

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

Ca拮抗剤

スプレンジール[®]錠 2.5mgスプレンジール[®]錠 5mg

フェロジピン錠

Splendil[®] Tablets 2.5mg・5mg

剤形	錠剤（フィルムコート錠）
規格・含量	スプレンジール錠 2.5mg：1錠中にフェロジピン 2.5mg を含有する。 スプレンジール錠 5mg：1錠中にフェロジピン 5mg を含有する。
一般名	和名：フェロジピン（JAN） 洋名：Felodipine（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日：1995年1月20日 製造承認承継年月日：2002年7月30日 薬価基準収載年月日：1995年3月17日 発売年月日：1995年3月22日
開発・製造・輸入 発売・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	アストラゼネカ株式会社 担当 _____ 電話番号： _____ FAX番号： _____

本 IF は 2015 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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及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及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る。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、再審査及び再評価(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、表紙の下段に 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「主な外国での発売状況」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

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 薬理作用	11
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	15
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	20
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	20
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排泄	22
7. CAS登録番号	2	7. 透析等による除去率	22
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	24
1. 有効成分の規制区分	3	1. 警告内容とその理由	24
2. 物理化学的性質	3	2. 禁忌内容とその理由	24
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 有効成分の確認試験法	4	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 有効成分の定量法	4	5. 慎重投与内容とその理由	24
IV. 製剤に関する項目	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
1. 剤形	5	7. 相互作用	25
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	27
3. 製剤の各種条件下における安定性	6	9. 高齢者への投与	32
4. 混入する可能性のある夾雑物	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
5. 溶出試験	7	11. 小児等への投与	32
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
7. 製剤中の有効成分の定量法	7	13. 過量投与	33
8. 容器の材質	7	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）	33
9. その他	7	15. その他の注意	33
V. 治療に関する項目	8	16. その他	33
1. 効能又は効果	8		
2. 用法及び用量	8		
3. 臨床成績	8		

IX. 非臨床試験に関する項目	34
1. 一般薬理.....	34
2. 毒性.....	34
X. 取扱い上の注意等に関する項目	37
1. 有効期間又は使用期限.....	37
2. 貯法・保存条件.....	37
3. 薬剤取扱い上の注意点.....	37
4. 承認条件.....	37
5. 包装.....	37
6. 同一成分・同効薬.....	37
7. 国際誕生年月日.....	37
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	37
9. 薬価基準記載年月日.....	37
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容.....	38
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	38
12. 再審査期間.....	38
13. 長期投与の可否.....	38
14. 厚生労働省薬価基準記載医薬品コー ド.....	38
15. 保険給付上の注意.....	38
X I . 文献	39
1. 引用文献.....	39
2. その他の参考文献.....	40
3. 文献請求先.....	40
X II . 参考資料	41
主な外国での発売状況.....	41
X III . 備考	42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェロジピンは、スウェーデンのアストラ・ヘスレ社(現:アストラゼネカ社)において開発されたジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗剤である。

本剤は、一連のジヒドロピリジン誘導体の中から血管平滑筋に対し、より選択的に作用し、かつ持続的な降圧作用を有する薬物として 1976 年に合成された。

本邦では、1985 年に日本チバガイギー株式会社(現:ノバルティスファーマ株式会社)が日本の開発の権利を取得し、1986 年からヘキストジャパン株式会社(現:サノフィ・アベンティス株式会社)が共同開発を実施し、高血圧症に対する有用性が認められ、1995 年 1 月に承認された。なお、2002 年 7 月、アストラゼネカ株式会社が日本チバガイギー株式会社(現:ノバルティスファーマ株式会社)より製造承認を承継した。

2. 製品の特徴及び有用性

- 1) 軽症～中等症、および重症高血圧症に優れた降圧効果を示す。
- 2) 血管に対して高い選択性を有する(ラット)。
- 3) 主要臓器(脳・冠・腎)の血流を保持しながら降圧効果が得られる(イヌ、ブタ、ラット)。
- 4) 承認時までの調査(820 例)及び市販後の使用成績調査(2,970 例)の安全性評価対象合計 3,790 例中 453 例(12.0%)に 757 件の臨床検査値異常を含む副作用が発現した。主な副作用は、ほてり 120 件(3.2%)、頭痛・頭重 82 件(2.2%)、動悸 59 件(1.6%)、めまい・ふらつき 57 件(1.5%)等であった。

