抗薬(フルナリジン, ニカルジピン, ジルチアゼム, ベラパミル)及びセロトニン拮抗薬(ジメチルアジン)と比較した。その結果, 全ての薬剤において用量依存的に椎骨動脈・大脳動脈・前腸管調節動脈の血流量増大と血圧低下が認められ, 血流量増大作用に比べ血圧低下作用はより軽微なものと認められた。ロメリジンはより選択的に血流量増加作用を有することが明らかとなった。

文献番号	文献題名、筆者等	対象成分名	概要
8	Matsuzaki T, Kano T, Katayama Y, Nakamura S, Harada T. Intravenous infusion of calcium antagonist, nifedipine, does not increase intracranial pressure: evaluation in a rat model of transient cerebral ischemia and reperfusion. Neurol Res. 2008; 30: 531-535 報告書引用文献2	ニカルジピン	急性の産血性脳卒中における降圧降圧剤の早期使用時の頭蓋内圧亢進リスクについて検討するため, 大脳産血モデルラットに対するニカルジピン投与による影響について検討した。一過性の産血及び再灌流の8時間を経験した結果, 平均動脈圧はニカルジピンの低用量又は高用量の投与により, それぞれ10%, 20%減少したが, 頭蓋内圧については, ニカルジピン投与による影響は認められなかった。
臨床研究			
9	宮田茂, 刀野健治, 沢島和郎. YC-93(塩酸ニカルジピン)の内頸動脈血流に及ぼす影響と臨床効果について. 基礎と臨床. 1978; 13: 1192-1198	ニカルジピン	ニカルジピンの脳循環に対する作用を検討し, 脳循環障害に起因する脳症状に対する効果について検討した。脳卒中後遺症等18例について内頸動脈血流に対する本剤の作用を, 脳循環に基づくと考えられる自覚症状18例について本剤の臨床効果をそれぞれ検討した結果, ニカルジピン投与により内頸動脈血流量の特長的な増加, 脳循環障害に基づくと考えられる不快な症状軽減が認められた。
10	Nishikawa T, Omote K, Namiki A, Takahashi T. The effect of nifedipine on cerebrospinal fluid pressure in humans. Anesth Analg. 1988; 65: 507-510	ニカルジピン	ニカルジピンの脳脊髄血流圧への影響について頭蓋内病変のない外科手術施行患者47例を対象にニカルジピンを段階的に漸増投与した。その結果, 本剤漸増ごとに投与1~2分をピークとした脳脊髄血流圧の速やかな上昇と定常状態への回復が認められ, 脳脊髄血流圧の変化は血圧と脳脊髄血流圧の低下, 心拍数の増加に関連していた。
11	平山晃男, 加納恒男, 藤原川隆, 林成之, 大畑正昭. 脳血管疾患患者の頭蓋内圧亢進に対する血圧降下剤の影響について. 日本救急医学会誌. 1993; 14: 678-679	ニトログリセリン, ニカルジピン, ジルチアゼム, trimetaphan	脳内出血20例, くも膜下出血10例を対象に血圧降下剤の使用による頭蓋内圧や脳脊髄液圧への影響について検討した。使用しなかった薬剤(ニトログリセリン, ニカルジピン, ジルチアゼム, trimetaphan)も血圧低下作用を示したが, ニトログリセリン, ニカルジピンは頭蓋内圧及び脳脊髄液圧に及ぼす影響が強く, ジルチアゼムは比較的軽度であった。トリメタファンは頭蓋内圧・脳脊髄液圧への影響は少なかった。頭蓋内圧亢進を伴う症例への降圧剤使用については, その脳血管拡張作用による増悪の有無を考慮して使用する必要がある。
12	吉永敏, 飯村政, 増山善明, 藤田亨男, 石井富男, 竹田秀祐, 武田忠康, 真藤裕人, 藤島正敏, 荒川雅夫, 久遠浩. 高血圧性緊急症および脳動脈硬化に対する塩酸ニカルジピン注射液の臨床的有用性の検討. 注射用塩酸ニカルジピン比較対照薬とした第三相試験. 医学のあゆみ. 1989; 165: 437-456	ニカルジピン, ジルチアゼム	緊急な降圧を必要とする患者53例に対して, 塩酸ニカルジピン又は塩酸ジルチアゼムを点滴静脈内投与し, 単盲検開比較試験法にて降圧効果, 安全性及び有効性を比較検討した。その結果, 降圧効果は両群で有意な差はなかったが, 効果の安定性においてはニカルジピン群が有意に優れているとの結果となった。副作用は, ニカルジピン群で顔面紅潮等, ジルチアゼム群では心伝導系障害等, それぞれの薬理作用に関連した事象が認められた。緊急降圧が必要とされた患者に対して, 塩酸ニカルジピンの静注は良好且つ安定な降圧効果が得られ, 塩酸ジルチアゼム同様に有用な薬剤と考えられた。
13	Kuriyama Y, Hashimoto H, Nagatsuka K, Sawada T, Omote T. Effect of dihydropyridines on cerebral blood vessels. J hypertension Suppl. 1993; 11: S9-S12	ニカルジピン, ニフェジピン	高血圧を伴う脳卒中後遺症の患者におけるカルシウム拮抗薬の脳循環に与える影響について検討するため, ニカルジピン及びニフェジピンを経口投与した急性期又は慢性期の患者における局所脳血流量を比較した。その結果, 両剤共に平均動脈血圧低下作用が認められたが, 平均脳血流量についてはニカルジピンの単回経口投与においては有意な増加が認められたのに対し, ニフェジピンでは認められず, ニフェジピン, ニカルジピンは, それぞれ血圧低下, 脳血管拡張作用を有すると考えられる。
14	Chen TL, Sun WZ, Gheng YJ, Loe TS, Lin SY, Lin CJ. Comparison of antihypertensive effects of nifedipine with nitroglycerin for perioperative hypertension. Acta Anaesthesiol Sin. 1995; 33: 199-204. 報告書引用文献14	ニカルジピン, ニトログリセリン	40例の術前短時間高血圧患者をニカルジピン群又はニトログリセリン群にランダムに割り付け, 術前期の高血圧患者に対する治療効果を比較検討した。その結果, 2群共に降圧作用や血流コントロールにおいて効果が認められ, ニトログリセリン群に比べてニカルジピン群において, 心拍数に大きな影響なく速やかに血圧コントロールが可能であった。低血圧や頻脈の発現リスクはニカルジピン群で有意に低かった。本研究より, 高血圧の治療においてニカルジピンはニトログリセリンと同様の効果を示し, 用量反応効果の安定性と低血圧や頻脈の少なさという利点が認められた。

