

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

持続性Ca拮抗剤/高血圧・狭心症治療剤

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^{注)}

アダラート[®]L錠10mg
Adalat[®]-L10

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^{注)}

アダラート[®]L錠20mg
Adalat[®]-L20

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
規格・含量	アダラートL錠10mg：1錠中，日局ニフェジピン10mg アダラートL錠20mg：1錠中，日局ニフェジピン20mg
一般名	和名：ニフェジピン 洋名：Nifedipine
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：1985年4月16日 薬価基準収載年月日：1985年7月29日 発売年月日：1985年8月26日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2008年8月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

IF利用の手引きの概要

- 日本病院薬剤師会 -

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成および提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報および薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。

IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査および再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。MRへのインタビューで調査・補足する必要がある項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な海外での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

概要に関する項目

1 .開発の経緯	1
2 .製品の特徴及び有用性	1

名称に関する項目

1 .販売名	
(1) 和 名	3
(2) 洋 名	3
(3) 名称の由来	3
2 .一般名	
(1) 和 名(命名法)	3
(2) 洋 名(命名法)	3
3 .構造式又は示性式	3
4 .分子式及び分子量	3
5 .化学名(命名法)	3
6 .慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7 .CAS登録番号	3

有効成分に関する項目

1 .有効成分の規制区分	4
2 .物理化学的性質	
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
3 .有効成分の各種条件下における安定性	5
4 .有効成分の確認試験法	5
5 .有効成分の定量法	6

製剤に関する項目

1 .剤 形	
(1) 剤形の区別及び性状	7
(2) 製剤の物性	7
(3) 識別コード	7
2 .製剤の組成	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7
(2) 添加物	7
3 .製剤の各種条件下における安定性	8
4 .他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
5 .混入する可能性のある夾雑物	8
6 .溶出試験	9

7 .製剤中の有効成分の確認試験法	10
8 .製剤中の有効成分の定量法	10
9 .力 価	10
10 .容器の材質	10

治療に関する項目

1 .効能又は効果	11
2 .用法及び用量	11
3 .臨床成績	
(1) 臨床効果	11
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	12
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	12
(4) 検証的試験	13
(5) 治療的使用	16

薬効薬理に関する項目

1 .薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2 .薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	17
(2) 薬理学的特徴	17
(3) 薬効を裏付ける試験成績	18

薬物動態に関する項目

1 .血中濃度の推移・測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度	19
(2) 最高血中濃度到達時間	19
(3) 通常用量での血中濃度	19
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	22
2 .薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	23
(2) バイオアベイラビリティ	23
(3) 消失速度定数	23
(4) クリアランス	23
(5) 分布容積	23
(6) 血漿蛋白結合率	23
(7) 作用発現時間	23
(8) 作用持続時間	23
3 .吸 収	23
4 .分 布	
(1) 血液 - 脳関門通過性	23
(2) 胎児への移行性	23
(3) 乳汁中への移行性	23
(4) 髄液への移行性	24
(5) その他の組織への移行性	24

5 .代 謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	24
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450等) の分子種	25
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	25
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	25
(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ	25
6 .排 泄	
(1) 排泄部位	25
(2) 排泄率	25
(3) 排泄速度	25
7 .透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	25
(2) 血液透析	26
(3) 直接血液灌流	26
．安全性 (使用上の注意等) に 關する項目	
1 .警告内容とその理由	27
2 .禁忌内容とその理由	27
3 .効能・効果に關連する使用上の注意と その理由	27
4 .用法・用量に關連する使用上の注意と その理由	27
5 .慎重投与内容とその理由	27
6 .重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	27
7 .相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	28
(2) 併用注意とその理由	28
(3) 食物、嗜好品等による影響	30
8 .副作用	
(1) 副作用の概要	30
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覽	32
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び 手術の有無等背景別の副作用 発現頻度	34
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	36
9 .高齢者への投与	36
10 .妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36
11 .小児等への投与	37

12 .臨床検査結果に及ぼす影響	37
13 .過量投与	37
14 .適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	38
15 .その他の注意	39
16 .その他	39

．非臨床試験に關する項目

1 .一般薬理	40
2 .毒 性	
(1) 単回投与毒性試験	40
(2) 反復投与毒性試験	41
(3) 長期投与毒性試験	41
(4) 生殖発生毒性試験	41
(5) その他の特殊毒性	41

．取扱い上の注意等に關する項目

1 .有効期間又は使用期限	42
2 .貯法・保存条件	42
3 .薬剤取扱い上の注意点	42
4 .承認条件	42
5 .包 装	42
6 .同一成分・同効薬	42
7 .国際誕生年月日	42
8 .製造・輸入承認年月日及び承認番号	43
9 .薬価基準収載年月日	43
10 .効能・効果追加、用法・用量変更及び 追加等の年月日及びその内容	43
11 .再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	43
12 .再審査期間	43
13 .投与期間制限の有無	43
14 .厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	43
15 .保険給付上の注意	43

．文 献

1 .引用文献	44
2 .その他の参考文献	46
3 .文献請求先	46

．参考資料

1 .主な外国での発売状況	47
---------------	----

．備 考

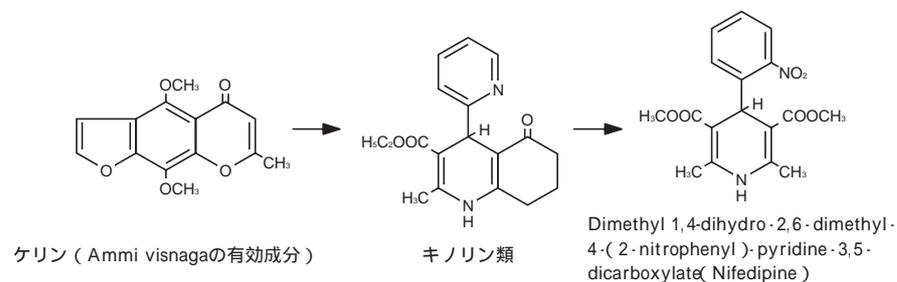
概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

その後、1975年にドイツで、1976年には日本で軟カプセル剤「アダラート」が発売され、以来、狭心症治療剤として広く使用され高い評価を得てきた。しかしながら、アダラートは速やか、かつ高い血中濃度が得られ、迅速、かつ確実な効果を発現する反面、作用持続時間が短く、さらに高血圧症への臨床応用に伴い、服薬コンプライアンスの改善の点でも、より作用持続性のある製剤が求められるようになった。このような背景の下、Ca拮抗薬では初めての持続性製剤として1日2回投与が可能な「アダラートL錠」が開発され、本邦においては1985年高血圧症・狭心症治療薬として発売された。

1985年4月16日～1989年4月15日までの4年間、使用成績調査を実施し、1991年3月6日（薬発262号）に再審査結果が通知された。



2. 製品の特徴及び有用性

本剤の特徴は、基礎的・臨床的研究から次の通りである。

- 1) 1日2回経口投与にて24時間有効血中濃度が持続し、血中濃度の立ち上がりはなだらかである。
- 2) 本態性高血圧症、腎性高血圧症に適確な降圧効果を示す。
- 3) 労作狭心症、安静狭心症及び異型狭心症など、幅広いタイプの狭心症に奏功する。
- 4) 作用持続時間が長いこと異型狭心症など深夜から早朝に出現する発作に対し、確実な抑制効果を示す。
- 5) 臨床用量において心刺激伝導系に影響を及ぼさず、冠動脈に対し高い血管選択性を示す。
- 6) 脳・心・腎などの重要臓器の血流を維持・改善する。
- 7) 高齢者、合併症を伴う高血圧症にも高い有用性を示す。
- 8) 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)

重大な副作用としてニフェジピンで紅皮症(剝脱性皮膚炎),無顆粒球症,血小板減少,ショック,意識障害,肝機能障害,黄疸が報告されている。

. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アダラート® L錠 10mg アダラート® L錠 20mg

(2) 洋名

Adalat® -L10 Adalat® -L20

(3) 名称の由来

Ader [á : der] 血管, 脈管 ; adult [adúlt / lat] 成人の, などの医学関連用語を含む用語を用いたコンピューター合成による。
Lは, Long actingを示す。

2. 一般名

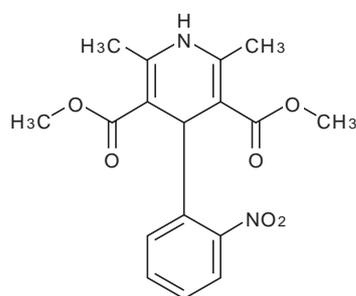
(1) 和名(命名法)

ニフェジピン (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Nifedipine (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



[参考]

1,4-ジヒドロピリジン骨格



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₇H₁₈N₂O₆

分子量 : 346.33

5. 化学名(命名法)

Dimethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridine-3,5-dicarboxylate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : BAY a 1040

7. CAS登録番号

21829 - 25 - 4

. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶性粉末で，におい及び味はない。

(2) 溶解性

「日局」によるニフェジピンの溶解性

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

(3) 吸湿性

わずかに吸湿性を示す。

(4) 融点（分解点），沸点，
凝固点

融 点：172～175

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

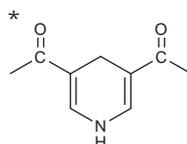
1,673 ± 64.3 (n. オクタノール / 水)

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性は示さない

吸光度：紫外吸収スペクトル

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



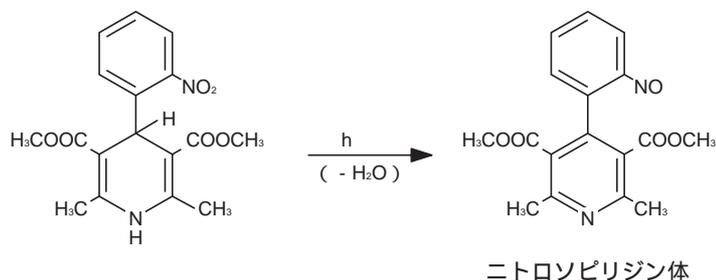
3. 有効成分の各種条件下における安定性²⁾

1) 各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存容器	試験成績		
固 体 状 態	長期保存試験	室温	遮光した気密容器	22ヵ月間変化は認められず安定であった。	
	耐熱試験	30	蓋付褐色 サンプル瓶	6ヵ月間変化は認められず安定であった。	
		40		3ヵ月間変化は認められず安定であった。	
		60		3ヵ月間変化は認められず安定であった。	
	耐湿試験	30 80%RH	褐色サンプル瓶 (開放状態)	3ヵ月間変化は認められず安定であった。	
		40 80%RH		3ヵ月間変化は認められず安定であった。	
耐光試験	直射日光照射	無色粉末用 アンプル	4日間で外観変化, 含量低下が認められた(含量 32.2%)。		
	室内散乱光下		10日間変化は認められず安定であった。		
液 体 状 態	耐熱試験	H ₂ O (懸濁状態)	100	褐色アンプル	3時間保存後も含量低下は認められず安定であった。
		60	1ヵ月保存後も含量低下は認められず安定であった。		
		HCl	100	"	3時間保存後, 含量低下が認められた(含量72.5%)。
			60		1ヵ月保存後, 含量低下が認められた(" 65.5%)。
		NaOH	100	"	3時間保存後, 含量低下が認められた(" 55.5%)。
			60		1ヵ月保存後, 含量低下が認められた(" 51.2%)。
耐光試験	CH ₃ OH	直射日光照射	蓋付褐色サンプル瓶	1.5時間後, すべて分解した。	
		室内光照射	"	3時間後, 含量低下が見られた(含量84.2%)。	

2) 強制分解による生成物

CH₃OH中, 直射日光で5分間照射すると光分解物ニトロソピリジン体が生成される。



ニフェジピンの光分解は340~560nmの波長領域で起こり, 420nm付近で最も強く起こる³⁾。

4. 有効成分の確認試験法

「日局」によるニフェジピンの確認試験法

1) 芳香族アミンによる定性反応

本品0.05gをエタノール5mLに溶かし, 塩酸5mL及び亜鉛末2gを加え, 5分間放置した後, ろ過する。ろ液につき, 芳香族第一アミンの定性反応を行うとき, 液は赤紫色を呈する。