また、高齢者(65 歳以上)への使用経験 1,726 例における副作用発現症例は 165 例(9.6%)であり、その内訳はほてり 35 件(2.0%)、めまい・ふらつき 20 件(1.2%)等であった。(再審査終了時)

重大な副作用として、血管浮腫(0.1%未満)が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

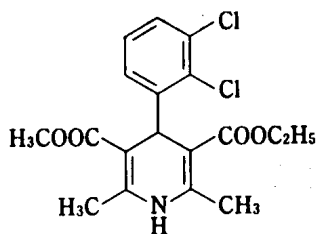
1. 販売名

- (1) 和名 スプレンジール®錠 2.5 mg、スプレンジール®錠 5 mg
- (2) 洋名 Splendil® tablets 2.5mg, Splendil® tablets 5mg
- (3) 名称の由来 スウェーデンでの商品名 Plendil に準じた。

2. 一般名

- (1) 和名(命名法) フェロジピン (JAN)
- (2) 洋名(命名法) Felodipine (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₈H₁₉Cl₂NO₄

分子量: 384.25

5. 化学名(命名法)

(±)-Ethyl methyl

4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate

(IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CGH869(国内：開発記号)

H154/82

7. CAS 登録番号

72509-76-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

毒薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

本品はメタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

溶 媒	日本薬局方の表現
アセトニトリル	溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール(95)	溶けやすい
アセトン	溶けやすい
酢酸エチル	溶けやすい
第三ブタノール	溶けやすい
ジクロロメタン	溶けやすい
クロロホルム	溶けやすい
ジエチルエーテル	やや溶けやすい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 100%の環境下においても吸湿性は認められない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 143～146℃

(5) 酸塩基解離定数

pH1.3～pH12.9 の範囲において、酸解離定数は認められない。

(6) 分配係数

水相の pH に関係なく、クロロホルム及びオクタノールに移行する。

(7) その他の主な示性値

旋光度: 本品のメタノール溶液(1→20)は旋光性を示さない。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果	
苛 酷 試 験	温度	40℃暗所	褐色ガラス瓶 (気密)	6ヵ月	変化は認められず、 安定であった。
		50℃暗所			
		60℃暗所			
	湿度	40℃/75%RH 暗所	ガラスシャーレ (開放)	6ヵ月	変化は認められず、 安定であった。
		40℃/90%RH 暗所			
	光	室温 白色蛍光灯 (1000Lux)	ガラスシャーレ (開放)	600時間 (60万Lux・ hrに相当)	変化は認められず、 安定であった。
無色ビニール袋 +紙箱(密閉)					
室温 室内散光下 (500Lux)		無色ビニール袋 +紙箱(密閉)	6ヵ月	変化は認められず、 安定であった。	
	褐色ガラス瓶 (気密)				
	無色ガラス瓶 (気密)				
長期保 存試験	室温 27~85%RH	無色ビニール袋 +紙箱(密閉)	36ヵ月	変化は認められず、 安定であった。	

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) ハロゲン化合物の炎色反応

5. 有効成分の定量法







本品約0.25gを精密に量り、エタノール25mL及び1M過塩素酸25mLを加えてよく振り混ぜて溶かし、0.1N硫酸第二セリウムアンモニウム液で滴定する(指示薬: o-フェナントロリン試液5滴)。ただし、滴定の終点は液のだいたい色が無色になるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1N硫酸第二セリウムアンモニウム液1mL=19.213mg C₁₈H₁₉Cl₂NO₄

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	表面	裏面 (直径 mm)	側面 (厚さ mm)	色・形状	重量(g)
スプレンジール錠 2.5mg		 (約 6.1)	 (約 3.0)	うすいだいだい色の フィルムコート錠	約 0.09
スプレンジール錠 5mg		 (約 6.1)	 (約 3.0)	黄色のフィルムコート錠	約 0.09

(2) 製剤の物性

溶出試験(7頁) 参照

(3) 識別コード

スプレンジール錠 2.5mg:AZ125

スプレンジール錠 5mg:AZ126

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

スプレンジール錠 2.5mg:1錠中フェロジピン 2.5mg を含有

スプレンジール錠 5mg :1錠中フェロジピン 5mg を含有

(2) 添加物(2.5mg 及び 5mg ともに同一添加物を含有)