文献番号	文献題名、筆者等	対象成分名	概要
15	Ping Tao, De-Yu Zheng, Xia-Jun Yu Effects of intravenous nicardipine in Chinese patients with hypertensive emergencies. <i>Curr Ther Res Clin Exp.</i> 1998; 59: 188-195	ニカルジピン	53例の高血圧性緊急症を対象に、ニカルジピンの有効性及び安全性を評価するため、急送投与の有無により2群に割り付け、無作為化二重盲検試験を行った。両群とも、持続的な投与を行っている間の血圧は安定しており、副作用は一時的で軽微なものであった。静注単剤と持続・急速併用は高血圧性緊急症の治療において同等の効果を示すことが示された。
16	Nishiyama T, Yokoyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Continuous nicardipine infusion to control blood pressure after evacuation of acute cerebral hemorrhage. <i>Can J Anaesth.</i> 2000; 47: 1196-1201. 報告書引用文献13	ニカルジピン	急性期脳出血におけるニカルジピンの持続投与の効果を検討するため、72時間以上ニカルジピンの静注を行った22例の急性期脳出血患者について頭蓋内圧・中大脳動脈速度・脳灌流圧等を測定し、解析した。その結果、ニカルジピンの静注は、頭蓋内血圧や中大脳動脈速度、脳出血や浮腫等に影響を与え、ことなく20~30%の降圧効果を示した。
17	香野洋、種福幸司、坂田陽己、鈴木伸一、宮原広輝、遠家正、山本勇夫。脳血管造影検査中に脳血流量の顕著な増大を呈した増悪ファスジル投与例。 <i>Therapeutic research.</i> 2000; 21: 1635-1640	ファスジル、ニカルジピン	<sup>99m</sup> Tc-HMPAO SPECT (hexamethylpropylene amine oxime single photon emission computerized tomography) を用いてくも膜下出血後の脳血管造影検査と脳血流との関連性について評価した。くも膜下出血後のクリッピング術後の患者において、ファスジル投与後及びニカルジピン投与後の投与により速やかな脳血流量の増大が認められた。また、脳血管造影検査期においても脳血管造影薬の長期的作用等と考えられる脳血流量の増大が認められた。
18	Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagami T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. <i>Stroke.</i> 2004; 35: 1364-1367 報告書引用文献12	ニカルジピン・ジルテアゼム他	急性期脳出血患者76例を対象に、収縮期血圧最高値と入院後48時間までの血腫拡大リスクとの関連性についてシフトロスケープタイプに調査した。その結果、16例において血腫拡大が認められ、血腫拡大の認められた群は認められなかった群に比べて平均最大収縮期血圧が有意に高かった。また、140 mmHgまでの降圧の方が160 mmHgまでの降圧と比較して血腫拡大のリスクが有意に低かった。なお、降圧治療には主に静注のニカルジピン、ジルテアゼムが使用されていた。
19	Badjatia N, Topcuoglu MA, Pryor JC, Rabinov JD, Ogilvy-GS, Carter BS, Rordorf GA. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i> 2004; 25: 819-826	ニカルジピン	動脈瘤性くも膜下出血後の血管痙攣に対する治療としてのニカルジピンの動脈内投与の効果と安全性について24例の患者を対象にプロスペクティブに検討した。その結果、6例において頭蓋内圧の上昇が認められたが、うち5例では速やかに回復した。有効性について解析した18例のうち、8例において神経学的な改善が認められ、血管痙攣に対する遠隔ニカルジピンの動脈内投与による治療効果が示唆された。
20	Qureshi AI, Harris-Lone P, Kirmani JF, Ahmed S, Jacob M, Zade Y, Divani AA. Treatment of acute hypertension in patients with intracerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines. <i>Crit Care Med.</i> 2006; 34: 1975-1980 報告書引用文献11	ニカルジピン	脳出血における降圧療法が血腫拡大やそれに引き続く死亡・障害リスクを抑制するという仮定に基づき、発症後24時間以内の脳出血を伴う急性高血圧29例において治療の可能性及び安全性を評価した。降圧治療にはニカルジピンを用い、平均血圧を130 mmHg未満に維持させた(平均の血圧の目標は、当時のAmerican Heart Association Guidelinesに従っている)。その結果、29例中25例と高い割合で目標血圧コントロールが達成され、4例の神経学的悪化、5例の血腫拡大が認められ、1か月予後良好例は11例、死亡は9例であった。
21	Itabashi R, Toyoda K, Yasaki M, Kuwashiro T, Nakagaki H, Miyashita F, Okada Y, Naritomi H, Minematsu K. The impact of hyperacute blood pressure lowering on the early clinical outcome following intracerebral hemorrhage. <i>J Hypertens.</i> 2008; 26: 2018-2021.	ニカルジピン、ニトログリセリン 必要に応じてジルテアゼムを追加	脳出血急性期における降圧治療の予後への影響を検討するため、入院時血圧が180/105 mmHg以上であった患者244例に対する発症24時間以内の降圧治療の影響を調査した。その結果、24時間の平均収縮期血圧が138 mmHg以下の群は156 mmHg以上の群に比べて、3週間後に完全自立の転帰となる割合が高かった。一方で、平均拡張期血圧や血圧低下率の差は転帰への影響が認められなかった。

文献番号	文献題名、筆者等	対象成分名	概要
22	Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Healey E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Morgenstern LB, Chalmers J, Wang JG; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2008; 7: 391-399 報告書引用文献7	降圧剤全体(特に指定無し)	脳出血急性期の高血圧に対する降圧療法について、有効性及び安全性を評価するための大規模臨床研究(intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial: INTERACT)のパイロットスタディ(INTERACT1)を行った。症状発現後6時間以内にてOTにて脳出血と診断された404例の患者を標準血圧管理群(目標収縮期血圧160 mmHg)と強化降圧群(同140 mmHg)の2群に無作為に割り付け、24時間の血腫容積の変化や80日間の臨床予後等を評価した。本試験において使用する医薬品(ラベナロール、ニカルジピン、ヒドラルゾン、プロピロール等)に制限はなかった。その結果、平均血腫容積の拡大は強化降圧群の方がより低く抑えられていた。また、有害事象発現に関しては2群間に差はなかった。
23	Anderson CS, Huang Y, Arima H, Healey E, Skulina C, Parsons MW, Peng B, Li Q, Su S, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Morgenstern LB, Chalmers J, Wang JG; INTERACT Investigators. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT). <i>Stroke.</i> 2010; 41: 307-312 報告書引用文献8	降圧剤全体(特に指定無し)	INTERACT1において血腫容積及び浮腫に関するOTデータのある患者を対象に発症後24時間及び72時間における血腫拡大や浮腫への影響について解析したところ、発症後72時間における血腫容積の拡大は強化降圧群においてより抑制されており、脳出血において早期に十分な降圧を行うことが血腫拡大抑制効果につながるということが再確認された。
24	Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) Investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. <i>Crit Care Med.</i> 2010; 38: 837-48. 報告書引用文献9	ニカルジピン	脳出血急性期における降圧治療の有効性を検証するための臨床研究(Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage: ATACH)のパイロット試験(ATACH1)として、オーブンラベルの前方研究を行った。目標収縮期血圧を3群(110~140 mmHg/140~170 mmHg/170~200 mmHg)としてニカルジピンによる降圧療法の安全性と効果性を確認した結果、症状発現後6時間以内の80例の脳出血患者において、いずれの群においても神経学的増悪率、有害事象発生率、3か月後死亡事象は予測される値に比べて低く、脳出血急性期における降圧治療に関する検証可能性、安全性が認められた。
25	Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehteshami A, Ezzeddine MA, Goldstein JN, Hussein HM, Suri MF, Tariq N; Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage Study Investigators. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. <i>Arch Neurol.</i> 2010; 67: 570-578. 報告書引用文献10	ニカルジピン	高血圧を伴う脳出血に対する降圧療法における降圧レベルと血腫拡大・血腫周囲の浮腫・3か月予後の関連性をATACH1試験における降圧レベルの詳細データを用い、post hoc解析した結果、降圧の程度と血腫拡大、3か月予後に有意な関連性は認められなかったが、脳出血急性期における降圧療法の検証の評価を行うための試験デザインの方向性を見出した。
総説等			
26	Takenaka T, Henda J. Cerebrovascular effects of YO-93, a new vasodilator, in dogs, monkeys and human patients. <i>Int J Clin Pharmacol Biopharm.</i> 1978; 17: 1-11	ニカルジピン	非臨床・臨床において、ニカルジピンの脳血管に与える影響について脳血流速度変化を測定し検討した。その結果、イヌ、サル、ヒトのいずれにおいてもニカルジピン投与により脳血流速度の上昇が認められた。この際、血圧は低下していることから、ニカルジピンに脳血管を直接拡張する作用があることから示唆される。
27	Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. <i>N Engl J Med.</i> 2001; 344: 1450-1460		高血圧や血管奇形は非特異的な脳出血の発症や再発のリスクファクターである。脳出血後の神経学的増悪を防ぐために新しい治療の開発が必要であるが、降圧剤や外科的治療の是非については議論の余地があり、降圧剤使用の血腫拡大への影響についてはさらなるランダム化臨床試験が必要である。