2) 紫外吸収スペクトル法

本品のメタノール溶液(1/100000)につき, 吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき, 波長233~237nmに吸収の極大を示し, 335~356nmに極大を有する幅広い吸収を示す。

3) 赤外吸収スペクトル法

本品を乾燥し, 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 波数3331cm⁻¹, 1680cm⁻¹, 1528cm⁻¹, 1226cm⁻¹及び745cm⁻¹付近に吸収を認める。

5 . 有効成分の定量法

「日局」によるニフェジピンの定量法

紫外可視吸光度測定法

本操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。本品約0.12 gを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に200mLとする。この液5mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に100mLとする。この液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、350nm付近の吸収極大の波長における吸光度Aを測定する。

ニフェジピン (C₁₇H₁₈N₂O₆) の量 (mg)

$$= \frac{A}{142.3} \times 40000$$

. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	アダラートL錠10mg	アダラートL錠20mg
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

〔参考〕製剤上の特徴

- 1) 粒度分布が一定である微粉化ニフェジピン (micronized nifedipine) を用いることにより達成された、吸収遅延型又は溶出持続型のニフェジピン持効錠。
- 2) 錠剤の小型化により服用が容易。

(2) 製剤の物性

崩壊試験：本品は徐放性製剤のため、「溶出試験」の項、 . 6. 参照。

(3) 識別コード

(1)の性状の項参照。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

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

(2) 添加物

添加物	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、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
-----	---

3. 製剤の各種条件下における安定性⁴⁾~11)

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	0, 12, 24, 36, 42カ月	最終包装 (PTP+アルミ袋)	42カ月間変化は認められず安定であった。
耐熱試験	30	0, 3, 6, 12カ月	褐色ガラス製気密容器	12カ月間変化は認められず安定であった。
	40	0, 3, 6, 9カ月		9カ月間変化は認められず安定であった。
	50	0, 1, 2, 3カ月		3カ月間変化は認められず安定であった。
耐湿試験	25 /75%RH	0, 2, 3, 4, 6カ月	開放シャーレ	吸湿により、経時的に溶出率の低下、崩壊時間の延長、平均重量の増加、錠剤の膨潤といった変化が認められたが、6カ月目でも規格内の変化であった。
	30 /80%RH	0, 1, 2, 3, 4, 6カ月		吸湿により、経時的に溶出率の低下が認められ規格外となった。また、崩壊時間の延長、平均重量の増加、錠剤の膨潤といった変化が認められた。
	25 /75%RH	0, 2, 4, 6カ月	PTP包装	吸湿により、経時的に崩壊時間の延長、平均重量や硬度の増加、錠剤のわずかな膨潤といった変化が認められたが、6カ月目でも規格内の変化であった。
	30 /80%RH			吸湿により、経時的に崩壊時間の延長、平均重量や硬度の増加、錠剤のわずかな膨潤といった変化が認められたが、6カ月目でも規格内の変化であった。
	40 /75%RH			吸湿により、経時的に溶出率のわずかな低下、崩壊時間の延長、平均重量および硬度の増加、錠剤のわずかな膨潤といった変化が認められたが、6カ月目でも規格内の変化であった。
耐光試験	人工光線 キセノンランプ 積算照度60万ルクス・時	0, 5, 10, 20時間	無色透明ガラス製気密容器	暴光により光分解物(ニトロソピリジン体)が生成した(0.2%)が、規格に適合した。また、その他の項目には変化が認められなかった。
	室内散乱光 蛍光灯 約1,000ルクス/時	0, 13, 26, 36, 50日	PTP包装	暴光により光分解物(ニトロソピリジン体)の経時的な増加が観察されたが、積算照度60万ルクス・時(25日)、120万ルクス・時(50日)でも規格内の変化であった。

(バイエル薬品社内資料)

〔参考〕

PTPから取り出した裸錠の安定性は次表に示す通りである。暴露する光により光分解物(ニトロソピリジン体)が生成され経時的に増加するが、その量は積算照度120万ルクス・時でも規格内の変化に留まった。

試験条件：蛍光灯(1,000ルクス)下

	アダラートL錠 10mg		アダラートL錠 20mg	
	定量 (残存率)	光分解物 (ニトロソピリジン体)	定量 (残存率)	光分解物 (ニトロソピリジン体)
初期値	100.0%	検出せず (< 0.05%)	100.0%	検出せず (< 0.05%)
13日目(31.2万ルクス・時)	100.3%	0.14%	100.0%	0.12%
26日目(62.4万ルクス・時)	99.8%	0.21%	98.9%	0.21%
36日目(86.4万ルクス・時)	98.7%	0.22%	99.2%	0.21%
50日目(120万ルクス・時)	99.2%	0.29%	99.2%	0.26%

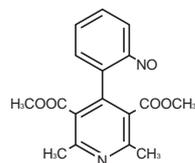
(バイエル薬品社内資料)

4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

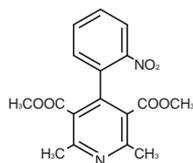
該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

光分解生成物*

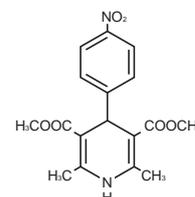
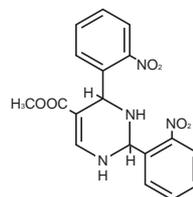


ニトロソピリジン体



ニトロピリジン体

副生成物



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

6. 溶出試験

日局溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 75r.p.m.

試験液：pH1.2 日局崩壊試験法第1液

+ 0.3%ラウリル硫酸ナトリウム

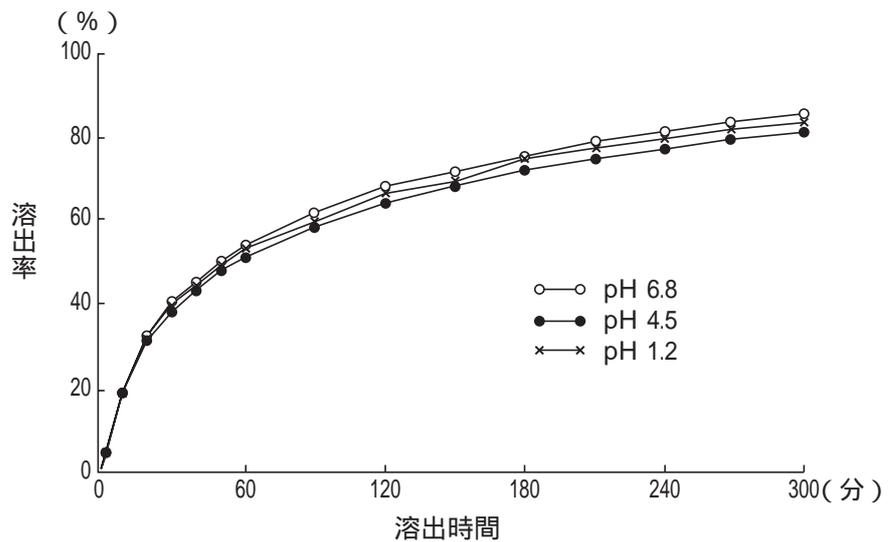
pH4.5 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

+ 0.3%ラウリル硫酸ナトリウム

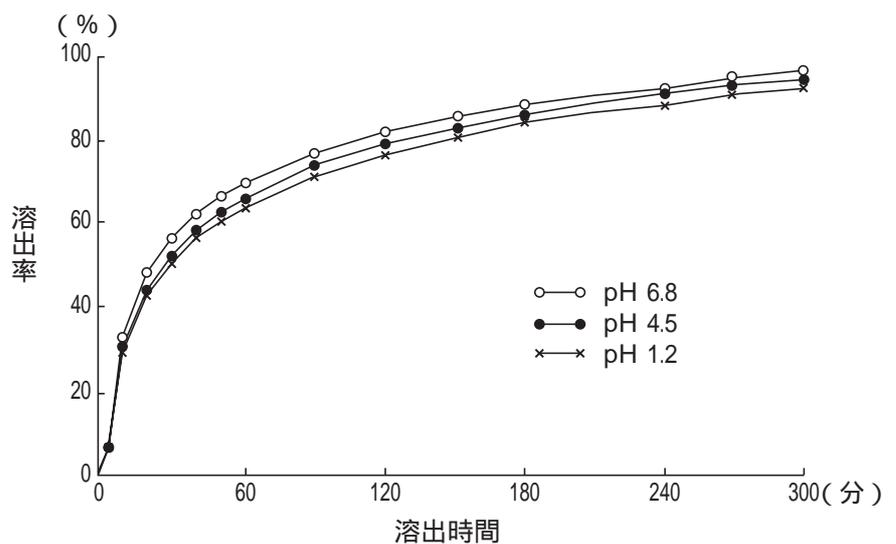
pH6.8 リン酸一水素ナトリウム・クエン酸緩衝液

+ 0.3%ラウリル硫酸ナトリウム

アダラートL錠 10mg



アダラートL錠 20mg



(バイエル薬品社内資料)

7. 製剤中の有効成分の確認試験法	<p>薄層クロマトグラフ法（ドラージェンドルフ試液によるアミンの呈色反応）による。</p> <p>操作条件</p> <p>吸着剤：薄層クロマトグラフ用シリカゲル</p> <p>展開溶媒：シクロヘキサン・酢酸エチル混液（3：2）</p> <p>検出法：噴霧用ドラージェンドルフ試液</p> <p>塗布量：20 μL</p> <p>展開距離：約10cm</p>
8. 製剤中の有効成分の定量法	<p>液体クロマトグラフ法</p> <p>ニフェジピンのメタノール溶液（1：2000）を標準溶液として波長230nmにて測定する。</p>
9. 力 価	<p>該当しない</p>
10. 容器の材質	<p>PTP包装</p> <p>シート：ポリプロピレン，アルミニウム</p> <p>ピロー：複合フィルム（ポリエチレンテレフタレート，ポリエチレン，アルミニウム）</p> <p>バラ包装</p> <p>ボトル：ポリエチレン</p> <p>キャップ：ポリプロピレン</p> <p>シュリンク：ポリエチレンテレフタレート</p>

. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性高血圧症，腎性高血圧症 狭心症

2. 用法及び用量

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．

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 高血圧症

総計680例について実施された二重盲検試験及び一般臨床試験のうち，
有効性評価対象642例における成績は次の通りである．

診断名	降圧度判定（平均血圧）（％）						有効率* （％）
	著明下降	下降	やや下降	不変	やや上昇	上昇	
本態性高血圧症	377 (65.8)	124 (21.6)	51 (8.9)	21 (3.7)	0	0	501/573 (87.4)
腎性高血圧症	42 (62.7)	15 (22.4)	6 (9.0)	4 (6.0)	0	0	57/67 (85.1)
腎血管性高血圧症	2 (100.0)	0	0	0	0	0	2/2 (100.0)
計	421 (65.6)	139 (21.7)	57 (8.9)	25 (3.9)	0	0	560/642 (87.2)

*「下降」以上と判定された症例の割合

（パイエル薬品社内資料）

2) 狭心症

総計155例について実施された二重盲検試験及び一般臨床試験のうち，
有効性評価対象149例における成績は次の通りである．

診断名	全般改善度（％）					有効率* （％）
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	
労作性狭心症	10 (12.7)	44 (55.7)	15 (19.0)	8 (10.1)	2 (2.5)	54/79 (68.4)
労作安静狭心症	12 (25.5)	23 (48.9)	7 (14.9)	3 (6.4)	2 (4.3)	35/47 (74.5)
安静狭心症	1 (11.1)	5 (55.6)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	6/9 (66.7)
異型狭心症	8 (57.1)	5 (35.7)	1 (7.1)	0	0	13/14 (92.9)
計	31 (20.8)	77 (51.7)	25 (16.8)	12 (8.1)	4 (2.7)	108/149 (72.5)

*「改善」以上と判定された症例の割合

（パイエル薬品社内資料）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与試験¹²⁾

健康成人男子 6 例に、本剤10mg, 20mgを空腹時単回投与した結果、3例に頭重、熱感、顔面紅潮などの副作用が認められたが、いずれも軽度かつ一過性であった。

12) 浅田裕啓他：未発表

2) 反復投与試験¹³⁾

健康成人男子 6 例に、本剤20mgを 1 日 2 回15日間、食後に反復投与した結果、2例に顔面のほてり、頭痛が認められたが、いずれも軽度で、その他臨床上問題となる変化は認められなかった。