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、酸化チタン、ヒプロメロース、マクロゴール 4000

3. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

製剤	保存条件		保存形態	保存期間	試験結果	
2.5mg錠	苛酷試験	温度	30℃暗所	PTP+アルミ	6ヵ月	変化は認められず、安定であった。 6ヵ月後に分解物の増加(0.2-0.4%)が認められた。
			40℃暗所			
			50℃暗所			
	苛酷試験	湿度	30℃/75%RH 暗所	PTP+アルミ 褐色ガラス瓶 (気密) ガラスシャーレ (開放)	6ヵ月	変化は認められず、安定であった。
			30℃/90%RH 暗所			
苛酷試験	光	室温 白色蛍光灯 (1000Lux)	PTP+アルミ PTP 褐色ガラス瓶 (気密) ガラスシャーレ (開放)	600時間 (60万Lux・hrに相当)	変化は認められず、安定であった。	
		室温 室内散光下 (500Lux)				
2.5、5mg錠	長期保存試験	室温 27~88%RH	PTP+アルミ 褐色ガラス瓶 (気密)	36ヵ月	変化は認められず、安定であった。	

PTP+アルミ: PTPを更にアルミでオーバーラップしたもの

<加速試験> 40℃/75% RH 6ヵ月 PTP包装

製剤製造所の変更に伴い、変更後の製剤製造所のスプレンジール錠 2.5mg 及びスプレンジール錠 5mg (PTP包装) について、加速試験 (40℃/75% RH 6ヵ月) を実施し、安定性を確認した。外観、含量及び溶出性に変化を認めず、変更前の製品と同様に安定であった (長期保存試験 25℃/60% RH 36ヵ月まで継続実施中)。

<参考: 無包装時の安定性>

スプレンジール錠(2.5mg、5mg)を無包装状態で、40℃/遮光/気密容器の条件下にて3ヵ月保存した場合、外観、含量、硬度及び溶出性に変化は認められなかった。

60万Lux・hr(シャーレ及びサランラップ包装)の曝光下においても、本剤5mgの外観、含量、硬度及び溶出性に変化は認められなかった。なお、30℃/75%RH条件下にて3ヵ月保

存した場合、外観、含量、溶出性及び硬度に変化は認められなかった。

4. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質(ジメチルエステル体、ジエチルエステル体、ピリジン体など)

5. 溶出試験

局外規「フェロジピン錠」の溶出性による。

試験条件:パドル法

試験液: ポリソルベート 80 1g に水を加えて 5000mL とした液 900mL

回転数: 50 r.p.m.

溶出規格:

表示量	規定時間	溶出率
2.5mg	45 分	80%以上
5mg	45 分	75%以上

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

8. 容器の材質

PTP:ポリプロピレン/アルミニウム

9. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

2. 用法及び用量

通常、成人にはフェロジピンとして1回2.5～5mgを1日2回朝夕経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、効果不十分な場合には、1回10mgを1日2回まで増量することができる。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

高血圧症を対象とした臨床試験での降圧率は、下表のとおりである(社内集計)。

疾患名	降圧率
本態性高血圧症(軽症～中等症)	86.8%(355/409)
重症高血圧症	84.0%(21/25)
腎障害を伴う高血圧症	74.2%(23/31)

(判定不能例を除く)

また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が確認されている¹⁾。

1) 荒川規矩雄 ほか: 臨床医薬, 8(11), 2659 (1992)

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

健康成人男子 12 例を対象とした単回経口投与試験(2.5mg、5mg、及び 10mg)²⁾、及び健康成人男子 6 例を対象とした反復経口投与試験(5mg×2 回/日、15 日間)³⁾において、忍容性は良好であり、安全性で特に問題となる所見は認められなかった。

2) 中島光好 ほか: 臨床医薬, 8(8), 1763 (1992)

3) 中島光好 ほか: 臨床医薬, 8(8), 1781 (1992)

(3) 探索的試験: 用量反応探索試験

軽症～中等症の本態性高血圧症患者 40 例を対象に、本剤を1日1回及び1日2回単独投与(2.5～20mg/日; 3～5 日ごとの漸増)した時、1日1回投与、1日2回投与とも24 時間にわたる有意な血圧下降がみられたが、血圧日内変動(標準偏差及び日内較差)に及ぼす影響は1日2回投与群のほうが1日1回投与群に比較して小さかった⁴⁾。