文献番号	文献題名、著者等	対象成分名	概要
28	Curran MP, Robinson DM, Keating GM. Intravenous nicardipine: its use in the short-term treatment of hypertension and various other indications. <i>Drugs</i> . 2008; 66: 1755-1782.	ニカルジピン	静注ニカルジピンは急速な血圧のコントロールの必要な状況において用いられ、重症あるいは前後の高血圧に対して用いられる。臨床試験において、動脈圧性も膜下出血におけるニカルジピンの脳血管収縮の抑制作用が認められているが、3か月の臨床的予後は標準治療を受けた患者と差はない。また、静注ニカルジピンは急性期脳出血や脳血管性脳卒中等への使用について検証されている。静注ニカルジピンは、重症の患者や手術中の患者等の経口剤の使用が認められないあるいは望まれない場合において有用である。
その他関連文献			
29	PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. <i>Lancet</i> . 2001; 358: 1033-1041	ペリンドプリル ペリンドプリル+インダパミド	ペリンドプリルによる脳卒中再発抑制効果を検討するため、脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往のある患者6105例を対象にプロスペクティブに調査した。4年以上の追跡の結果、ペリンドプリル投与により血圧は低下し、プラセボと比較して再発脳卒中の相対リスクは28%低下した。また、インダパミドを併用した群では、相対リスクは43%低下した。
30	Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. <i>Lancet</i> . 2003; 362: 1527-1535	アンジオテンシン変換酵素 (ACE)阻害剤、カルシウムチャネル拮抗剤、アンジオテンシン受容体阻害剤 (ARBs)、β遮断剤、利尿剤	29の無作為化臨床試験を解析し、降圧剤の心血管系事象(脳卒中を含む)の発現抑制効果について考察した。その結果、ACE阻害剤及びカルシウム拮抗薬において心血管系事象の抑制効果が認められ、より降圧目標を越えた方が抑制効果が高かった。またARBの治療においてもコントロールと比較して抑制効果が認められた。心血管系事象発現リスクについて各薬剤群間に有意差は認められず、降圧効果とリスク抑制との関連性が示唆された。
31	Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant G, Manca G, Neal B, Whitworth J, Zanchetti A; International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. <i>J Hypertens</i> . 2003; 21: 665-672	各種降圧剤	[国際高血圧学会 (ISH)による、脳卒中急性期での血圧管理に対する声明] 高血圧は脳血管性脳梗塞や脳出血の発症に非常に多くみられ、予後を左右する。脳卒中患者の約50%において高血圧に対する治療を行うが、この血圧管理については未だ確立されておらず、血圧変化による脳血流量と脳代謝への影響について、大規模な試験でのさらなる検証が必要である。
32	Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. <i>Hypertension</i> . 2004; 43: 18-24		32の臨床試験・研究について(n=10882)、急性期脳卒中における血圧と予後(死亡、悪化、脳卒中再発、血腫の拡大)に関するシステムティックレビューを行った。その結果、平均血圧の上昇と死亡には有意な関連性が認められた。死亡とそれに準ずるものと収縮期血圧・拡張期血圧との有意な関連性も脳出血患者において認められた。脳血管性脳卒中あるいは脳出血においては、高血圧は死亡や症状の悪化等に関連しており、緩やかな血圧低下による予後の改善が期待される。
33	Qureshi AI, Mohammad YM, Yahia AM, Suarez JL, Siddiqui AM, Kirmani JF, Suri MF, Kolb J, Zaidat OO. A Prospective Multicenter Study to Evaluate the Feasibility and Safety of Aggressive Antihypertensive Treatment in Patients With Acute Intracerebral Hemorrhage. <i>J Intensive Care Med</i> . 2005; 20: 34-42	ラベタロール、ヒドラルジン、ニトログルシド	脳内出血を伴う急性期高血圧患者を対象に静注降圧治療の可能性及び安全性について評価するための多施設観察研究を行った。27例について症状発現後24時間以内に収縮期血圧160 mmHg以下、拡張期血圧90 mmHg以下に管理するため治療を行った結果、神経学的増悪・血腫拡大がそれぞれ2例ずつ認められた。発症後8時間以内に治療した場合の方が機能の予後が良く、急性期治療は早めに行う必要があると考えられる。
34	Qureshi AL. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. <i>Neurocrit Care</i> . 2007; 6: 56-66	ニカルジピン	[ATACH試験のプロトコルの詳細を示した文献] 脳出血における高血圧に対する降圧治療の認否性と安全性を検証するための多施設オープンラベルのバイアウト研究として、Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)試験を行う。

別添 5

国内副作用報告の集積状況

ニカルジピン塩酸塩 (注射剤) 国内当局報告ライブラリスト (平成 23 年 4 月 30 日 データ ロック)

No.	報告年	識別番号	性別	年齢	一般的名称	副作用名	経緯
1	2003	C03-02747	男	49 歳	ニカルジピン塩酸塩	脳出血の増悪	死亡

概要  
指のしびれのため来院しCTにて脳内の出血を確認した患者において、180 mmHgまで上昇した血圧に對して本剤を使用後、CTにて出血部位の拡大が認められた。

平成 20 年 10 月 3 日

厚生労働省医薬食品局  
安全対策課 課長 森 和彦 殿

有限責任中間法人日本脳卒中学会  
理事長 篠原 幸夫

ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する  
日本脳卒中学会からの要望書

緊急時の降圧薬として、国内外で頻用されているニカルジピン(商品名:ペルジピンなど)静注薬は、海外では脳出血急性期への使用が推奨され、国内でも実態としては多くの施設で脳出血患者に用いられています。しかしながら、現行の添付文書には脳出血患者に用い難い制限が記載されています。

日本脳卒中学会でこの問題を慎重に検討した結果、本薬を急性期脳出血に対する降圧薬として制限する根拠に乏しく、国内外の実情と合わせるためにも、本薬の禁忌項目記載を削除、修正することが妥当であると判断しました。

このたび、本要望書を提出いたしますので、ご検討のほど、宜しくお願い申し上げます。

記

1. ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載に関する現状

わが国のペルジピン静注薬および内服薬の添付文書には、以下の患者への使用禁忌が記載されています。

- (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 [出血を促進させる可能性がある。]
- (2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある。]

他のカルシウム拮抗薬のうち、ニバジール(一般名:ニルバジピン)に同じ禁忌の記載があります。その他のカルシウム拮抗薬には、この記載はありません。

欧米のニカルジピン(ペルジピン)静注薬の添付文書には、この禁忌記載はありません。

2. 急性期脳出血患者へのニカルジピン(ペルジピン)投与を禁忌とすることが適切でないと考える根拠

(1) 科学的根拠に乏しい

ペルジピンによって脳血流が増えるとの報告はあるものの、病態モデルにて対照との比較からペルジピンによる出血の増悪、血腫の増大作用を検証した報告は現在までに無く、逆にプラセボとの比較において血腫の大きさに影響を及ぼさないとの報告がありました。また頭蓋内圧への影響に関しても、病態モデルにおいて対照と比較のうえ、検証したのものありませんでした。頭蓋内出血で「止血が完成していない時期」をあらかじめ同定することは不可能であり、合理的な記載とは言えないものと思われます。

(2) 海外のガイドラインとの矛盾

米国 American Heart Association/American Stroke Association の合同ガイドライン(Broderick J, et al: Stroke 2007;38:2001-2023)では、急性期脳出血患者に推奨される7つの静注降圧薬の二番目にニカルジピン(ペルジピン)が挙げられています。同薬の人種差による作用の違いは報告されていません。同一の薬剤が米国では使用を推奨され、日本では使用に制限を受けている現状は、EBMの観点からも、また脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、是正すべきと考えられます。

(3) 国内での使用状況

平成20年度厚生労働科学研究[H20-循環器等(生習)一般-019]「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班(主任研究者:豊田一則)が、急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査を行いました。このアンケートは、全国の日本脳卒中学会認定研修教育病院、日本脳神経外科学会A項/C項施設、日本神経学会教育(関連)施設に該当する全1424施設を対象に、2008年7月中旬に調査を依頼したもので、8月末現在で564施設(40%)からの回答が得られています。564施設中急性期脳出血患者を診療しているのは517施設、うち発症24時間以内の脳出血患者に降圧療法を行うのは515施設で、過半数の296施設(57%)が第一選択薬にニカルジピン(ペルジピン)を、138施設(27%)が同薬を第二選択薬に用いていました。296施設中285施設が、本薬を第一選択薬とする理由として「降圧作用に優れる点」を挙げていました。一方で、133施設(26%)がニカルジピン(ペルジピン)を急性期脳出血患者に用いるべきでないと答え、119施設が「添付文書で制限されているために使いづらい」ことをその理由としていました。