13) 荻原俊男他：薬理と治療, 13(8), 4481-4490, 1985

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

1) パイロット試験

本態性高血圧症¹⁴⁾

本態性高血圧症患者を対象（評価対象43例）に、本剤の降圧効果、安全性、有用性について検討した。本剤10mg, 1日3回を初期投与量とし、降圧効果不十分で忍容性良好の場合には、20mgを1日2～3回まで漸増し、4～8週間投与した。その結果、20mgを1日2回までの用量で期待すべき効果が認められ、特に重篤な副作用も認められなかった。

14) 五島雄一郎他：未発表

注) 本剤の本態性高血圧症、腎性高血圧症に対し承認されている用法・用量は、「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。」である。

狭心症¹⁵⁾

狭心症（労作狭心症、労作安静狭心症、安静狭心症）を対象（評価対象42例）に、本剤の有効性、安全性、有用性について検討し、臨床での至適用量を推定した。本剤10mgを1日2回及び3回、さらに本剤20mgを1日2回及び3回に漸増した。その結果、20mg1日2回と1日3回においてほぼ同等の高い有用性が認められた。

15) 飯村 攻他：臨床と研究, 59(9), 3053-3058, 1982

注) 本剤の狭心症に対し承認されている用法・用量は、「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。」である。

2) 用量設定試験（オープン試験）

本態性高血圧症¹⁶⁾

本態性高血圧症を対象に、本剤の単独療法（評価対象104例）及びサイアザイド系利尿薬との併用療法（評価対象108例）における降圧効果、安全性、有用性を検討し、臨床での至適用量を推定した。本剤10mg1日3回、又は20mg1日2回を初期投与量とし、降圧効果不十分で忍容性良好の場合には、それぞれ20mg1日2～3回、又は20mg1日3回まで漸増し、8～12週間経口投与した。その結果、単独療法、併用療法ともに本剤20mg1日2回までの用量で期待すべき効果が認められた。

注) 本剤の本態性高血圧症, 腎性高血圧症に対し承認されている用法・用量は, 「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験：二重盲検群間比較試験

本態性高血圧症¹⁷⁾

本態性高血圧症を対象に, 本剤の単独療法(評価対象208例)及びサイアザイド系利尿薬との併用療法(評価対象204例)における降圧効果, 安全性, 有用性について, ピンドロールを対照とした無作為化二重盲検群間比較試験により検討した。本剤20mg 1日2回, 又は対照薬 5mg 1日3回を初期投与量とし, 降圧効果不十分で忍容性良好の場合には, 6週後に本剤20mg 1日3回, 又は対照薬10mg 1日3回まで増量し, さらに6週間投与した。その結果, 単独療法, 併用療法ともに, 本剤の有用性が認められた。

投与量別累積降圧効果

薬剤	評価	評価										計	有効率* (%)
		著明下降	下降	やや下降	不変	やや上昇	上昇	著明上昇	判定不能				
単独療法	アダラート	20mg x 2	55	19	9	10	0	0	0	0	12	105	79.6
	L錠	~20mg x 3	66	6	8	5	0	0	0	20	84.7		
	対照薬	5mg x 3	33	10	29	22	0	0	0	9	103	45.7	
		~10mg x 3	41	19	16	13	0	0	0	14		67.4	
併用療法	アダラート	20mg x 2	63	13	13	8	1	0	0	6	104	77.6	
	L錠	~20mg x 3	68	14	10	4	0	0	0	8		85.4	
	対照薬	5mg x 3	25	24	25	16	2	0	0	8	100	53.3	
		~10mg x 3	35	20	19	15	1	0	0	10		61.1	

* 「下降」以上と判定された症例の割合(「判定不能」を除く)

安全度

薬剤	評価	評価					判定不能	計	安全率* (%)
		副作用は全くなかった	副作用はあるが試験薬を継続投与した	副作用のため試験薬の減量を要した	強い副作用のため試験薬の投与を中止した				
単独療法	アダラート	20mg x 2	90	2	1	7	5	105	90.0
	L錠	~20mg x 3	79	4	2	7	13		85.9
	対照薬	5mg x 3	91	4	0	5	5	105	91.0
		~10mg x 3	81	10	2	6	6		81.8
併用療法	アダラート	20mg x 2	90	7	1	6	0	104	86.5
	L錠	~20mg x 3	80	13	2	6	3		79.2
	対照薬	5mg x 3	88	4	0	3	6	101	92.6
		~10mg x 3	77	8	2	4	10		84.6

* 「副作用は全くなかった」と判定された症例の割合(「判定不能」を除く)

有用度

薬剤	評価	極めて有用	有用	やや有用	無用	禁使用	判定不能	計	有用率*	
単 独 療 法	アダラート L錠	20mg×2	53	20	10	10	7	5	105	73.0
		~20mg×3	60	10	9	5	7	14		76.9
	対照薬	5mg×3	33	9	27	24	5	5	103	42.9
		~10mg×3	37	19	18	15	6	8		58.9
併 用 療 法	アダラート L錠	20mg×2	60	15	12	11	6	0	104	72.1
		~20mg×3	57	22	10	5	6	4		79.0
	対照薬	5mg×3	25	24	24	19	3	5	100	51.6
		~10mg×3	35	18	16	18	4	9		58.2

* 「有用」以上と判定された症例の割合(「判定不能」を除く)

17) 五島雄一郎他：Geriat. Med., 21(10), 1868-1900, 1983

注) 本剤の本態性高血圧症，腎性高血圧症に対し承認されている用法・用量は，「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．」である．

狭心症¹⁸⁾

狭心症（労作狭心症，労作安静狭心症，安静狭心症，異型狭心症）を対象（評価対象114例）に，本剤の有効性，安全性，有用性について，1日3回投与のニフェジピン製剤（アダラートカプセル）を対照とした無作為化二重盲検群間比較試験により検討した．本剤20mg1日2回，又は対照薬10mg1日3回を4週間投与した．その結果，本剤20mg1日2回投与は，対照薬10mgの1日3回投与に匹敵する有用性が認められた．

全般改善度

薬剤	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	不明	計	改善率* (%)	検定	
									U	²
アダラート L錠	8	29	7	5	2	0	51	72.5	N.S.	N.S.
対照薬	11	25	9	8	0	1	53	67.9		

* 「改善」以上と判定された症例の割合(「不明」を除く)

安全度

薬剤	評価	副作用は全くなかった	副作用はあったが軽度で治療継続した	副作用はあったが投与中止後自然消失した	強い副作用のため投与を中止しそれに対する治療を要した	合計	安全率* (%)	検定	
								U	²
アダラート L錠		52	2	3	0	57	91.2	N.S.	N.S.
対照薬		47	7	2	1	57	82.5		

* 「副作用は全くなかった」と判定された症例の割合(「判定不能」を除く)

有用度

薬剤	極めて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	計	有用率* (%)	検定	
								U	²
アダラート L錠	10	27	9	4	1	51	72.5	N.S.	N.S.
対照薬	13	24	10	6	1	54	68.5		

* 「有用」以上と判定された症例の割合

18) 中村芳郎他：臨床と研究，60(6)，2073-2087，1983

注)本剤の狭心症に対し承認されている用法・用量は、「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。」である。

3)安全性試験：長期投与試験

本態性高血圧症，腎性高血圧症¹⁹⁾

本態性高血圧症及び腎性高血圧症を対象（評価対象11例）に，本剤20mg 1日2回を9～23ヵ月間投与した場合の有用性を検討した。その結果，長期投与においても，良好な降圧効果が持続した。また3例にめまい，熱感などの副作用が認められたが，投与中又は投与中止により回復した。

19)阿部圭志他：臨床と研究，61(4)，1279-1285，1984

注)本剤の本態性高血圧症，腎性高血圧症に対し承認されている用法・用量は、「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。」である。

狭心症²⁰⁾

狭心症（労作狭心症，労作安静狭心症，安静狭心症，異型狭心症）を対象（評価対象19例）に，原則本剤20mgを1日2回，長期投与した場合の有用性について検討した。その結果，いずれの病態においても有用な薬剤であると考えられた。

20)松本進作他：臨床と研究，61(10)，3340-3348，1984

4)患者・病態別試験

腎性高血圧症^{21～23)}

腎性高血圧症（腎血管性高血圧症，腎障害を伴う高血圧症など）を対象（評価対象計67例）に，原則本剤20mgを1日2回（最終投与量：10～80mg/日）投与（1週～3年）した際の降圧効果，安全性，有用性について検討した。その結果，本剤はいずれの病態においても，腎機能に悪影響を及ぼさず，良好な降圧効果を示した。

21)東條静夫他：腎と透析，15(6)，823-834，1983

22)湯村和子他：新薬と臨床，33(7)，1015-1023，1984

23)武田和司他：臨床成人病，14(11)，1909-1916，1984

注)本剤の本態性高血圧症，腎性高血圧症に対し承認されている用法・用量は、「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。」である。

重症高血圧症²⁴⁾

拡張期血圧が120mmHg以上又はその既往を有し，利尿薬及び交感神経抑制薬を併用投与しても，なお110mmHg以上の重症高血圧症を対象（有効性評価対象：102例）に，本剤の有用性をヒドララジンを対照とした無作為化比較試験により検討した。原則本剤20mg 1日2回投与，又は対照薬30～200mgを1日3～4回分割投与し，3週間（入院）または6週間（外来）以上投与した。その結果，本剤1日2回投与の有用性が認められた。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査

[安全性]

安全性評価対象例14,980例における副作用発現率は4.27% (640例, 902件) であり，承認申請時の20.56% (822例中169例, 280件) に比し低下した．主な副作用は顔面潮紅143件 (0.95%)，頭痛83件 (0.55%)，めまい81件 (0.54%)，血圧降下46件 (0.31%)，動悸42件 (0.28%) 等で，ニフェジピンの血管拡張作用に基づくと思われる循環器系の副作用の発現率が高かった．臨床検査値異常発現率についても承認申請時より低下した．

[有効性]

高血圧症

「降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン (1979)」の降圧度判定基準 (平均血圧) に準じて評価した本剤の降圧効果について，「下降」以上の症例率は，本態性高血圧症で80.5% (10,069例/12,504例)，腎性高血圧症で78.0% (591例/758例) であった．なお，承認申請時に対照とされた症例は，原則として本剤投与前の血圧値が収縮期血圧160mmHg以上かつ拡張期血圧95mmHg以上であったため，同条件にて検討した結果，それぞれ89.7% (5,596例/6,241例)，85.1% (372例/437例) であった．降圧効果及び自覚症状改善度から総合的にみた治療効果について，「改善」以上の症例率 (判定不能例を除く) は，本態性高血圧症で81.4% (10,237例/12,575例)，腎性高血圧症76.2% (581例/762例) であった．

狭心症・異型狭心症

自覚症状改善度及び心電図改善度から総合的にみた治療効果は，労作狭心症で68.0% (851例/1,251例)，安静狭心症で73.2% (383例/523例)，労作安静狭心症で68.7% (345例/502例)，異型狭心症で73.8% (141例/191例) 等であった．

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

1,4-ジヒドロピリジン系化合物（ニソルジピン，ニトレンジピン，ニカルジピン塩酸塩，ニルバジピン等）
ベンゾジアゼピン系化合物（ジルチアゼム塩酸塩）
フェニルアルキルアミン系化合物（ベラパミル塩酸塩）