軽症～中等症の本態性高血圧症患者 60 例を対象として、本剤を1日1回及び1日2回単独投与(2.5～20mg/日; 血圧に応じて2週ごとに漸増)し、有効性、安全性、及び至

適用量を検討した結果、投与 2 週後より有意な血圧下降がみられ、以後 8～10 週まで一定した血圧値を示した。10mg/日までで十分な降圧効果が得られた⁵⁾。

軽症～中等症の本態性高血圧症患者 122 例を対象として、本剤を 1 日 2 回(2.5～10mg/日;血圧に応じて 4 週ごとに漸増)、計 12 週投与し、有効性、安全性、及び至適用量を検討した結果、投与 2 週後より有意な血圧下降がみられ、以後 12 週まで一定した血圧値を示したが、降圧効果は 2.5mg/日投与では不十分であり、至適用量は 5～10mg/日と考えられた⁶⁾。

これらの結果から、本剤の用法としては、1 日 2 回投与が妥当であり、用量は 5～10mg/日の範囲内であると考えられた。

4) 荒川規矩雄 ほか:臨床医薬, 8(Suppl6), 3 (1992)

5) 荒川規矩雄 ほか:臨床医薬, 8(Suppl6), 23 (1992)

6) 荒川規矩雄 ほか:臨床医薬, 8(Suppl6), 41 (1992)

(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¹⁾

軽症～中等症本態性高血圧症患者 214 例を対象として、本剤と対照薬との二重盲検群間比較試験を実施した結果、両群とも観察期に比べ 2 週目より有意の降圧がみられ、それ以降は安定した降圧が得られた。また、両群の血圧推移に有意差は認められなかった。

有効性、安全性、及び有用性ともに両群間に有意差はみられず、本剤(5～10mg/日)の有用率は 78.3%(判定不能例を含む)であった。

1) 荒川規矩雄 ほか:臨床医薬, 8(11), 2659 (1992)

3) 安全性試験

① 長期投与試験⁷⁾

本剤の単独投与及び降圧利尿薬あるいはβ遮断薬との併用による後期第Ⅱ相試験終了後、引き続き長期投与が可能であった軽症～中等症本態性高血圧症患者を対象として、長期投与試験を実施した結果(本剤の投与期間が1年以上の症例を含む)、本剤は耐薬性を生じることなく、安定した降圧効果と高い安全性を有することが示された。

7) 荒川規矩雄 ほか:臨床医薬, 8(Suppl6), 91 (1992)

② 糖・脂質代謝に及ぼす影響⁸⁾

耐糖能異常及びインスリン非依存型糖尿病患者を含む高血圧症患者 51 例を対象と

して、本剤(5~20mg/日)を6ヵ月以上投与し、糖・脂質代謝に及ぼす影響ならびに降圧効果を検討した結果、血糖、HbA1c、75gOGTTにおける耐糖能、血清脂質、アポリポ蛋白及び動脈硬化指数の推移においては、有意な変動はみられなかった。また、安定した降圧効果が得られた。

8) 塩之入洋 ほか:臨床医薬, 8(Suppl6), 171 (1992)

③ 脳血流に及ぼす影響⁹⁾

高血圧症を伴う慢性期脳血管障害患者10例を対象として、本剤(5~10mg/日)を8週間投与し、降圧効果及び脳血流量に及ぼす影響を検討した結果、血圧は有意に低下し、局所脳血流量は増加した。

9) 篠原幸人 ほか:臨床医薬, 8(Suppl6), 187 (1992)

4) 患者・病態別試験

① 重症高血圧症¹⁰⁾

β 遮断薬あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬の1剤以上の治療によっても十分な降圧が得られない重症高血圧症患者28例を対象とし、本剤(5~10mg/日)を追加投与した結果、有意な降圧効果がみられ、安全性にも問題はみられなかった。本剤は重症高血圧症に対して有用な薬剤であると考えられた。

10) 国府達郎 ほか:臨床医薬, 8(Suppl6), 137 (1992)

② 腎障害を伴う高血圧症

腎障害を伴う高血圧症患者33例を対象として、本剤(2.5~10mg/日)を投与した結果、2.5mg/日では降圧効果が不十分であった¹¹⁾。腎機能低下例における本剤の体内動態は健康成人とほぼ変わらないこと¹²⁾、腎機能による降圧効果の差はみられないこと、腎機能と副作用発現頻度に関連性がみられないことから、本剤は腎障害を伴う高血圧症患者においても、5~10mg/日で有用な薬剤と考えられた¹¹⁾。