#### (4) 代替薬の問題点

上記の全国アンケート調査中間解析では、ニカルジピン(ベルジピン)以外の第一選択薬として180施設がジルチアゼム(ヘルベッサーなど)を、35施設がニトログリセリン(ミリスロール)を挙げていました。しかしジルチアゼムは使用時にしばしば徐脈が見られ、ニカルジピン(ベルジピン)よりもむしろ安全性に懸念があります。また急性期脳出血における降圧は、ニトログリセリン(ミリスロール)の適応に含まれません。このように、国内において、ニカルジピン(ベルジピン)に替わるより適切な降圧薬は無いようです。

以上



(社) 日脳外第 6 1 号  
平成 20 年 10 月 14 日

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

社団法人日本脳神経外科学会  
理事長 橋本 信希

ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する要望書

緊急時の降圧薬として汎用されるニカルジピン(商品名:ペルジピンなど)の静注薬は、海外で脳出血急性期への使用が推奨され、国内でも実態としては多くの施設で脳出血患者に用いられています。しかしその反面で、添付文書の記述内容には脳出血患者に用い難い制限も含まれています。

しかしながら、以下の記載の通り、急性期脳出血の降圧療法薬としてニカルジピン(ペルジピン)を制限する根拠はあまりに希薄であり、国内外の実情と合わせるためにも、本薬の禁忌項目記載の削除をお願いしたく、本要望書を提出いたします。

1. ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載に関する現状

わが国のペルジピン静注薬および内服薬の添付文書には、以下の患者への使用禁忌が記載されている。

(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【出血を促進させる可能性がある。】

(2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者【頭蓋内圧を高めるおそれがある。】

他のカルシウム拮抗薬のうち、ニバジール(一般名:ニルバジピン)に同じ禁忌の記載がある。その他のカルシウム拮抗薬には、この記載はない。

欧米のニカルジピン(ペルジピン)静注薬の添付文書には、この禁忌記載はない。

2. 本要望書提出の契機

脳出血急性期の適切な降圧療法の確立は、臨床現場における喫緊の課題です。現在、米国ミネソタ大学の Qureshi 教授を主任研究者とする Antihypertensive Therapy in Acute Cerebral Hemorrhage Phase III Trial (ATACH 2)が世界規模で行われてようとしておりますが、この研究では降圧薬としてニカルジピン(ペルジピン)静注薬を選択することが求められております。仮に、この ATACH 2 に日本の研究者が共同参加する場合、上記の禁忌項目が大きな障碍となります。したがって、このような我が国の現状を放置することは、本邦における脳卒中診療の進歩を阻害するばかりでなく、その国際性が問われることになると強く危惧するところであります。このような事情を鑑み社団法人日本脳神経外科学会としては、以下に挙げる理由を根拠に「この禁忌項目は適切なものとは言えない」との結論に達し、今回の要望書を提出させていただくことになりました。

3. 急性期脳出血患者へのニカルジピン(ペルジピン)禁忌が適切でないと考える根拠

科学的根拠の不在

ペルジピンによって脳血流が増えるとの報告はあるものの、病態モデルにて対照との比較からペルジピンによる出血の増悪、血腫の増大作用を検証した報告は現在までに無く、逆にプラセボとの比較において血腫の大きさに影響を及ぼさないとの報告があります。また頭蓋内圧への影響に関しても、病態モデルにおいて対照と比較のうえ、検証したものもありません。頭蓋内出血で「止血が完成していない時期」もあらかじめ同定することは不可能で、合理的な記載と言い難いものと思われる。

海外のガイドラインとの矛盾

米国 American Heart Association/American Stroke Association の合同ガイドライン(Broderick J, et al: Stroke 2007;38:2001-2023)では、急性期脳出血患者に推奨される7つの静注降圧薬の二番目にニカルジピン(ペルジピン)を挙げています。同薬の人種差による作用の違いは報告されておらず、同一の薬剤が米国で使用を推奨され日本で使用に制限を受けている状況は、合理的ではありません。脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、是正すべきものと考えます。



#### 国内での使用状況

平成20年度厚生労働科学研究[H20—循環器等(生習)—一般—019]「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」が行った、急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査の中間解析結果を記します。このアンケートは全国の日本脳卒中学会認定研修教育病院・日本脳神経外科学会A項/C項施設・日本神経学会教育(関連)施設に該当する全1424施設に本年7月中旬に調査を依頼し、8月末現在で564施設(40%)から回答を得ました。564施設中急性期脳出血患者を診療しているのは517施設、そのうち発症24時間以内の脳出血患者に降圧療法を行うのは515施設で、過半数の296施設(57%)が第一選択薬にニカルジピン(ペルジピン)を、138施設(27%)が第二選択薬に同薬を用いていました。296施設中285施設が、本薬を第一選択薬とする理由として降圧作用に優れる点を挙げていました。一方で、133施設(28%)がニカルジピン(ペルジピン)を急性期脳出血患者に用いるべきでないと答え、119施設が「添付文書で制限されているために使いづらい」ことをその理由にしていました。このように、国内でも大多数の施設が脳出血患者にニカルジピン(ペルジピン)を用いており、同薬の禁忌項目記載は現場の実情に合っていない。

#### 代替薬の問題点

上記の全国アンケート調査中間解析では、ニカルジピン(ペルジピン)以外の第一選択薬として180施設がジルチアゼム(ヘルベッサーなど)を、35施設がニトログリセリン(ミリスロール)を挙げていました。しかしジルチアゼムは使用時の徐脈出現がしばしば見られ、ニカルジピン(ペルジピン)よりもむしろ安全性に問題が多いようです。また急性期脳出血における降圧には、ニトログリセリン(ミリスロール)の適応ではありません。このように、ニカルジピン(ペルジピン)に替わるより適切な降圧薬はないのが現状と思われます。

以上

(高一 2049)  
平成 20 年 10 月 22 日

厚生労働省医薬食品局  
安全対策課 課長 殿

特定非営利活動法人 日本脳卒中学会  
理事長 島本 隆

ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載の見直しに関する  
日本高血圧学会からの要望書

緊急時の降圧薬として、国内外で頻用されているニカルジピン(商品名:ペルジピンなど)静注薬は、海外では脳出血急性期への使用が推奨され、国内でも実態としては多くの施設で脳出血患者に用いられています。しかしながら、現行の添付文書には脳出血患者に用い難い制限が記載されています。

日本高血圧学会でこの問題を慎重に検討した結果、本薬を急性期脳出血に対する降圧薬として制限する根拠に乏しく、国内外の実情と合わせるためにも、本薬の禁忌項目記載を削除、修正することが妥当であると判断しました。

このたび、本要望書を提出いたしますので、ご検討のほど、宜しくお願い申し上げます。なお、同じ趣旨の要望書が、日本脳卒中学会から提出済みです。

記

1. ニカルジピン(ペルジピン)静注薬の禁忌事項記載に関する現状

わが国のペルジピン静注薬および内服薬の添付文書には、以下の患者への使用禁忌が記載されています。

- (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 [出血を促進させる可能性がある。]
- (2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある。]

他のカルシウム拮抗薬のうち、ニバジール(一般名:ニルバジピン)に同じ禁忌の記載があります。その他のカルシウム拮抗薬には、この記載はありません。

欧米のニカルジピン(ペルジピン)静注薬の添付文書には、この禁忌記載はありません。

2. 急性期脳出血患者へのニカルジピン(ペルジピン)投与を禁忌とすることが適切でないとする根拠

(1) 科学的根拠に乏しい

ペルジピンによって脳血流が増えるとの報告はあるものの、病態モデルにて対照との比較からペルジピンによる出血の増悪、血腫の増大作用を検証した報告は現在までに無く、逆にプラセボとの比較において血腫の大きさに影響を及ぼさないと報告がありました。また頭蓋内圧への

影響に関しても、病態モデルにおいて対照と比較のうえ、検証したものもありませんでした。頭蓋内出血で「止血が完成していない時期」をあらかじめ同定することは不可能であり、合理的な記載とは言い難いものと思われます。