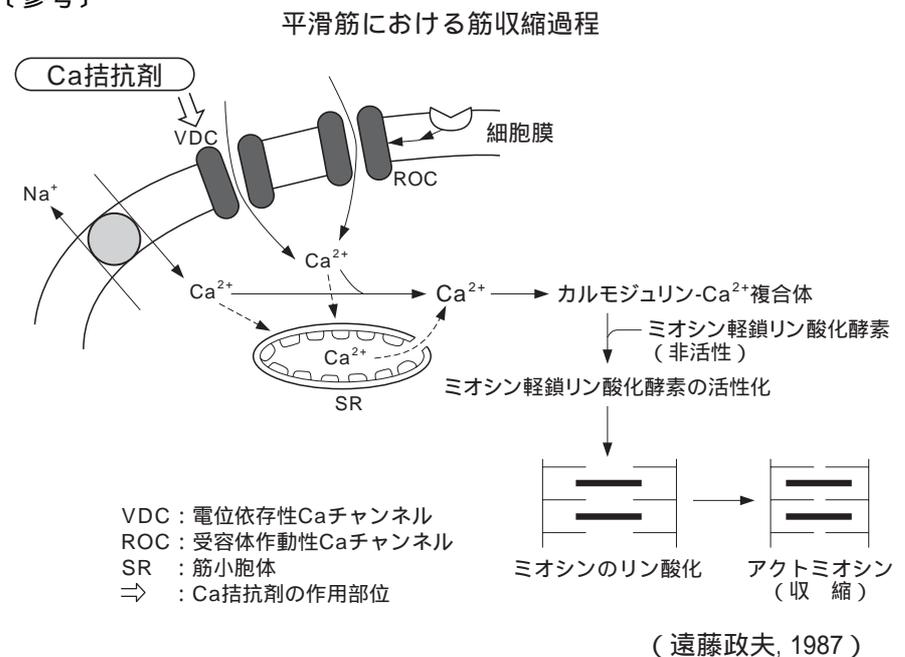
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位 血管平滑筋及び心筋の細胞膜

作用機序 本剤は膜電位依存性L型Ca⁺⁺チャンネルを介する細胞外Ca⁺⁺の血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を特異的に遮断し，筋原繊維ATPaseの活性化を阻害することにより筋の機械的収縮を抑制する²⁵⁾。
これにより，全身細動脈及び冠動脈を拡張し，血管抵抗の減少と血流量の増加をもたらす。

〔参考〕



(2) 薬理学的特徴

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

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

〔参考〕

ブタ冠血管条片を用いたK⁺拘縮に対するニフェジピンの作用程度は，ベラパミル，ジルチアゼムの約100倍である²⁶⁾。

ニフェジピン1 μg を麻酔犬に冠動脈内投与することにより，冠血管抵抗は50%以上減少し，これはパパペリンの100～1000倍の強さである²⁷⁾。本剤の心筋収縮力抑制作用は血管拡張作用の1/7である²⁸⁾。

(3) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血圧降下作用と心臓後負荷の軽減作用

DOCA/NaCl (1.0%) 高血圧ラット (平均血圧190mmHg) に 3×10^{-8} ~ 10^{-7} mol/kg 静脈内投与すると, 著明かつ持続的な降圧が認められた. 3×10^{-9} ~ 10^{-8} mol/kg 投与では正常血圧ラットの血圧に有意の影響を与えなかった²⁹⁾.

麻酔開胸犬に $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈内投与すると, 投与3分後には平均血圧が著明低下し, 左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と総末梢血管抵抗の低下がみられる. 左室外部仕事及び心拍数は不変であり, 容量血管には有意の影響を認めなかった³⁰⁾.

2) 冠血管拡張作用・冠動脈攣縮寛解作用

麻酔開胸犬に静注した場合, 冠血管を2倍に拡張する用量はほぼ $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ であり, 冠血流量増加効果はジピリダモール, ベラパミルの約100倍, ニトログリセリンの約50倍の強さを示す³¹⁾.

麻酔したサルまたはヒヒの左前下行枝にアセチルコリンを持続注入して誘発した冠血管の持続性収縮に対し, ニフェジピン $0.3 \sim 3 \mu\text{g}$ の冠動脈内投与は収縮を寛解し, 冠血流量を増加した³²⁾.

3) 側副血行路に対する影響

イヌに $60\text{mg}/\text{日}$ を4カ月間経口投与した場合, 非投与の対照群に比し冠動脈吻合部の口径の拡大及びその数の著明な増加が認められた³³⁾.

4) 心筋エネルギー代謝に対する影響

家兎に $2\text{mg}/\text{kg}$, 1日2回4~5日間予め皮下投与した後の摘出心では, 左冠動脈結紮による90分間の虚血及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化的リン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内のCa含量の増加が抑制される. また同時に心筋細胞内の高エネルギーリン酸化化合物 (ATP, CP) が保持される³⁴⁾.

[参考] その他の作用

動脈硬化に対する影響

高血圧自然発症ラット (生後4週齢) に $50 \sim 150\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を5カ月間経口投与すると, 投薬期間中, 加齢に伴う血圧上昇は抑制されるとともに, 大動脈及び腸間膜動脈壁のCa異常蓄積 (Monckeberg型動脈硬化症) は完全に抑制された³⁵⁾.

脳血流量に対する影響

麻酔犬 (7~10kg体重) に 0.2mg を静脈内投与すると脳血流量は約40%増加し, その効果は90分以上持続した³⁶⁾.

血小板に対する影響

麻酔犬の両側大腿動脈に人工血管を移植した後, 3時間血液を灌流させたときの人工血管内血小板沈着及び血栓形成は, ニフェジピン $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を移植前から血液灌流終了時まで静脈内投与することにより有意に抑制された³⁷⁾.

薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

最小有効血中濃度

高血圧症：12ng/mL（平均血圧を13mmHg下降させる血漿中濃度³⁸⁾。

〔参考〕

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

(2) 最高血中濃度到達時間

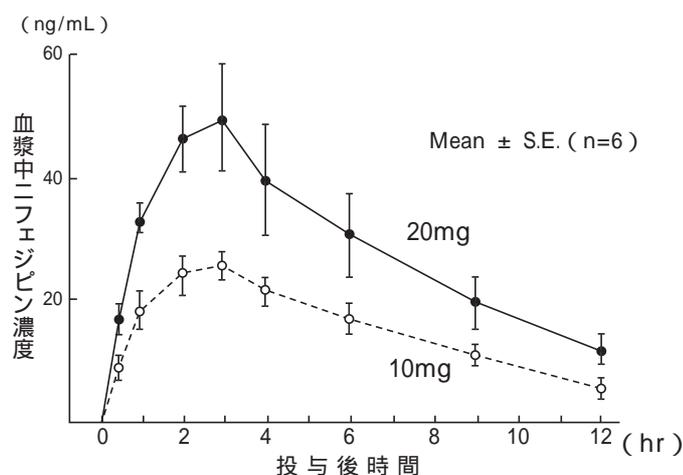
「単回投与」の項， 3. - 1) - 参照

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人での検討

単回投与

健康成人男子6例に本剤20mg及び40mgを空腹時経口投与した。最高血漿中濃度は投与後2～3時間目に得られ，半減期は約4時間を示した。最高血漿中濃度は20mgで49.8±6.6ng/mL，10mgで26.1±2.2ng/mLを示した¹²⁾。



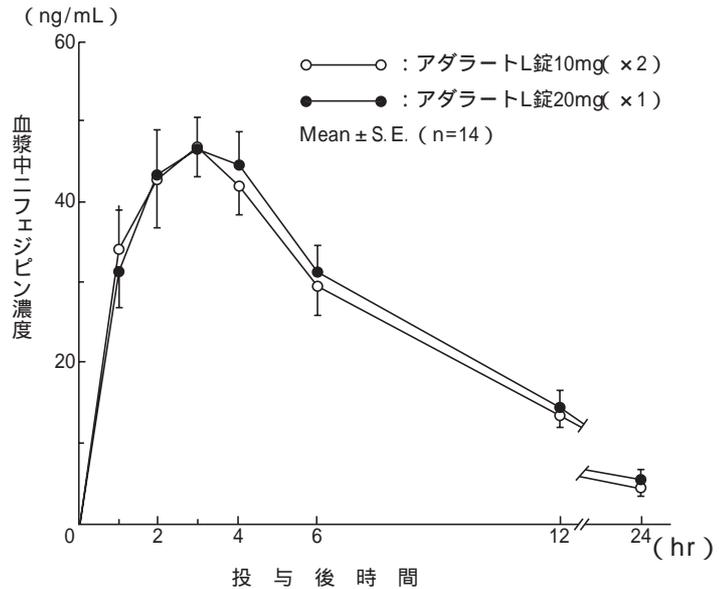
One compartment model で解析した際のアダラート L 錠10mg，20mgの pharmacokinetic parameter

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋ (ng·hr/mL)	半減期 (hr)
10mg錠	26.1 ± 2.2	2.47 ± 0.40	213.9 ± 30.3	3.51 ± 0.60
20mg錠	49.8 ± 6.6	2.12 ± 0.38	416.4 ± 77.4	3.72 ± 0.39

Cmax：最高血漿中濃度 Tmax：最高血漿中濃度到達時間（Mean ± S.E., n = 6）

〔参考〕10mgと20mgの生物学的同等性

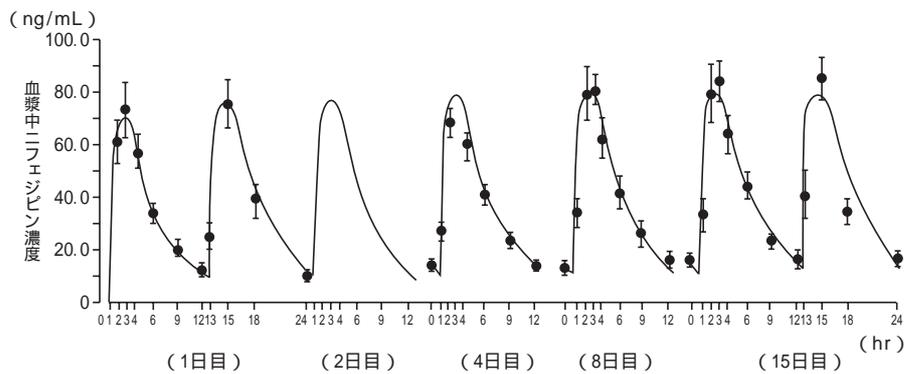
健康成人男子14例（平均年齢31.7歳）に本剤10mg（2錠）と20mg（1錠）をクロス・オーバー法により経口投与し，その血漿中濃度を比較することにより両剤は生物学的に同等であると評価された⁴⁰⁾。



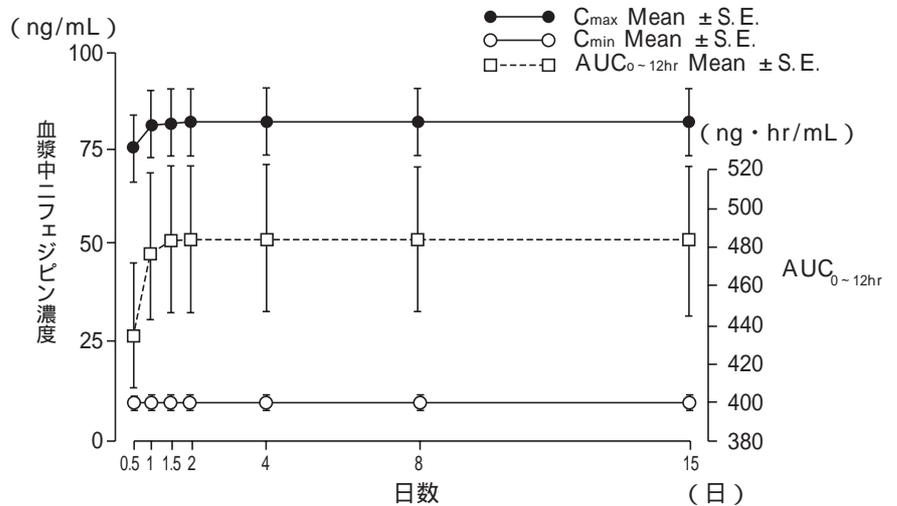
連続投与

健康成人男子6例（平均年齢25.3 ± 4.1歳）に本剤20mgを1回1錠1日2回，15日間連続経口投与した．4回目投薬時（2日目夕食後）以後，最高血漿中濃度，最小血漿中濃度，AUC_{0-12h}は一定となり，15日目においても変わらず，本剤の蓄積性は認められなかった．