11) 飯村攻 ほか:臨床医薬, 8(Suppl6), 117 (1992)

12) 荻原俊男 ほか:臨床と研究, 69(4), 1270 (1992)

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床検査

再審査の結果、本薬の有効性、安全性については特に問題ないとされ、現行の効能又は効果、用法及び用量に変更はなく、使用上の注意についても追加項目はない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の内容

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

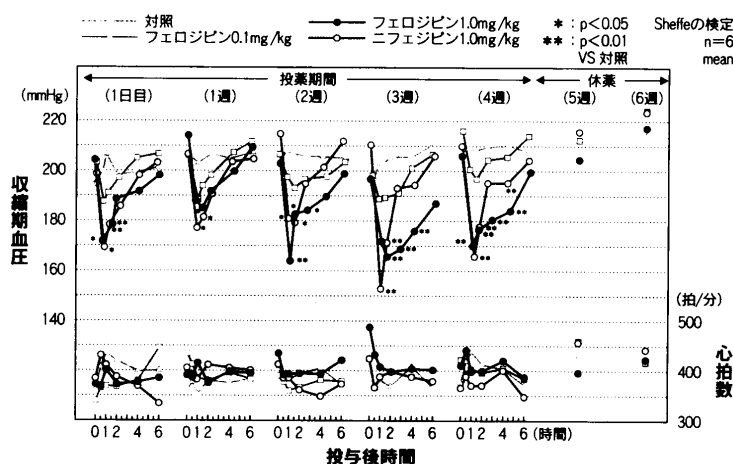
血管平滑筋のカルシウムチャンネルを阻害することにより、末梢血管を拡張して降圧作用をもたらす。

本剤の血管に対する選択性は心筋に比べ約 100 倍高い¹³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 降圧作用

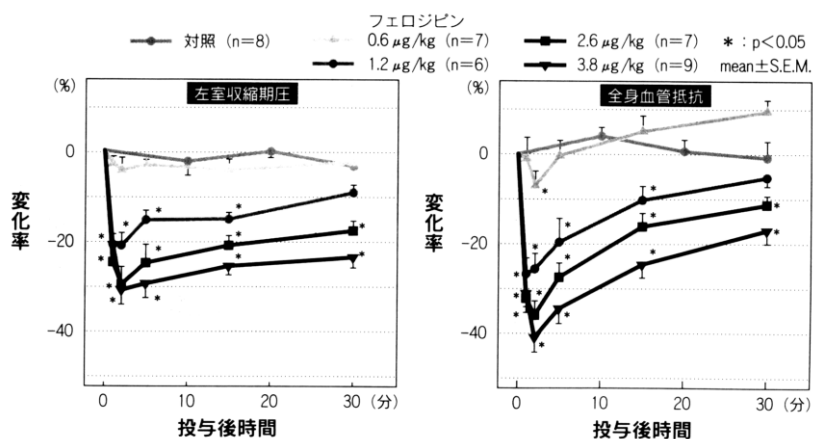
- (1) フェロジピン 0.1 及び 1.0mg/kg を単回経口投与したとき、用量依存的に高血圧自然発症ラット(SHR)の血圧を下降させた。また 0.1 及び 1.0mg/kg を 1 日 1 回 28 日間連続経口投与においても、投薬期間を通じて安定した降圧効果が持続し、休薬後に急激な血圧上昇は認められなかった¹⁴⁾。



- (2) DOCA/Salt(デオキシコルチステロン酸塩処理/食塩負荷)型高血圧ラット、腎性高血圧ラット及び腎性高血圧イヌにおいても降圧効果が認められた¹⁴⁾。
- (3) 本態性高血圧症患者に、2.5~10mg を 1 日 2 回経口投与したとき、血圧の日内変動指標(変動幅及び日内較差)に影響を及ぼさず、24 時間にわたり安定した降圧効果を示した⁴⁾。