(2) 海外のガイドラインとの矛盾

米国 American Heart Association/American Stroke Association の合同ガイドライン(Broderick J, et al: Stroke 2007;38:2001-2023)では、急性期脳出血患者に推奨される7つの静注降圧薬の二番目にニカルジピン(ペルジピン)が挙げられています。同薬の人種差による作用の違いは報告されていません。同一の薬剤が米国では使用を推奨され、日本では使用に制限を受けている現状は、EBMの観点からも、また脳卒中治療の国際的標準化の観点からも、是正すべきと考えられます。

(3) 国内での使用状況

平成20年度厚生労働科学研究[H20-循環器等(生習)一般-019]「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班(主任研究者:豊田一則)が、急性期脳出血患者の降圧療法に関する全国アンケート調査を行いました。このアンケートは、全国の日本脳卒中学会認定研修教育病院、日本脳神経外科学会A項/C項施設、日本神経学会教育(関連)施設に該当する全1424施設を対象に、2008年7月中旬に調査を依頼したもので、8月末現在で564施設(40%)からの回答が得られています。564施設中急性期脳出血患者を診療しているのは517施設、うち発症24時間以内の脳出血患者に降圧療法を行うのは515施設で、過半数の296施設(57%)が第一選択薬にニカルジピン(ペルジピン)を、138施設(27%)が同薬を第二選択薬に用いていました。296施設中285施設が、本薬を第一選択薬とする理由として「降圧作用に優れる点」を挙げていました。一方で、133施設(26%)がニカルジピン(ペルジピン)を急性期脳出血患者に用いるべきでない<sup>1</sup>と答え、119施設が「添付文書で制限されているために使いづらい」ことをその理由としていました。

(4) 代替薬の問題点

上記の全国アンケート調査中間解析では、ニカルジピン(ペルジピン)以外の第一選択薬として180施設がジルチアゼム(ヘルベッサール)を、35施設がニトログリセリン(ミスロール)を挙げていました。しかしジルチアゼムは使用時にしばしば徐脈が見られ、ニカルジピン(ペルジピン)よりもむしろ安全性に懸念があります。また急性期脳出血における降圧は、ニトログリセリン(ミスロール)の適応に含まれません。このように、国内において、ニカルジピン(ペルジピン)に替わるより適切な降圧薬は無いようです。

以上

照会先: 日本高血圧学会 事務局

平成 23 年 6 月 7 日

厚生労働省 医薬食品局  
安全対策課長 俵木 登美子殿

アズノブ薬業株式会社  
代表取締役社長 藤本 雅和

ニカルジピン塩酸塩注射液(ペルジピン注射液)の脳卒中急性期患者に係る禁忌について

ニカルジピン塩酸塩注射液(ペルジピン注射液)の添付文書における脳卒中急性期患者に対する禁忌記載については、日本脳卒中学会等から厚生労働省宛てに記載削除の要望が提出され、今般厚生労働省による検討が進められていることを受け、本件に関する企業見解をまとめましたので、提出いたします。

1.国内添付文書における記載状況とその経緯

現在、ニカルジピン塩酸塩注射液は「頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者」および「脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者」に対する投与は禁忌として、国内添付文書に記載されております。

本記載は、以下の理由により、ペルジピン注射液の初回承認取得時(昭和 63 年 9 月承認)より設定されております。

- ・ニカルジピン塩酸塩は薬理的に血管拡張作用を有し、脳血流を増加させる作用を示すとの知見が得られており、当該患者の出血を助長し、頭蓋内圧を高める可能性がある。
- ・先行して上市されたペルジピン経口剤が脳循環改善薬として承認を取得した際、当時の他の脳血管拡張剤と同様に当該患者が禁忌として設定された(昭和 56 年 5 月承認、当時の効能・効果：脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症の脳血流障害にもとづく諸症状の改善)。

2.海外添付文書における記載状況

米国ならびに欧州各国(フランス、ベルギー、オランダ、スペイン)の添付文書には当該禁忌に関する記載はございません。一方、アジア各国(中国、韓国、台湾、フィリピン、インドネシア)の添付文書には日本と同様の禁忌記載がございます。

3.国内外の診療ガイドラインにおける記載状況

米国心臓協会・米国脳卒中協会合同による脳出血治療ガイドライン(2010 年版)<sup>1)</sup>や本邦における脳卒中治療ガイドライン(2009 年版)<sup>2)</sup>では、ニカルジピン塩酸塩注射液を含め具体的な薬剤の記載はありませんが、高血圧性脳出血に対する降圧が推奨されています。また、欧州脳卒中イニシアチブによる脳出血治療ガイドライン(2006 年版)<sup>3)</sup>では、脳出血急性期の降圧治療に用いる推奨薬剤の一つにニカルジピン塩酸塩注射液が挙げられております。

4.国内における脳出血急性期の降圧治療の現状

SAMURAI スタディの一環として、2008 年に実施されたアンケート調査によれば、ニカルジピン塩酸塩注射液を脳出血急性期の降圧治療の第一選択薬とした医師は全体の 57.1%と過半数を占めるとの結果が得られております<sup>4)</sup>。

5.当該禁忌患者にニカルジピン塩酸塩注射液を投与した際のリスクについて

最近、ATACH 試験等、脳出血急性期の降圧にニカルジピン塩酸塩注射液を用いた際の安全性等について検討した前向き試験の成績がいくつか発表されています<sup>5)6)</sup>。しかしながら、対照との比較においてリスク(出血増悪/頭蓋内圧亢進)の有無を検証した報告は現時点ではありません。一方、臨床症状の悪化との関連は明らかではありませんが、ニカルジピン塩酸塩が脳血流増加作用ならびに頭蓋内圧亢進作用を示すとの基礎・臨床報告はございます<sup>7)14)</sup>。

また、国内の市販後において、脳出血急性期患者にニカルジピン塩酸塩注射液が投与され、脳出血の増悪を認めたとの報告を 1 例収集しております。本症例では脳出血の自然経過との鑑別は難しいものの、薬剤との因果関係は完全には否定できないケースとして厚生労働省に報告を行っております。

6.当該禁忌患者にニカルジピン塩酸塩注射液を投与した際のベネフィットについて

脳卒中急性期患者の降圧にニカルジピン塩酸塩注射液を用いて、予後等の臨床上のベネフィットの有無を検証した前向き試験は現時点ではございません。

最近発表された INTERACT 試験<sup>15)</sup>では、脳出血急性期患者に対する積極的な降圧治療(目標収縮期血圧 140mmHg)は標準治療(目標収縮期血圧 180mmHg)にくらべ血腫増大を有意に抑制することが示されました。但し、観察開始から 90 日時点での予後をはじめとしたベネフィットについては群間で差が認められていません。

米国ならびに欧州における脳出血治療ガイドラインでは、いずれも一定レベルの降圧が推奨されていますが、関連するエビデンスが不十分である旨も合わせて記載されております<sup>13)</sup>。

7.添付文書における当該禁忌記載に対する企業見解

これまで述べてきました通り、当該禁忌患者にニカルジピン塩酸塩注射液を投与した際のリスクは完全には否定できず、またベネフィットに関しても現時点では明らかになってはいないものと考えております。一方、海外添付文書での記載状況や国内外のガイドラインでの推奨内容と現行の国内添付文書の記載内容との間に齟齬がある点は認識しております。また、本剤を用いた治療に対する医療ニーズが高く、添付文書の記載内容が臨床現場における使用実態と乖離している点も理解しております。

以上のことから、企業と致しましては、各種ガイドラインの内容も踏まえ、患者さまごとに本剤投与によるリスクとベネフィットを専門医の先生にご検討いただいた上で、リスクに対する十分な配慮のもと慎重に投与いただく旨の注意への変更が、現行記載に比べるとより適切ではないかと考えております。ご検討賜りたく、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