また，第4，8，15日目において投与12時間後の血漿中濃度は10ng/mL以上を示し，1日2回投与で24時間有効血漿中濃度が維持された¹³⁾。



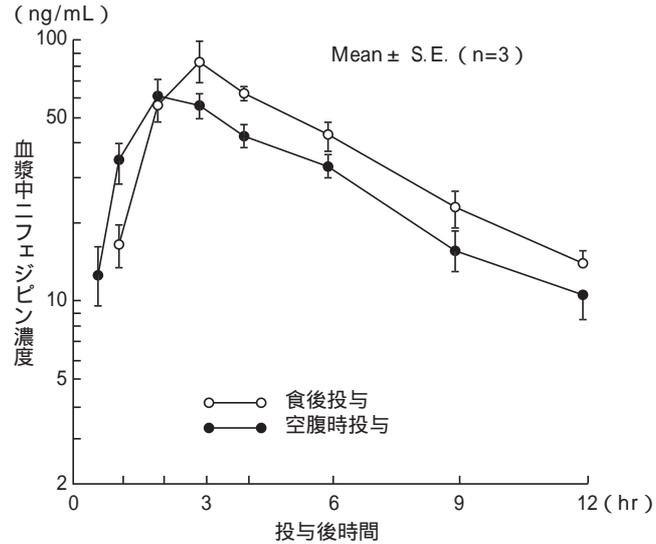
One compartment modelを適用して求めたpharmacokinetic parametersによる15日間の血漿中ニフェジピン濃度のシミュレーション（●は実測値のMean ± S.E.を、は投薬を示す）



One compartment model を適用して求めた pharmacokinetic parameters (C_{max}, C_{min}, AUC_{0-12hr}) の平均値

食事の影響

健康成人男子 3 例に本剤20mgを食後 1 時間目及び空腹時(12時間絶食後)に経口投与した。食後投与では、血漿中濃度は投与後 3 ~ 4 時間 (2.89 ± 0.22hr) で最高レベル (72.8 ± 7.5ng/mL) に達した。空腹時投与の場合は投与後 2 ~ 3 時間 (2.35 ± 0.29時間) で最高血漿中濃度 (57.1 ± 6.2ng/mL) に達し、摂食による影響はほとんど認められなかった⁴¹⁾。



健康成人男子 7 例に本剤20mgを食後30分及び空腹時 (10時間絶食後) に経口投与した場合、食後投与時の方が空腹時投与に比べ、AUC及び最高血漿中濃度が有意に高く、降圧度も有意に大きかった。食事摂取による消化管滞留時間の延長からニフェジピン吸収の促進がみられた⁴²⁾。

以上のごとく、異なる結果が得られている。食事の内容や量の違いも影響する可能性があり、食事の影響を一括して論じることは現時点では困難である。

2) 患者での検討

腎機能障害患者 [参考：外国人]⁴³⁾

腎機能障害患者15例及び腎機能正常患者5例に、本剤20mgを単回投与し、クレアチニン・クリアランスの程度に基づき薬物動態を検討した。腎機能障害の程度に伴いバイオアベイラビリティの低下傾向が認められたが、それ以外の薬物動態には影響は認められなかった。

pharmacokinetic parameter

CCr (mL/min)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	F (%)
> 100	34 ± 11	3.1 ± 3.6	53.3 ± 9.7
50 ~ 100	31 ± 6	3.7 ± 0.7	50.1 ± 20.3
25 ~ 49	29 ± 8	3.1 ± 1.2	42.6 ± 12.9
< 25	29 ± 10	3.4 ± 1.1	42.5 ± 21.5

CCr：クレアチニン・クリアランス，Cmax：最高血漿中濃度
Tmax：最高血漿中濃度到達時間，F：バイオアベイラビリティ，Mean ± S.D.

肝機能障害患者 [参考：外国人]⁴⁴⁾

肝硬変患者7例及び健康成人7例に、本剤20mgを単回投与したところ、肝硬変患者において有意な最高血漿中濃度の上昇、バイオアベイラビリティの増加が認められた。

pharmacokinetic parameter

対象	例数	年齢	投与前血圧 (mmHg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	F (%)
肝硬変患者	7	54 ± 16	126/78 ± 15/10	68.3* ± 35.8	4.4 ± 1.0	90.5** ± 26.2
健康成人	7	50 ± 11	127/83 ± 20/12	32.3 ± 10.0	3.3 ± 1.2	51.1 ± 17.1

Cmax：最高血漿中濃度，Tmax：最高血漿中濃度到達時間，F：バイオアベイラビリティ
Mean ± S.D.，*：p < 0.02，**：p < 0.01

高齢者 [参考：外国人]⁴⁵⁾

高齢及び若年の健康成人男子各6例に、本剤10mgを単回投与したところ、高齢者において有意な最高血漿中濃度の上昇、半減期の延長、AUCの増加が認められた。

pharmacokinetic parameter

対象	例数	平均年齢 (範囲)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
高齢者	6	77.8 (73 ~ 83)	36.3* ± 11.8	2.9 ± 2.8	6.7* ± 2.2	281** ± 64
若年者	11	27.1 (22 ~ 35)	22.3 ± 5.8	2.2 ± 1.2	3.8 ± 1.4	136 ± 56

Cmax：最高血漿中濃度，Tmax：最高血漿中濃度到達時間，T_{1/2}：半減期
Mean ± S.D.，*：p < 0.05，**：p < 0.01

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

自殺目的で本剤20mgを25錠 (500mg) 服用し、中毒症状を呈した女性の血漿中ニフェジピン濃度は、服薬6時間後で249.9ng/mL，10時間後で724.1ng/mLとさらに増加し、以後16時間後456.2ng/mL，19時間後354.2ng/mLと徐々に減少した⁴⁶⁾。(転帰：胃洗浄ならびに塩酸ドブタミンの投与により回復)

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数
1. $53 \pm 0.82 \text{ hr}^{-1}$ (10mg, 健康成人)¹²⁾
2. $35 \pm 0.99 \text{ hr}^{-1}$ (20mg, 健康成人)¹²⁾

- (2) バイオアベイラビリティ
〔参考〕 外国人⁴⁷⁾
52 ± 13% (20mg錠, 健康成人)

- (3) 消失速度定数
0. $23 \pm 0.05 \text{ hr}^{-1}$ (10mg, 健康成人)¹²⁾
0. $20 \pm 0.02 \text{ hr}^{-1}$ (20mg, 健康成人)¹²⁾

- (4) クリアランス
47. $0 \pm 2.5 \text{ L/hr}$ (10mg, 健康成人)¹²⁾
53. $2 \pm 8.2 \text{ L/hr}$ (20mg, 健康成人)¹²⁾

- (5) 分布容積
215. $5 \pm 25.9 \text{ L}$ (10mg, 健康成人)¹²⁾
287. $4 \pm 53.6 \text{ L}$ (20mg, 健康成人)¹²⁾

- (6) 血漿蛋白結合率
92 ~ 98%^{48, 49)}

- (7) 作用発現時間
0.5 ~ 1 時間⁵⁰⁾

- (8) 作用持続時間
20mg錠：約12時間⁵⁰⁾

3. 吸 収

- 〔参考〕 外国人
吸収部位 消化管 (主として小腸上部)⁵¹⁾
吸収率 90%以上⁵¹⁾

〔参考〕 ラット

ラットに¹⁴C-ニフェジピンを経口投与したところ、消化管から90%以上吸収された⁵²⁾。

4. 分 布

- (1) 血液 - 脳関門通過性
〔参考〕 ラット
ラットに¹⁴C-ニフェジピン1mg/kgを経口投与したところ、最大で0.20 μg/g以下であった⁵²⁾。

- (2) 胎児への移行性
〔参考〕 ラット
ラットに¹⁴C-ニフェジピン30, 200, 250mg/kgを経口投与したところ、放射活性は少量が胎盤関門を通過した⁵³⁾。

- (3) 乳汁中への移行性
〔参考〕 外国人
出産後、ニフェジピンにて高血圧及び狭心症治療中の女性の母乳からニフェジピンが検出され、母乳中への移行が認められている^{54, 55)}。

〔参考〕ラット，イヌ

ラットに¹⁴C-ニフェジピン3mg/kgを静注したところ，24時間以内に採取した乳汁中の放射活性は血中値の1/2～1/4であった⁵⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〔参考〕ラット

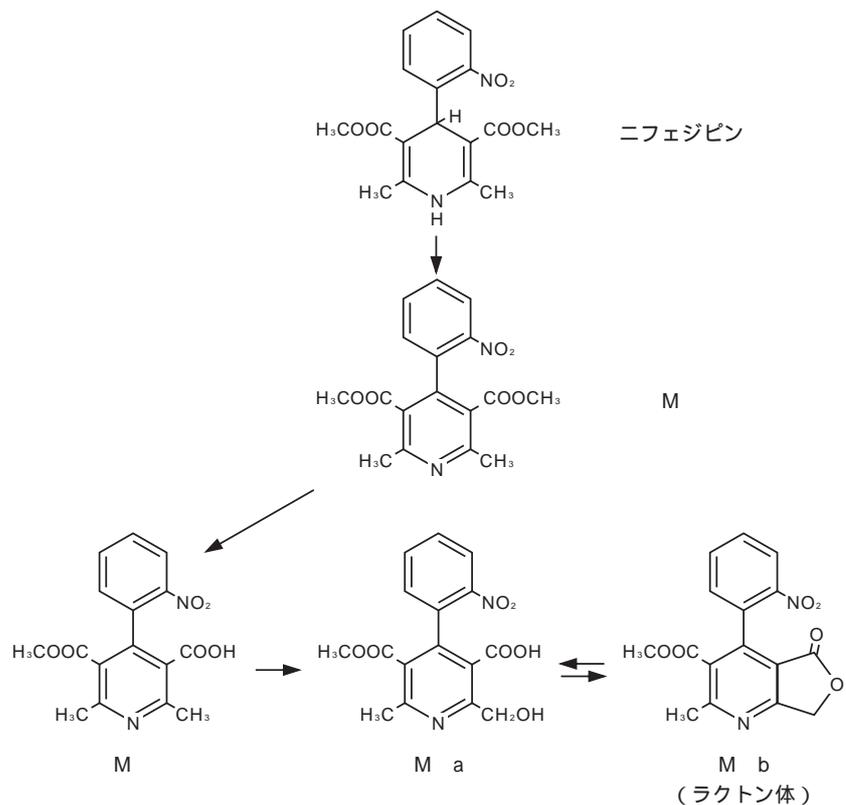
¹⁴C-ニフェジピンを用いて，ラットについて組織別測定を行った実験（1mg/kg静注または経口投与後2分～16日）では，全期間を通じて極度に高濃度を示す組織はなかった．比較的高濃度を示す組織は血清・肝・腎・肺であり，比較的低濃度の組織は脳・骨格筋・睾丸であった．また全組織とも濃度の時間的経過はよく一致していた⁵²⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

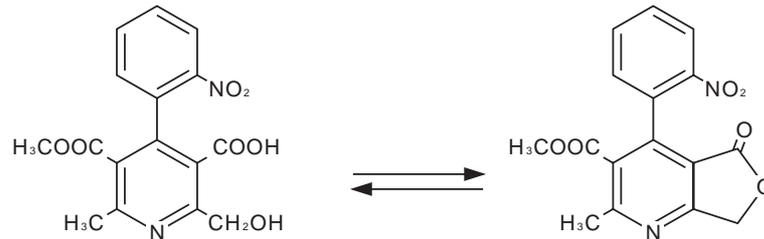
〔参考〕外国人

肝臓でほとんど完全に代謝され，未変化物質は痕跡程度が腎臓から排泄される^{51,57)}。



〔参考〕ラット，イヌ

ラット，イヌに¹⁴C-ニフェジピンを経口投与したところ，尿中代謝物として以下の2種が認められた．未変化体は大量投与した場合にのみ尿中に認められたが，投与量の0.2%以下にすぎなかった⁵²⁾．



(2)代謝に關与する酵素 (CYP450等)の分子種

主にチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) により代謝される⁵⁸⁾．

(3)初回通過効果の有無及びその割合

〔参考〕外国人

ニフェジピンは肝での初回通過効果により，30～40%が代謝される⁶⁶⁾．

(4)代謝物の活性の有無及び比率

薬理的にはほとんど不活性である^{51,59)}．

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6．排 泄

(1)排泄部位

〔参考〕外国人

(2)排泄率

患者が¹⁴C-ニフェジピンカプセルを1回10mgがみ砕いてあるい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．また，その排泄半減期は4～5時間である．腎臓を介さない残りの部分は腸肝循環を経て糞便中に排泄される⁶⁰⁾．

(3)排泄速度

〔参考〕ラット

¹⁴C-ニフェジピンをラットに静脈内 (0.03～3mg/kg) あるいは経口 (0.3～3mg/kg) 投与したところ，48時間以内に投与放射活性量の50～70%が尿中に，30～40%が糞便中に排泄された．また，1mg/kgおよび3mg/kgを静脈内あるいは経口投与したところ，投与放射活性量の44～55%が胆汁中に排泄され，約2時間半後には胆汁中への排泄は完了した (腸肝循環)⁵²⁾．

7．透析等による除去率

(1)腹膜透析

〔参考〕外国人

1%未満⁶¹⁾

(2) 血液透析

〔参考〕外国人
約 2 %⁶²⁾

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

〔参考〕

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

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

添付文書に該当する記載なし

2. 禁忌内容とその理由

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， .10. 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 .〕

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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⁶³⁾，僧帽弁狭窄のある患者，肺高血圧のある患者⁶⁴⁻⁶⁶⁾〔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液量減少を伴う高血圧患者^{67,68)}〔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^{69,70)}〔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^{71,72)}〔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， .9. 参照〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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** .