2. 血行動態に及ぼす作用

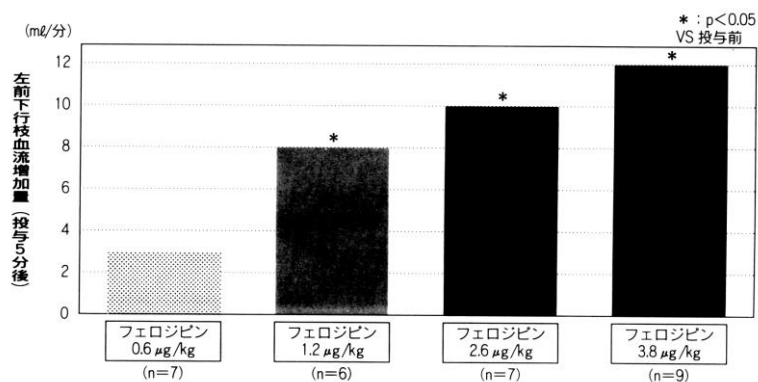
- (1) 麻酔ブタにフェロジピン 0.58~3.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与したとき、用量依存的な左心室収縮期圧及び全身血管抵抗の減少がみられた。このとき、心拍数、心拍出量、心筋収縮性、左心室拡張終期圧にはほとんど変化は認められなかった¹⁵⁾。



- (2) 高血圧症患者に 5mg を単回経口投与したとき、血圧の下降及び心拍数の増加に伴い、末梢血管抵抗の減少、心係数の増加及び肺動脈楔入圧の低下が認められた¹⁶⁾。

3. 冠循環に及ぼす作用

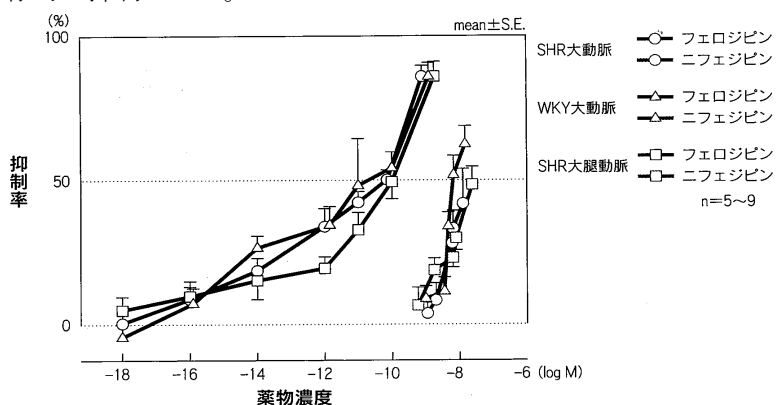
- (1) 麻酔イヌにフェロジピン 7.7~76.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与したとき、冠血管抵抗は用量依存的に減少した^{社内資料)}。
- (2) 麻酔ブタにフェロジピン 0.58~3.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与したとき、冠血管抵抗は用量依存的に減少した。このとき、冠動脈左前下行枝の血流量は増加し、また冠静脈の酸素含有量の増大は、特に 2.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で顕著であった¹⁵⁾。



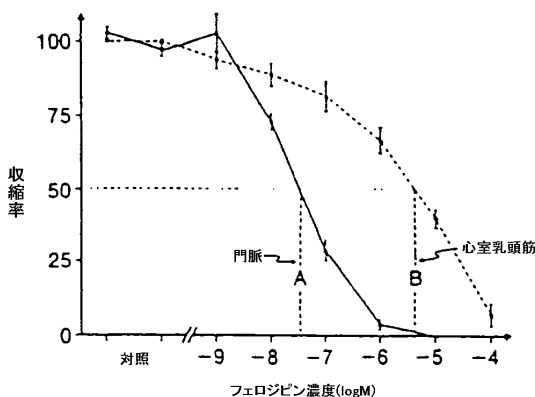
4. 血管及び臓器に及ぼす作用

- (1) フェロジピン (10^{-18} ~ 10^{-9}M) は K^+ により脱分極したラットの大動脈標本及び大腿動脈標本での Ca^{2+} 誘発血管収縮を用量依存的に抑制した¹⁷⁾。腸間膜動脈標本において、フェロジピン (10^{-15} ~ 10^{-9}M) は K^+ 及びノルアドレナリンによる血管収縮を用量依