引用文献

- 1) Morgenstern LB. et al,Stroke 41:2108-2129,2010
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会 脳卒中治療ガイドライン 2009
- 3) Steiner T et al,Cerebrovasc.Dis.22:294-316,2006
- 4) Koga M. et al,Hypertens.res.32:759-764,2009
- 5) Qureshi AI. et al,Crit.Care Med.38:637-648,2010
- 6) Qureshi AI. et al,Crit.Care Med.34:1975-1980,2006
- 7) Takenaka T. et al,Int.J.Clin.Pharmacol.Biopharm.17:1-11,1979
- 8) 竹中登一 基礎と臨床 8:51-64,1974
- 9) 吉田茂・他 基礎と臨床 13:1192-1198,1979
- 10) Hof RP.,Br.J.Pharmacol.78:375-394,1983
- 11) Kawaguchi M.et al,Stroke 22:1170-1172,1991
- 12) 上田孝・他 脳血管攣縮 16:372-376,2001
- 13) 平山晃康・他 日救急医会関東誌 14:678-679,1993
- 14) Nishikawa T. et al,Anesth.Analg.65:507-510,1986
- 15) Anderson CS. et al,Lancet Neurol.7:391-399,2008

創薬、処方せん医薬品  
注薬 - 医師等の処方せんにより使用すること

注射用Ca拮抗剤  
日本薬局方

ニカルジピン塩酸塩注射液  
ペルジピン<sup>®</sup>注射液2mg  
ペルジピン<sup>®</sup>注射液10mg  
ペルジピン<sup>®</sup>注射液25mg  
Perdipine<sup>®</sup> Injection 2mg・10mg・25mg

貯法: 遮光、室温保存

使用期限: ケース等に表示 (製造後3年)

【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 [出血を促進させる可能性がある。]
- (2) 脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者 [頭蓋内圧を高めるおそれがある。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 急性心不全において、高度な大動脈弁狭窄・僧帽弁狭窄、肥大型閉塞性心筋症、低血圧 (収縮期血圧 90mmHg未満)、心原性ショックのある患者 [心拍出量及び血圧が更に低下する可能性がある。]
- (5) 急性心不全において、発症直後で病態が安定していない重篤な急性心筋梗塞患者 [広範囲、3枝病変による梗塞等の重篤な急性心筋梗塞患者では血行動態の急激な変化を生じることがあり、更に病態が悪化するおそれがある。]

【組成・性状】

有効成分 (1管中)	添加物 (1管中)
ペルジピン注射液 2mg 日局 ニカルジピン塩酸塩 2mg (2mL)	D-ソルビトール100mg、pH調節剤
ペルジピン注射液 10mg 日局 ニカルジピン塩酸塩 10mg (10mL)	D-ソルビトール500mg、pH調節剤
ペルジピン注射液 25mg 日局 ニカルジピン塩酸塩 25mg (25mL)	D-ソルビトール1250mg、pH調節剤

2. 製剤の性状

剤形	色・形状	pH	浸透圧比 <sup>※</sup>
ペルジピン注射液 2mg 注射剤 (褐色アンプル)	微黄色澄明の液	3.0~4.5	約1
ペルジピン注射液 10mg 注射剤 (褐色アンプル)	微黄色澄明の液	3.0~4.5	約1
ペルジピン注射液 25mg 注射剤 (褐色アンプル)	微黄色澄明の液	3.0~4.5	約1

※生理食塩液に対する比

【効能・効果】

- 手術時の異常高血圧の救急処置
- 高血圧性緊急症
- 急性心不全 (慢性心不全の急性増悪を含む)

【用法・用量】

○手術時の異常高血圧の救急処置

本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01~0.02% (1mL当たり0.1~0.2mg) 溶液を点滴静注する。この場

参考資料 3-5

日本標準商品分類番号  
872149

	2mg	10mg
承認番号	16300AM20064	16300AM20095
薬価収載	1989年11月	
販売開始	1989年1月	
再審査結果	2008年2月	
効能追加	1998年1月	
国際薬生	1981年5月	

	25mg
承認番号	21100AM20075
薬価収載	1999年5月
販売開始	1999年7月
再審査結果	2008年2月
効能追加	-
国際薬生	1981年5月

合1分間に、体重1kg当たり2~10µgの点滴速度で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。なお、急速に血圧を下げる必要がある場合には、本剤をそのまま体重1kg当たりニカルジピン塩酸塩として10~30µgを静脈内投与する。

○高血圧性緊急症

本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01~0.02% (1mL当たり0.1~0.2mg) 溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり0.5~6µgの点滴速度で投与する。なお、投与に際しては1分間に、体重1kg当たり0.5µgより開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。

○急性心不全 (慢性心不全の急性増悪を含む)

本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01~0.02% (1mL当たり0.1~0.2mg) 溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり1µgの点滴速度で投与する。なお、患者の病態に応じて1分間に、体重1kg当たり0.5~2µgの範囲で点滴速度を調節する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 高血圧性緊急症においては、本剤投与により目的の血圧が得られた後、引き続き降圧治療が必要で経口投与が可能な場合には、経口投与に切り替えること。
- (2) 高血圧性緊急症において、本剤投与終了後に血圧が再上昇することがあるので、本剤の投与を終了する際には徐々に減量し、投与終了後も血圧を十分に管理すること。なお、経口投与に切り替えた後も血圧の再上昇等に留意すること。
- (3) 急性心不全において、本剤の投与によっても、期待された改善がみられない場合には投与を中止し、他の治療法 (利尿薬、陽性変力作用をもついわゆる強心薬、血管拡張薬等の静脈内投与又は機械的補助循環等) に切り替えるなど必要な措置を講じること。
- (4) 点滴静注時の薬剤の調製法の例示  
点滴静注する場合の本剤の0.01~0.02%溶液は、下表の例示を参考に本剤と配合可能な輸液に本剤の必要量を加えて調製する。

配合する輸液の量 (mL)	調整するペルジピン溶液の濃度		
	約0.01%	約0.015%	約0.02%
100	12	18	24
250	30	45	60
500	60	90	120

【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、急激な降圧に伴い腎機能低下を来す可能性がある。]
  - (2) 大動脈弁狭窄症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
  - (3) 急性心不全において、重篤な不整脈のある患者 [一般にこのような患者では、不整脈を慎重に管理しながら治療の必要がある。]
  - (4) 急性心不全において、血圧が低い患者 [更なる血圧低下を来す可能性がある。 (重要な基本的注意) の項参照]
2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤の作用には個人差があるので、血圧、心拍数等を十分に管理しながら慎重に投与すること。
  - (2) 本剤の過剰投与により著明な低血圧を来した場合には投与を中止すること。また、速やかに血圧を回復させたい場合には昇圧剤 (ノルアドレナリン) を投与すること。
  - (3) 本剤を長時間投与し、注入部位に痛みや発赤等がみられた場合には、注入部位を変更すること。
  - (4) 急性心不全において、血圧、心拍数、尿量、体液及び電解質、また可能な限り肺動脈挿入圧、心拍出量及び血液ガス等患者の全身状態を十分管理しながら投与すること。
  - (5) 急性心不全において、本剤の血管拡張作用による過度の血圧低下、動脈血酸素分圧の低下が発現することがあるので注意すること。特に本剤には血圧低下作用があることから、血圧がやや低く (収縮期血圧が100mmHg未満) である、循環血流量が相対的に減少しているような場合、嚴重な血圧モニターを行い、更なる血圧低下が認められる場合には、投与を中止するなど必要な措置を講じること。
  - (6) 急性心不全において、本剤の投与により臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合 (急性期の状態を脱した場合は、漫然と投与することなく他の治療法に変更すること。投与期間は患者の反応性に応じて異なるが、急性心不全に対する24時間を超える使用経験がないので、これを越えて投与する必要が生じた場合には、血行動態及び全身状態等を十分に管理しながら慎重に投与すること。
  - (7) 急性心不全において、他の血管拡張薬との併用に際しては過度の血圧低下に注意すること。
  - (8) 急性心不全において、急性心筋梗塞による急性心不全に対して本剤を使用する場合は、血行動態及び全身状態等を十分に管理しながら慎重に投与すること。

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)