7. 相互作用

相互作用

本剤は主にチトクロームP4503A4 (CYP3A4) により代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 ⁷³⁾ 、 メチルドパ ⁷³⁾ 、 プラゾシン塩酸塩 ⁷⁴⁾ 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。
遮断剤 ⁷⁵⁾ 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 ⁷⁶⁾	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 ⁷⁷⁾	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 ^{78, 79)}	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。

* : 2007年 5月改訂

薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
トリアゾール系 抗真菌剤 イトラコナゾール ⁸⁰⁾ 、 フルコナゾール ⁸¹⁾ 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 ^{82, 83)} フェニトイン ⁸⁴⁾ カルバマゼピン ^{85, 86)}	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 ⁸⁷⁾	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 ⁸⁸⁾	歯肉肥厚があらわれやすいつの報告がある。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 ^{89, 90)} 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。

* : 2007年 5月改訂

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キヌプリスチン・ダ ルホプリスチン ^{91, 92)}	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 ^{93, 94)}	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。

(3) 食物，嗜好品等による影響

グレープフルーツジュースの同時服用で、ニフェジピンの血中濃度が上昇したとの報告がある。（「相互作用」の項 7(2) 参照）

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

*：2007年5月改訂

5) 肝機能障害, 黄疸: AST (GOT), ALT (GPT), - 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

以下のような副作用があらわれた場合には, 症状に応じ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, 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
過 敏 症	発疹, 瘙癢	光線過敏症, 紫斑
口 腔		歯肉肥厚
代 謝 異 常		高血糖
血 液		血小板減少, 貧血
呼 吸 器		呼吸困難, 咳嗽
そ の 他		女性化乳房, 視力異常(霧 視等), 筋肉痛, 関節痛, 勃起不全

* : 2007年 5月改訂

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧⁹⁵⁾

項目	時 期		合 計
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	
調査施設数	225	1,882	2,107
調査症例数	822	14,980	15,802
副作用等の発現症例数	169	640	809
副作用等の発現件数	280	902	1,182
副作用等の発現症例率	20.56%	4.27%	5.12%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合 計
皮膚付属器官障害	1 (0.12)	28 (0.19)	29 (0.18)
痒痒	1 (0.12)	18 (0.12)	19 (0.12)
発疹	-	14 (0.09)	14 (0.09)
冷汗	-	2 (0.01)	2 (0.01)
多形紅斑	-	1 (0.01)	1 (0.01)
中枢末梢神経障害	56 (6.81)	192 (1.28)	248 (1.57)
めまい	29 (3.53)	81 (0.54)	110 (0.70)
頭痛	22 (2.68)	83 (0.55)	105 (0.66)
頭重感	3 (0.36)	19 (0.13)	22 (0.14)
脱力感	-	7 (0.05)	7 (0.04)
肩こり	1 (0.12)	5 (0.03)	6 (0.04)
四肢しびれ感	-	2 (0.01)	2 (0.01)
頭部不快感	-	2 (0.01)	2 (0.01)
口唇不随意運動	1 (0.12)	-	1 (0.01)
下肢脱力感	-	1 (0.01)	1 (0.01)
腰痛	1 (0.12)	-	1 (0.01)
下肢痛	-	1 (0.01)	1 (0.01)
口唇しびれ感	-	1 (0.01)	1 (0.01)
下肢しびれ感	1 (0.12)	-	1 (0.01)
手指振戦	1 (0.12)	-	1 (0.01)
筋痙直	-	1 (0.01)	1 (0.01)
視覚障害	4 (0.49)	4 (0.03)	8 (0.05)
眼球充血	1 (0.12)	2 (0.01)	3 (0.02)
羞明	2 (0.24)	-	2 (0.01)
眼精疲労	1 (0.12)	-	1 (0.01)
目がかすむ	-	1 (0.01)	1 (0.01)
緑視	-	1 (0.01)	1 (0.01)
聴覚前庭障害	1 (0.12)	2 (0.01)	3 (0.02)
耳鳴	1 (0.12)	2 (0.01)	3 (0.02)
精神障害	9 (1.09)	4 (0.03)	13 (0.08)
眠気	5 (0.61)	3 (0.02)	8 (0.05)
不眠	4 (0.49)	1 (0.01)	5 (0.03)
悪夢	1 (0.12)	-	1 (0.01)
胃腸系障害	24 (2.92)	50 (0.33)	74 (0.47)
悪心	6 (0.73)	15 (0.10)	21 (0.13)
胃腸障害	11 (1.34)	1 (0.01)	12 (0.08)
腹部不快感	-	9 (0.06)	9 (0.06)
便秘	2 (0.24)	4 (0.03)	6 (0.04)
下痢	1 (0.12)	5 (0.03)	6 (0.04)
口渇	2 (0.24)	4 (0.03)	6 (0.04)
嘔吐	1 (0.12)	5 (0.03)	6 (0.04)
胸やけ	2 (0.24)	3 (0.02)	5 (0.03)
歯肉肥厚	-	3 (0.02)	3 (0.02)
上腹部痛	-	2 (0.01)	2 (0.01)
胃痛	-	2 (0.01)	2 (0.01)
腹痛	-	2 (0.01)	2 (0.01)
食欲不振	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.01)
舌苔	-	1 (0.01)	1 (0.01)
舌浮腫	-	1 (0.01)	1 (0.01)
舌炎	-	1 (0.01)	1 (0.01)
口内炎	-	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
肝臓・胆管系障害	15 (1.82)	79 (0.53)	94 (0.59)
GPT上昇	7 (0.85)	41 (0.27)	48 (0.30)
GOT上昇	4 (0.49)	34 (0.23)	38 (0.24)
AI-P上昇	6 (0.73)	26 (0.17)	32 (0.20)
-GTP上昇	-	18 (0.12)	18 (0.11)
LDH上昇	1 (0.12)	11 (0.07)	12 (0.08)
肝障害	-	8 (0.05)	8 (0.05)
LAP上昇	-	1 (0.01)	1 (0.01)
ウロビリノーゲン陽性	1 (0.12)	-	1 (0.01)
代謝栄養障害	17 (2.07)	13 (0.09)	30 (0.19)
CPK上昇	8 (0.97)	1 (0.01)	9 (0.06)
コレステロール上昇	2 (0.24)	4 (0.03)	6 (0.04)
血糖値上昇	-	5 (0.03)	5 (0.03)
低カリウム血症	4 (0.49)	-	4 (0.03)
血中尿酸上昇	2 (0.24)	1 (0.01)	3 (0.02)
トリグリセライド低下	-	2 (0.01)	2 (0.01)
コレステロール低下	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.01)
高カリウム血症	1 (0.12)	-	1 (0.01)
アミラーゼ上昇	-	1 (0.01)	1 (0.01)
糖尿	1 (0.12)	-	1 (0.01)
心臓血管障害	10 (1.22)	95 (0.63)	105 (0.66)
血圧降下	1 (0.12)	46 (0.31)	47 (0.30)
下肢浮腫	-	22 (0.15)	22 (0.14)
起立性低血圧	-	18 (0.12)	18 (0.11)
浮腫	9 (1.09)	5 (0.03)	14 (0.09)
手掌浮腫	-	2 (0.01)	2 (0.01)
四肢浮腫	-	2 (0.01)	2 (0.01)
過度降圧	-	1 (0.01)	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	13 (1.58)	57 (0.38)	70 (0.44)
動悸	11 (1.34)	42 (0.28)	53 (0.34)
頻脈	2 (0.24)	12 (0.08)	14 (0.09)
心房細動	-	2 (0.01)	2 (0.01)
心室性期外収縮	-	1 (0.01)	1 (0.01)
第一度AVブロック	-	1 (0.01)	1 (0.01)
心臓外血管障害	3 (0.36)	21 (0.14)	24 (0.15)
潮紅	1 (0.12)	21 (0.14)	22 (0.14)
四肢冷感	1 (0.12)	-	1 (0.01)
発赤	1 (0.12)	-	1 (0.01)
呼吸系障害	-	4 (0.03)	4 (0.03)
呼吸困難	-	2 (0.01)	2 (0.01)
咳嗽	-	1 (0.01)	1 (0.01)
息切れ	-	1 (0.01)	1 (0.01)
赤血球障害	2 (0.24)	3 (0.02)	5 (0.03)
ヘモグロビン減少	2 (0.24)	1 (0.01)	3 (0.02)
赤血球減少	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.01)
ヘマトクリット値減少	-	1 (0.01)	1 (0.01)
貧血	-	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球網内系障害	4 (0.49)	7 (0.05)	11 (0.07)
白血球増多	3 (0.36)	4 (0.03)	7 (0.04)
白血球減少	-	2 (0.01)	2 (0.01)
好酸球増多	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.01)
血小板出血凝血障害	-	1 (0.01)	1 (0.01)
血小板減少	-	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
泌尿系障害	8 (0.97)	28 (0.19)	36 (0.23)
BUN上昇	2 (0.24)	19 (0.13)	21 (0.13)
S-Cr上昇	1 (0.12)	9 (0.06)	10 (0.06)
顕微鏡的血尿	4 (0.49)	-	4 (0.03)
蛋白尿	2 (0.24)	1 (0.01)	3 (0.02)
尿中WBC増加	2 (0.24)	-	2 (0.01)
夜間頻尿	-	2 (0.01)	2 (0.01)
頻尿	-	2 (0.01)	2 (0.01)
腎機能悪化	-	1 (0.01)	1 (0.01)
男性生殖障害	-	2 (0.01)	2 (0.01)
インポテンス	-	2 (0.01)	2 (0.01)
一般全身障害	72 (8.76)	192 (1.28)	264 (1.67)
顔面潮紅	47 (5.72)	143 (0.95)	190 (1.20)
熱感	11 (1.34)	31 (0.21)	42 (0.27)
のぼせ	28 (3.41)	9 (0.06)	37 (0.23)
倦怠感	10 (1.22)	20 (0.13)	30 (0.19)
胸部不快感	-	6 (0.04)	6 (0.04)
胸痛	-	2 (0.01)	2 (0.01)
顔面浮腫	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.01)
悪寒	-	1 (0.01)	1 (0.01)

〔参考〕副作用発生原因及び処置療法

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

(3) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1985年4月16日～1989年4月15日までの4年間に集積された14,980例を患者背景により層別解析した結果は以下の通りであった。

1) 性別

性別の解析において「女性」群が「男性」群より有意に ($p < 0.001$) 副作用発現率が高かった。

性	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
男	8,194	305	410	3.7
女	6,786	335	492	4.9
計	14,980	640	902	4.3

2) 年齢

年齢別の解析において低年齢群ほど副作用発現率は高かった。

年齢	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
29歳以下	73	7	8	9.6
30～39歳	506	33	43	6.5
40～49歳	1,798	109	155	6.1
50～59歳	4,282	170	230	4.0
60～69歳	4,429	174	251	3.9
70～79歳	3,178	128	184	4.0
80歳以上	714	19	31	2.7
計	14,980	640	902	4.3

3) 使用理由

使用理由は「本態性高血圧症」、「腎性高血圧症」、「狭心症」、「その他」*の4使用理由に分類した。

使用理由別の解析において合併症「無し」群のみで比較すると、「その他」の群が有意に($p < 0.01$)副作用発現率が高く、また使用理由「その他」の合併症「無し」群が「有り」群より有意に($p < 0.05$)副作用発現率が高かった。

使用理由	合併症	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
本態性高血圧症	無	4,992	224	302	4.5
	有	7,795	312	453	4.0
	計	12,787	536	755	4.2
腎性高血圧症	無	90	1	1	1.1
	有	692	41	60	5.9
	計	782	42	61	5.4
狭心症	無	643	28	35	4.4
	有	2,147	81	118	3.8
	計	2,790	109	153	3.9
その他	無	57	8	12	14.0
	有	125	5	9	4.0
	計	182	13	21	7.1

*「その他」の内訳：二次性高血圧症、末梢循環障害、大動脈弁障害、心筋梗塞、心不全、房室伝導障害

4) 1日投与量

1日投与量の変更例は副作用発現時の投与量で解析したが、各群間に有意差はみられなかった。

1日投与量	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
10mg	110	6	8	5.5
20mg	2,069	100	154	4.8
30mg	217	10	13	4.6
40mg	11,543	498	690	4.3
60mg	734	16	27	2.2
80mg以上	307	10	10	3.3
計	14,980	640	902	4.3

5) 合併症

合併症の「無し」群と「有り」群の間に有意差は認められなかった。

合併症	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
無	7,343	321	438	4.4
有	7,637	319	464	4.2
計	14,980	640	902	4.3

合併症を国際疾患分類 (ICD : International Classification of Diseases) に準じて分類した合併症別副作用発現頻度を次表に示す。

「筋骨格系および結合組織の疾患」を合併する症例では7.8%、「症状、徴候および診断名不明確の状態」の疾患を合併する症例で5.8%と副作用発現率がやや高い他は特別な傾向は認められなかった。

合併症分類	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
感染症および寄生虫症	114	4	8	3.5
新生物	196	9	14	4.6
内分泌, 栄養, 代謝疾患・免疫障害	3,078	116	172	3.8
血液および造血器の疾患	196	8	13	4.1
精神障害	142	5	6	3.5
神経系および感覚器の疾患	391	18	25	4.6
循環器の疾患	4,445	172	250	3.9
呼吸系の疾患	466	22	28	4.7
消化系の疾患	1,398	56	86	4.0
泌尿生殖系の疾患	1,020	58	87	5.7
妊娠, 分娩および産じょくの合併症	5	1	2	20.0
皮膚および皮下組織の疾患	24	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織の疾患	357	28	40	7.8
先天異常	64	4	6	6.3
症状, 徴候および診断名不明確の状態	344	20	25	5.8
損傷および中毒	76	3	5	3.9

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

・安全性 (使用上の注意等) に関する項目の

2. 禁忌とその理由の 1)

8. 副作用 2) その他の副作用

を参照

9. 高齢者への投与

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) 。]

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

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。]

11. 小児等への投与

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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。

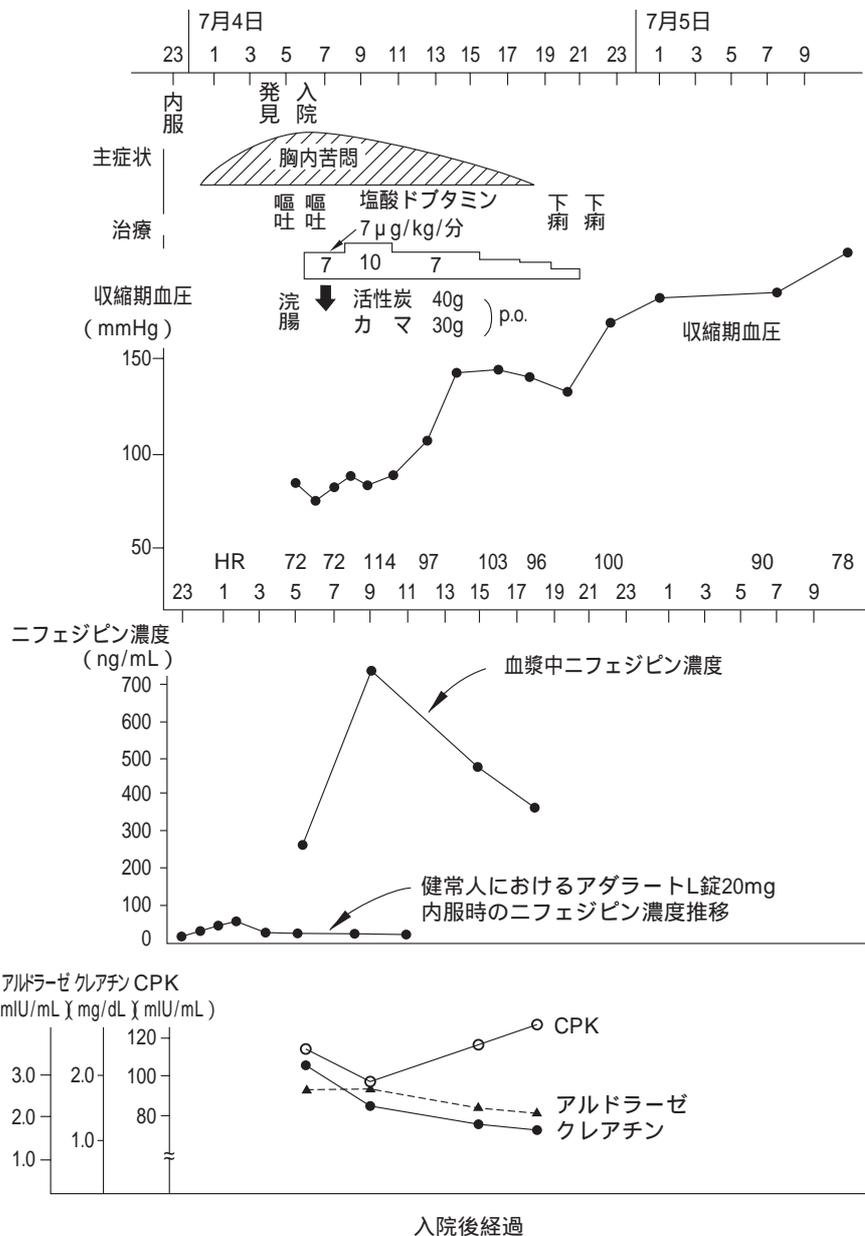
処置：本剤の急性中毒に対しては，通常，胃洗浄若しくは催吐，下剤及び活性炭の投与などの初期治療を行う。心電図や呼吸機能等のモニターを行いながら，下肢の挙上，また必要に応じて輸液，カルシウムの静注，昇圧剤の投与など積極的な支持・対症療法を行う。なお，蛋白結合率が高いので，強制利尿，血液透析等は本剤の除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

〔参考〕

自殺目的で本剤20mgを25錠（500mg）服用し，約5.5時間後に救急入院した患者（女47歳，高血圧を既往するが未治療）の場合，入院時，胸内苦悶，不穏，全身倦怠感，悪心，嘔吐（非血性），口渇，頭重感を訴えとともに，血圧は76/54mmHg，脈拍数は84/分を示し，顔面紅潮，四肢の軽度の振戦，発汗を認めた。補液により利尿を促進し，浣腸，活性炭40g，硫酸マグネシウム30gにて消化管内残存ニフェジピンの体内への吸収抑制を図るも，収縮期血圧は72mmHg（心拍数72/分）と低下し，胸内苦悶，悪気，嘔吐を認めたため，血圧を維持する目的で塩酸ドブタミン7 µg/kg/分を持続静注した。一時，塩酸ドブタミンを10 µg/kg/分と増量し，収縮期血圧は100mmHg以上，心拍数も100/分以上と増加し，胸内苦悶，悪心は消失した。服用22時間後には塩酸ドブタミン投与を中止でき，症状の回復がみられた。

本症例におけるニフェジピンの血漿中濃度は服用6時間後で249.9ng/mL，10時間後で724.1ng/mLとさらに増加し，以後16時間後456.2ng/mL，19時間後354.2ng/mLと徐々に減少した。臨床検査値では，入院時軽度高値を示した血清クレアチニン値は経過中徐々に低下し，CPK，アルドラーゼの上昇は認めなかった⁴⁶⁾。

本症例の処置法としては用いられていないが，本剤による中毒にはグルコン酸カルシウムまたは塩化カルシウム等のカルシウム剤投与も有効である⁹⁶⁾。



14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

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。]

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。

15. その他の注意

その他の注意

シサプリドとの併用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある⁹⁷⁾。

16. その他

特になし

非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理²⁷⁾

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

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)

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

- 致死量を投与した場合、まず自発運動が抑制され、歩行失調、チアノーゼ、呼吸促迫がおこり、ついには間代性痙攣、呼吸困難で死に至る。死亡動物の剖検では投与経路にかかわらず肝充血、低頻度の肺、脾充血もみられているが、経口投与の場合の生存動物では、何の異常も認められていない⁹⁸⁾。
- (2) 反復投与毒性試験 ラットに4週間にわたって経口投与したところ、50mg/kg以下でなんら障害を示す変化はみられなかったが、200mg/kgでは肝組織変化が低頻度に認められ、軽度の肝障害が示唆された⁹⁸⁾。
- (3) 長期投与毒性試験 ラットに1日12.5、50、100、200および400mg/kgを24週間経口投与した実験では、50mg/kg以下では特に留意すべき毒性は認められていない。100mg/kg以上では尿量の増加が認められ、また、400mg/kgでは体重増加率の低下が認められている⁶¹⁾。
- (4) 生殖発生毒性試験 ラット及びマウスの器官形成期における実験で、ラットでは1日25mg/kg以上、マウスでは50mg/kg以上の経口投与により胎子の奇形・死亡及び発育遅延などの変化が認められている⁹⁹⁾。
- (5) その他の特殊毒性 特になし

. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年6カ月																																	
2. 貯法・保存条件	室温で遮光した気密容器に保存すること。																																	
3. 薬剤取扱い上の注意点	本剤は徐放性のフィルムコーティング錠であり，粉碎により作用持続性および光に対する安定性が失われることが考えられるため，粉碎して使用しないこと。																																	
4. 承認条件	特になし																																	
5. 包 装	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">錠剤（10mg）</td> <td style="width: 30%;">PTP包装</td> <td style="width: 40%;">100錠（10錠×10）</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>500錠（10錠×50）</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1,000錠（10錠×100）</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1,400錠（14錠×100）</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">バラ包装</td> <td>1,000錠</td> </tr> <tr> <td>錠剤（20mg）</td> <td>PTP包装</td> <td>100錠（10錠×10）</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>500錠（10錠×50）</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>1,000錠（10錠×100）</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>2,800錠（14錠×200）</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>3,000錠（10錠×300）</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">バラ包装</td> <td>1,000錠</td> </tr> </table>	錠剤（10mg）	PTP包装	100錠（10錠×10）			500錠（10錠×50）			1,000錠（10錠×100）			1,400錠（14錠×100）		バラ包装	1,000錠	錠剤（20mg）	PTP包装	100錠（10錠×10）			500錠（10錠×50）			1,000錠（10錠×100）			2,800錠（14錠×200）			3,000錠（10錠×300）		バラ包装	1,000錠
錠剤（10mg）	PTP包装	100錠（10錠×10）																																
		500錠（10錠×50）																																
		1,000錠（10錠×100）																																
		1,400錠（14錠×100）																																
	バラ包装	1,000錠																																
錠剤（20mg）	PTP包装	100錠（10錠×10）																																
		500錠（10錠×50）																																
		1,000錠（10錠×100）																																
		2,800錠（14錠×200）																																
		3,000錠（10錠×300）																																
	バラ包装	1,000錠																																
6. 同一成分・同効薬	<p>1) 同一成分薬</p> <p>アダラートCR錠10mg（日局ニフェジピン10mg含有徐放錠） アダラートCR錠20mg（日局ニフェジピン20mg含有徐放錠） アダラートCR錠40mg（日局ニフェジピン40mg含有徐放錠） アダラートカプセル5mg（日局ニフェジピン5mg含有軟カプセル） アダラートカプセル10mg（日局ニフェジピン10mg含有軟カプセル） など</p> <p>2) 同 効 薬</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">一般名</th> <th style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">商品名（メーカー名）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ニソルジピン</td> <td>バイミカード（バイエル）</td> </tr> <tr> <td>ニトレンジピン</td> <td>パイロテンシン（田辺三菱）</td> </tr> <tr> <td>ジルチアゼム塩酸塩</td> <td>ヘルベッサー（田辺三菱）</td> </tr> <tr> <td>ニカルジピン塩酸塩</td> <td>ペルジピン（アステラス） など</td> </tr> </tbody> </table>	一般名	商品名（メーカー名）	ニソルジピン	バイミカード（バイエル）	ニトレンジピン	パイロテンシン（田辺三菱）	ジルチアゼム塩酸塩	ヘルベッサー（田辺三菱）	ニカルジピン塩酸塩	ペルジピン（アステラス） など																							
一般名	商品名（メーカー名）																																	
ニソルジピン	バイミカード（バイエル）																																	
ニトレンジピン	パイロテンシン（田辺三菱）																																	
ジルチアゼム塩酸塩	ヘルベッサー（田辺三菱）																																	
ニカルジピン塩酸塩	ペルジピン（アステラス） など																																	
7. 国際誕生年月日	1981年1月30日																																	