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可能性がある。	両剤の薬理学的な相加作用等による。
β-遮断剤 プロプラノロール 等	うつ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。必要に応じてどちらかを減量又は投与を中止する。	両剤の薬理学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
フェンタニール	フェンタニール麻酔時、β-遮断剤と本剤の併用で血圧低下がみられることがある。必要に応じてどちらかを減量又は投与を中止する。	機序不明
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。必要に応じてジゴキシンの減量する。	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
筋弛緩剤 バンクロニウム臭化物 ペクロニウム臭化物 等	筋弛緩作用が増強されることがある。筋弛緩作用に注意し、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	本剤が神経筋接合部位において、シナプス前あるいは後にアセチルコリン放出を抑制させること、及び骨格筋の筋小胞体でのCa遊離抑制による筋自体の収縮力の低下等が考えられている。
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。必要に応じて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。
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。必要に応じてフェニトインを減量する。 (2) 本剤の作用が减弱される。必要に応じて本剤を増量する。	(1) 本剤の蛋白結合率が非常に高く、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	本剤の作用が减弱される可能性がある。必要に応じて本剤を増量する。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。

1. 薬理作用

- (1) 血圧降下作用  
 1) 血圧降下作用  
 麻酔イヌにおいて、用量依存的な血圧降下作用を示し、その用量作用曲線の傾きは穏やかであった。このことより、血圧管理において過度の血圧低下を起こしにくく、調節性に優れていることが示唆される<sup>31)</sup>。  
 無麻酔イヌにおいても、刺激伝導系を抑制することなく用量依存的な血圧降下作用を示した<sup>32)</sup>。  
 2) 異常高血圧抑制作用  
 麻酔イヌにおいて、麻酔時の偶発的な異常高血圧の発症の原因として考えられている内因性昇圧物質（ノルアドレナリン、アンジオテンシンⅡ）による血圧上昇を用量依存的に抑制した<sup>31)</sup>。  
 昇圧物質（アンジオテンシンⅡ）の特続投与により誘発した高血圧状態の無麻酔イヌにおいて、刺激伝導系に影響を及ぼすことなく、用量依存的に血圧を低下させた<sup>32)</sup>。

(2) 心血管系に対する作用

- 1) 心行動態  
 麻酔イヌにおいて、強力な冠拡張作用を有し、冠血流量を増加させるとともに末梢血管抵抗を低下させ、後負荷を軽減することにより心筋酸素消費量を低下させる<sup>33)</sup>。  
 2) 各種麻酔状態での心血管系に対する作用<sup>34)</sup>  
 ペントバルビタール、GOF及びNLAのいずれかで麻酔したイヌ、サルにおいてもほぼ同等の降圧作用を示した。血圧を約30%低下させる用量では、ペントバルビタール麻酔、NLA麻酔下で、反射性の心拍数及び心収縮性の軽度の増加を起したが、GOF麻酔ではこれらに対し無影響であった。一方、血圧を50%以上低下させる高用量では、いずれの麻酔法においても、心収縮性の低下及び房室伝導の延長を起こした。

(3) 抗心不全作用

- 1) 抗心不全作用  
 冠動脈結紮により誘発した麻酔イヌ虚血性急性心不全モデル及び冠動脈結紮に加えアンジオテンシンⅡの投与により誘発した麻酔イヌ急性心不全モデルにおいて、心収縮力を低下させることなく拍出量及び一回拍出量を用量依存的に増加させ、後負荷軽減作用を発現することにより急性心不全状態を改善した<sup>35)</sup>。  
 急性心不全患者において、心拍数に影響を及ぼすことなく、心拍数の増加、全末梢血管抵抗の減少、肺動脈収縮力の低下が認められた<sup>36)</sup>。  
 2) 心筋代謝に対する作用  
 冠動脈結紮により誘発した麻酔イヌ虚血性急性心不全モデルにおいて抗心不全作用を発現するとともに冠動脈周囲の静脈絞束、二酸化炭素遊離、pH低下及び心筋酸素消費量を減少させた。このとき、心筋乳酸産生率に影響を与えなかった<sup>32)</sup>。

(4) 冠動脈結紮及び血流量

- 麻酔ネコにおいて血圧を下降させると同時に、心拍出量を増加させ、脳、心臓をはじめとする各種臓器の血流量を増加させた<sup>37)</sup>。  
 麻酔下のヒト及びイヌ<sup>38)</sup>において、血液ガス（Po<sub>2</sub>、Pco<sub>2</sub>、pH）にはほとんど変化を及ぼさなかった。

(5) 利尿作用

- 覚醒時並びに麻酔時のヒトにおいて、腎血流量及び糸球体濾過値を増加させ、尿量の増加を認めた<sup>40)</sup>。

2. 作用機序

ニカルジピン塩酸塩は、血管平滑筋細胞中のCa<sup>2+</sup>の取り込みを抑制することにより、血管拡張作用を発揮する<sup>41)</sup>。ニカルジピン塩酸塩は、血管平滑筋において心筋の3000倍強いカルシウム拮抗作用を示し、血管選択性は他のカルシウム拮抗薬（ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム）より高かった<sup>42)</sup>。

トラネキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、ヘパリンナトリウム、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラゼ、ホスホマイシン、セフォチアム塩酸塩、セフトラムナトリウム、イミベナム、フロモキシフェナトリウム、炭酸水素ナトリウム

9. その他の注意

開心術後の回復管理期においては、症例によっては循環不全を生じ、心不全状態になることが知られているが、それらにおける本剤の使用経験が少なく（計21例）、有効性は確立していない。

【薬物動態】

1. 血漿中未変化体濃度…薬動学パラメータ

a-1) 健康成人 0.01~0.02mg/kg iv 単回投与<sup>19)1)</sup>

投与量 (mg/kg iv)	n	t <sub>1/2β</sub> (min)	AUC (ng·h/mL)	Vdβ (mL/kg)
0.01	2	63	23.3	644
0.02	2	50	38.3	641

a-2) 全身麻酔下の患者 0.01~0.03mg/kg iv 単回投与<sup>1)</sup>

投与量 (mg/kg iv)	n	t <sub>1/2β</sub> (min)	AUC (ng·h/mL)	Vdβ (mL/kg)
0.01	7	28	21.8	321
0.02	5	22	29.8	495
0.03	4	45	68.7	609

b-1) 健康成人 4mg/hr (約1.1μg/kg/minの速度)で2時間持続投与を1日1回5日間連続投与<sup>12)</sup>

投与	t <sub>1/2β</sub> (min)	CL <sub>tot</sub> (mL/kg/min)	Vdβ (mL/kg)
1日目	109	19.7	1,683

b-2) 高血圧性緊急症患者 0.5μg/kg/minで5~24時間持続静脈内投与速時増量又は減量<sup>12)</sup>

t <sub>1/2β</sub> (min)	CL <sub>tot</sub> (mL/kg/min)	Vdβ (mL/kg)
160	14.2	3,083

b-3) 急性心不全患者 1.0μg/kg/minで2時間持続静脈内投与<sup>13)</sup>

t <sub>1/2β</sub> (min)	CL <sub>tot</sub> (mL/kg/min)	Vd <sub>ss</sub> (mL/kg)
130	11.5	2,091

2. 尿中主代謝物

健康成人では、M-II (N-ベンジル-N'-メチルアミノ基が置換、更にピリジン体に酸化された代謝物)の結合体であった<sup>15)</sup>。ヒトにおいては、本剤は主としてCYP3A4で代謝される<sup>15)</sup>。

3. 血漿蛋白との結合率

*In vitro* (健康成人)<sup>16)</sup>、*in vitro* (急性心不全患者)<sup>13)</sup>、*in vivo* (全身麻酔下患者)<sup>17)</sup>共に90%以上であった。

【臨床成績】

試験方法	手術時の異常高血圧の救急処置	高血圧性緊急症	急性心不全
	二重盲検比較試験他 <sup>18)</sup>	単盲検比較試験他 <sup>18)</sup>	二重盲検比較試験他 <sup>18)</sup>
有用判定	82.9% (57/672)	94.4% (51/54)	71.7% (86/120)
投与方法別	単回静脈内	78.6% (301/383)	-
有効率	点滴静脈内	38.6% (256/289)	94.4% (51/54)
			72.3% (102/141)