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	輸入承認年月日 1985年4月16日 承認番号 アダラートL錠10mg : 16000AMY00066000 アダラートL錠20mg : 16000AMY00067000
9. 薬価基準収載年月日	1985年7月29日
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更及び追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日 : 1991年3月6日 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。
12. 再審査期間	再審査期間 1985年4月16日～1989年4月15日の4年間 再審査結果通知年月日 1991年3月6日(薬発第262号)
13. 投与期間制限の有無	本剤は厚生労働省告示第99号(平成14年3月18日付)による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	アダラートL錠 10mg : 2171014G1020 アダラートL錠 20mg : 2171014G2026
15. 保険給付上の注意	特になし

. 文 献

1 . 引用文献

- 1) Bossert, F. : in proceedings of 2nd International Adalat® Symposium/1974, 20-24, 1975
- 2) 工藤 章 他：基礎と臨床, 6(2) 259-276, 1972
- 3) 杉本 功 他：薬学雑誌, 101(12) 1149-1163, 1981
- 4) 林 隆昭 他：バイエル薬品社内資料, 1983 (製剤安定性)
- 5) 中村仁宣 他：バイエル薬品社内資料, 1996 (製剤安定性)
- 6) 秀熊洋子 他：バイエル薬品社内資料, 2001 (製剤安定性)
- 7) 秀熊洋子 他：バイエル薬品社内資料, 2001 (製剤安定性)
- 8) 五反田一美 他：バイエル薬品社内資料, 2002 (製剤安定性)
- 9) 五反田一美 他：バイエル薬品社内資料, 2002 (製剤安定性)
- 10) 秀熊洋子 他：バイエル薬品社内資料, 2003 (製剤安定性)
- 11) 山之内由佳 他：バイエル薬品社内資料, 2005 (製剤安定性)
- 12) 浅田裕啓 他：未発表, 1983
- 13) 荻原俊男 他：薬理と治療, 13(8) 4481-4490, 1985
- 14) 五島雄一郎 他：未発表, 1983
- 15) 飯村 攻 他：臨床と研究, 59(9) 3053-3058, 1982
- 16) 五島雄一郎 他：薬理と治療, 11(9) 3891-3914, 1983
- 17) 五島雄一郎 他：Geriat. Med., 21(10) 1868-1900, 1983
- 18) 中村芳郎 他：臨床と研究, 60(6) 2073-2087, 1983
- 19) 阿部圭志 他：臨床と研究, 61(4) 1279-1285, 1984
- 20) 松本進作 他：臨床と研究, 61(10) 3340-3348, 1984
- 21) 東條静夫 他：腎と透析, 15(6) 823-834, 1983
- 22) 湯村和子 他：新薬と臨床, 33(7) 1015-1023, 1984
- 23) 武田和司 他：臨床成人病, 14(11) 1909-1916, 1984
- 24) 五島雄一郎 他：臨床と研究, 62(4) 1293-1308, 1985
- 25) Fleckenstein, A. et al. : *Arzneim. - Forsch/Drug Res.*, 22() 22-33, 1972
- 26) Fleckenstein, A. et al. : *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17, 149-166, 1977
- 27) Vater, W. et al. : *Arzneim. - Forsch. /Drug Res.*, 22() 1-14, 1972
- 28) Himori, N. et al. : *Jpn. J. Pharmacol.*, 24(4) 427-435, 1976
- 29) 藤本征五：医学のあゆみ, 107(2) 92-95, 1978
- 30) Hayase, S. et al. : *Jpn. Circ. J.*, 35(8) 903-914, 1971
- 31) 橋本虎六 他：心臓, 3(11) 1294-1304, 1971
- 32) Taira, N. et al. : in proceedings of 5th International Adalat® Symposium/1982, 17-25, 1983
- 33) Kanazawa, T. : in proceedings of 1st International Adalat® Symposium/1973, 53-62, 1975
- 34) Nayler, W. G. et al. : *Am. J. Cardiol.*, 46(2) 242-248, 1980

- 35) Fleckenstein, A. et al. : in proceedings of 5th International Adalat® Symposium/1982, 36-52, 1983
- 36) 蓮尾道明 他 : 自律神経 , 18(4) 223-229, 1981
- 37) Pumphrey, C. W. et al. : Am. J. Cardiol., 51(3) 591-595, 1983
- 38) 菊池健次郎 他 : 臨床薬理 , 13(4) 623-637, 1982
- 39) Stern, Z. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 22(4) 198-203, 1984
- 40) 浅田裕啓 他 : 未発表
- 41) 椎名 明 他 : 未発表
- 42) Ueno, K. et al. : DICP, The Annals of Pharmacotherapy, 23(9) , 662-664, 1989
- 43) Kleinbloesem, C. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 37(5) 563-574, 1985
- 44) Kleinbloesem, C. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 40(1) 21-28, 1986
- 45) Robertson, D. R. C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 25, 297-305, 1988
- 46) 石黒源之 他 : 救急医学 , 13(2) 233-237, 1989
- 47) Kleinbloesem, C. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 35(6) 742-749, 1984
- 48) Rosenkranz, H. et al. : Arzneim. -Forsch. /Drug Res., 24(4) 455-466, 1974
- 49) Schlossmann, K. et al. : in proceedings of 2nd International Adalat® Symposium/1974, 33-39, 1975
- 50) 花輪和夫 他 : 臨牀と研究 , 59(5) 1703-1712, 1982
- 51) Raemsch, K. D. et al. : Hypertension, 5(4, Suppl.) 18-24, 1983
- 52) Duhm, B. et al. : Arzneim. - Forsch. /Drug Res., 22() 42-53, 1972
- 53) Patzschke, K. et al. : 未発表
- 54) Ehrenkranz, R. A. et al. : J. Pediatrics, 114(3) 478-480, 1989
- 55) Penny, W. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 36, 427-428, 1989
- 56) Duhm, B. et al. : 未発表
- 57) Rāmsch, K. D. et al. : in proceedings of 6th International Adalat® Symposium/1985, 23-32, 1986
- 58) Guengerich, F. P. et al. : J. Med. Chem., 34(6) 1838-1844, 1991
- 59) Kleinbloesem, C. H. et al. : J. Chromatography, 308, 209-216, 1984
- 60) Horster, F. A. : in proceedings of 1st International Adalat® Symposium/1973, 67-70, 1975
- 61) Spital, A. et al. : Arch. Intern. Med., 143, 2025, 1983
- 62) Singlas, E. et al. : Presse Méicale, 13(15) 943-944, 1984
- 63) Gillmer, D. J. et al. : Br. Med. J., 280(6229) 1420-1421, 1980
- 64) Farber, H. W. et al. : Chest, 83(4) 708-709, 1983
- 65) Batra, A. K. et al. : Respiration, 47(3) 161-163, 1985
- 66) Aromatorio, G. J. : Chest, 87(2) 265-267, 1985
- 67) Kusano, E. et al. : Arzneim. -Forsch. /Drug Res., 32(-12) 1575-

1580, 1982

- 68) Kubo, K. et al. : Hypertension, 5(4, Suppl.) 109-112, 1983
69) Diamond, J. R. et al. : Am. J. Med., 77(5) 905-909, 1984
70) 横山正一 他 : 日本腎臓学会誌 , 27(10) 1451-1457, 1985
71) Kleinbloesem, C. H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 40(1) 21-28, 1986
72) 大田和弘 他 : 臨牀と研究 , 71(7) 1883-1887, 1994
73) Stoepel, K. et al. : 未発表
74) Jee, L. D. et al. : Br. Med. J., 287(6404) 1514, 1983
75) Opie, L. H. et al. : Br. Med. J., 281(6253) 1462, 1980
76) Kirch, W. : Clin. Pharmacol. Ther., 39(1) 35-39, 1986
77) Kirch, W. et al. : Dtsch. Med. Wschr., 108(46) 1757-1761, 1983
78) Tateishi, T. et al. : J. Clin. Pharmacol., 29(11) 994-997, 1989
79) Ohashi, K. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 15(1) 96-101, 1990
80) Tailor, S. A. N., et al. : Arch. Dermatol., 132, 350-352, 1996
81) Kremens, B. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 47(6) 707-708, 1999
82) Tsuchihashi, K. et al. : Heart Vessels, 3(4) 214-217, 1987
83) 高杉知明 : 医学と薬学 , 22(1) 132-135, 1989
84) Lettieri, J. et al. : バイエル薬品社内資料 (Bayer Pharma Report) ,
1999
85) Heinig, R. : Clin. Pharmacokinet., 35(3) 191-208, 1998
86) Tartara, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 32, 335-340, 1991
87) Seifeldin, R. A. et al. : Ann. Pharmacother., 31, 571-575, 1997
88) Slavin, J. et al. : Lancet, 2(8561) 739, 1987
89) Kumar, G. N. et al. : J. Pharmacol. Exper. Ther., 277(1) 423-431,
1996
90) Farrar, G. et al. : Br. J. Clin. Pharmac., 38(2) 162, 1994
91) Abstracts ・ 38th Annual ICAAC, session 145- A. paper A -77
92) Rubinstein, E. et al. : J. Antimicrobial Chemother, 44, 37-46, 1999
93) Bailey, D. G., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 47(2) 180, 1990
94) Bailey, D. G., et al. : Lancet, 337(8736) 268-269, 1991
95) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報 , 111, 17-18, 1991
96) Dyrszka, H. et al. : Inn. Med., 4(1) 31-34, 1977
97) 佐藤 周 : 慈恵医大誌 , 109, 933-942, 1994
98) 枝長正修 他 : 基礎と臨床 , 5(12) 1831-1851, 1971
99) 浜田佑二 他 : 未発表

2 . その他の参考文献

特になし

3 . 文献請求先

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

．参考資料

1．主な外国での発売状況

- 1981年 ドイツ，アイルランド
1982年 イギリス，スイス，モロッコ
1983年 イタリア，オーストリア，スウェーデン，コロンビア，ウルグアイ，台湾，ノルウェー
1984年 ポルトガル，フィンランド，アルゼンチン，チリ，大韓民国，タイ，デンマーク，ニュージーランド
1985年 フランス，ケニア，ブラジル，香港，フィリピン，オランダ，シンガポール，ドミニカ，エルサルバドル，グアテマラ，レバノン
1986年 スペイン，オマーン，オーストラリア，インドネシア，ヴェネズエラ，コスタリカ，コンゴ，アイボリーコースト，ニゲル，ベニン，クウェート，CSFR
1987年 カナダ，ペルー，ルクセンブルク，パナマ，カメルーン，トーゴ，イラク，メキシコ，ブルシナファソー，チュニジア，ギリシャ，ガボン
1988年 ベルギー，ヨルダン，サウジアラビア，パキスタン，キプロス，マレーシア
1989年 アラブ首長国連邦，イスラエル，ギリシャ，バーレン，セネガル
1990年 南アフリカ，ポーランド，ガーナ
1991年 ニカラグア，ハンガリー，スロバキア
1992年 ギニア，エクアドル
1994年 エジプト，マルタ，ベトナム，ルーマニア，ホンジュラス
1996年 スーダン
1997年 キューバ
など計83カ国で承認・発売されている（1999年1月現在）。

. 備 考

特になし



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<http://www.bayer.co.jp/byl>