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	頸脈、心電図変化、血圧低下、肺動脈圧の上昇(急性心不全時)、心後部の低下(急性心不全時)、心室頻拍(急性心不全時)、チアノーゼ(急性心不全時)	動悸、顔面潮紅、全身倦怠感、心室性期外収縮	房室ブロック
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP (GPT) 等の上昇)		
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇		
消化器		嘔気、嘔吐、むかつき	
過敏症			皮疹
その他	頭痛、体温の上昇、尿量減少、血中総コレステロールの低下、悪寒、背部痛、血清カリウムの上昇		静脈炎

5. 高齢者への投与

高齢者に使用する場合、低用量（例えば0.5μg/kg/分）で点滴静注）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。[高齢者では生理機能（肝機能、腎機能等）が低下していることが多い。]

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。[動物実験で、妊娠末期に投与すると高用量では胎児死亡の増加、分娩障害、出生児の体重減少及びその後の体重増加の抑制が報告されている。]  
 (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

- 調製時：  
 (1) 本剤を点滴静注する場合、配合する輸液によってはpHが高い等の原因で本剤が析出することがあるので、十分注意すること。  
 なお、本剤との配合試験の結果、下記に示す輸液は配合が可能であった。  
 生理食塩液、5%ブドウ糖注射液、10%EL-3号、5%フルクトン注、KN補液1A、KN補液4A、ソリター-T1号、ソリター-T3号、フィジオゾール・3号、フィジオゾール・4号、ポタコールR、15%マンニト注射液TM、マンニールF-2号、ラクテックD注、リンゲル液、リンゲル糖注射液、10%レオマクロデックス  
 (2) 現在までに下記に示す注射剤と配合変化を起すことが確認されているので、混合しないこと。  
 フロセミド、カンレノ酸カリウム、アミノフィリン、アクラアシンナトリウム、アミノノン、リドカイン、イオヘキソール、イオパミドール、

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン	本剤の作用が増強され、血圧低下、頸脈等があらわれることがある。必要に応じて本剤を減量する。	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。	
アノール系抗真菌薬 トラコゾール等		

4. 副作用

\* 承認時臨床試験及び市販後の使用成績調査における副作用発現率（臨床検査値異常を含む）は下記のとおりであった。

効能・効果	副作用発現率	
	承認時臨床試験	市販後の使用成績調査
手術時の異常高血圧の救急処置	9.5% (60/634例)	0.9% (50/5,596例)
高血圧性緊急症	17.0% (10/59例)	3.3% (4/121例)
急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)	11.2% (21/187例)	5.6% (38/679例)

(急性心不全の再審査結果通知：2008年2月)

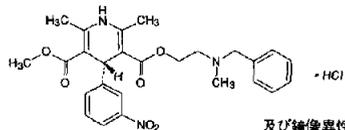
(1) 重大な副作用

- 1) 麻痺性イレウス（頻度不明）：麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、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。  
 2) 低酸素血症（0.1~5%未満）：低酸素血症があらわれることがあるので、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。  
 3) 肺水腫、呼吸困難（各0.1%未満）：肺水腫、呼吸困難があらわれることがあるので、これらの症状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。  
 4) 狭心痛（頻度不明）：外国において本注射剤で治療した冠動脈疾患患者の1%未満に狭心痛の発現あるいは悪化が認められたとの報告がある。このような症状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。  
 5) 血小板減少（0.1%未満）：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し、適切な処置を行うこと。  
 6) 肝機能障害（0.1~5%未満）、黄疸（頻度不明）：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し、適切な処置を行うこと。

【有効成分に関する理化学的見解】

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

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> · HCl

分子量：515.99

融点：167～171℃

性状：ニカルジピン塩酸塩はわず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。本品のメタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。光によって徐々に変化する。

【包装】

注射液 2mg/2mL：10 管

注射液 10mg/10mL：10 管、50 管

注射液 25mg/25mL：5 管

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック、薬業時報社、96、1996 [PD-04034]
- Physician's Desk Reference 51Ed. Med. Econom. Co., Montvale. 2815-2817, 1995 [PD-10382]
- 松田重三 編：この薬の多剤併用副作用 医歯薬出版 76-79, 1994 [HY-00205]
- 清水宏志 他：基礎と臨床 26 (5):1681, 1992 [PD-01514]
- 西田真希 他：臨床麻酔 23 (11):1793, 1999 [PD-09119]
- 伊藤立二 他：治療 76 (9):2322, 1994 [PM-01395]
- Capewell, S. et al.: Lancet 2: 480, 1988 [PD-04037]
- Woodcock, B. G. et al.: N. Engl. J. Med. 325 (16): 1179, 1991 [PD-04038]
- 松田重三 編：この薬の多剤併用副作用 医歯薬出版 96-99, 1994 [PD-10364]
- Higuchi, S. et al.: Xenobiotica. 10 (6):447, 1980 [PD-01590]
- 江畑俊哉 他：臨床麻酔 9 (9):1071, 1985 [PD-09773]
- 千代孝夫 他：薬理と治療 23 (3):717, 1995 [PD-03043]
- 平沢邦彦 他：薬理と治療 23 (4):901, 1995 [PD-03113]
- 椎名 明 他：基礎と臨床 20 (2):1114, 1986 [PD-00192]
- Fukunaga, Y. et al.: ISSX Proceedings 13: 62, 1998 [PD-09954]
- Higuchi, S. et al.: Xenobiotica. 10 (12): 899, 1980 [PD-01589]
- 社内報告書 (全身麻酔下患者・蛋白結合) (D199700856-01.00, 1997)
- 田中隆一 他：臨床麻酔 7 (10):1399, 1983 [PD-0892]
- 石井 奏 他：基礎と臨床 20 (1):503, 1986 [PD-00194]
- 吉矢生人 他：麻酔 35 (4):520, 1986 [SJH-00162]
- 松本信夫 他：循環制御 7 (2):737, 1986 [PD-00706]
- 佐久間祝子 他：臨床麻酔 9 (4):407, 1985 [PD-00855]
- 玉井 直 他：麻酔 35 (4):623, 1986 [SJH-00160]
- 吉永 馨 他：薬理と臨床 3 (3):245, 1993 [PD-01817]
- 吉永 馨 他：医学のあゆみ 165(7):437, 1993 [PD-01801]
- 木之下正彦 他：薬理と治療 23 (2):345, 1995 [PD-03002]
- 弘田雄三 他：薬理と治療 23 (2):357, 1995 [PD-03003]
- 久萬田俊明 他：薬理と治療 23 (2):375, 1995 [PD-03004]

- 弘田雄三 他：薬理と治療 23 (3):703, 1995 [PD-03044]
- 小川 宏 他：薬理と治療 23 (4):887, 1995 [PD-03114]
- 柴崎雅之 他：基礎と臨床 19 (14):7044, 1985 [PD-00201]
- 佐藤修一 他：薬理と臨床 3 (4):309, 1993 [PD-02090]
- 竹中登一 他：基礎と臨床 14 (14):4477, 1980 [PD-00377]
- 柴崎雅之 他：基礎と臨床 20 (1):177, 1986 [PD-00196]
- 柴崎雅之 他：基礎と臨床 22 (18):6327, 1988 [SJA-01210]
- 田中秀行 他：薬理と臨床 5 (3):371, 1995 [PD-04077]
- 齋藤 親 他：薬理と臨床 5 (3):381, 1995 [PD-04076]
- Hof, R.P.: Br. J. Pharmacol. 78: 375, 1983 [PD-01313]
- 小杉 功 他：基礎と臨床 13 (4):1186, 1979 [PD-00402]
- 百瀬 隆 他：基礎と臨床 20 (7):3867, 1986 [SJH-00214]
- Terui, M. et al.: Biochem. Pharmacol. 30: 375, 1981 [PD-01328]
- Bristow, M. R. et al.: Br. J. Pharmacol. 82 (2): 369, 1984 [PD-06313]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましては下記にご請求下さい。  
 アステラス製薬株式会社 営業本部D I センター  
 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
 ☎0120-189-371

製造販売

アステラス製薬株式会社  
 東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

384129/E  
 PD031612Z01