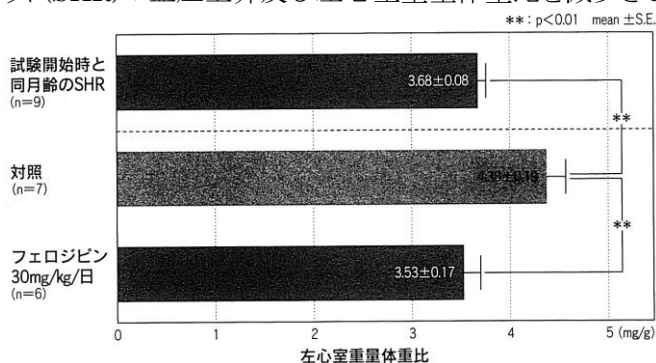
存的に抑制した 18)。



(2) ラット門脈の自発収縮活動及びラット左心室の電氣的な刺激による律動乳頭筋の最大収縮力に対して、フェロジピン (10^{-9} ~ 10^{-4} M)は用量依存的な抑制を示した。このとき、心筋での負の変力作用を示さない濃度で血管平滑筋を弛緩させた 13)。



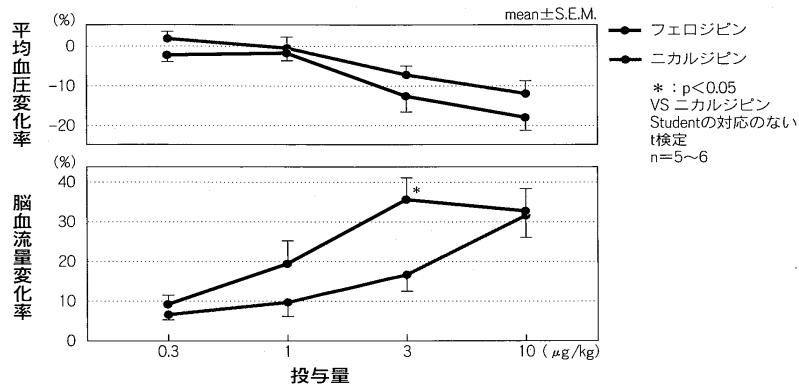
(3) フェロジピン 30mg/kg/日の 6 カ月間の混餌投与は、15 カ月齢の高血圧自然発症ラット(SHR)の血圧上昇及び左心室重量体重比を減少させた 19)。



5. その他の作用

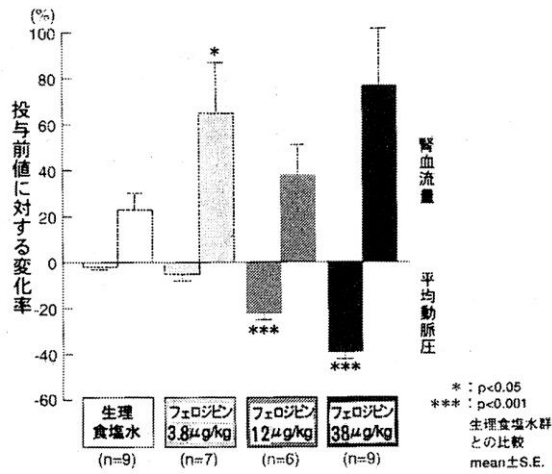
(1) 脳循環に及ぼす作用

パンクロニウム臭化物で不動化した無麻酔イヌにフェロジピン 0.3 ~ 10μ g/kgを静脈内投与したとき、平均血圧は用量依存的に低下し、脳血流量は増加した 20)。



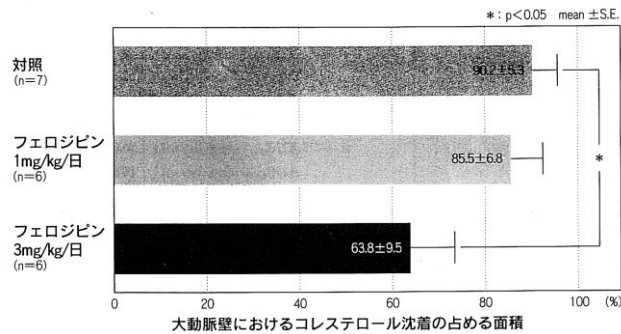
(2) 腎臓に対する作用

無麻酔高血圧自然発症ラット(SHR)にフェロジピン 3.8~38 μg/kg を静脈内投与したとき、腎血流量、糸球体濾過量、尿量、尿中 Na 排泄量は増加した¹⁹⁾。



(3) 脂質に対する作用

ウサギに 1%コレステロール添加飼料を給餌し、同時にフェロジピンを 10 週間皮下投与したとき、胸部大動脈壁のコレステロール沈着は軽減した²¹⁾。

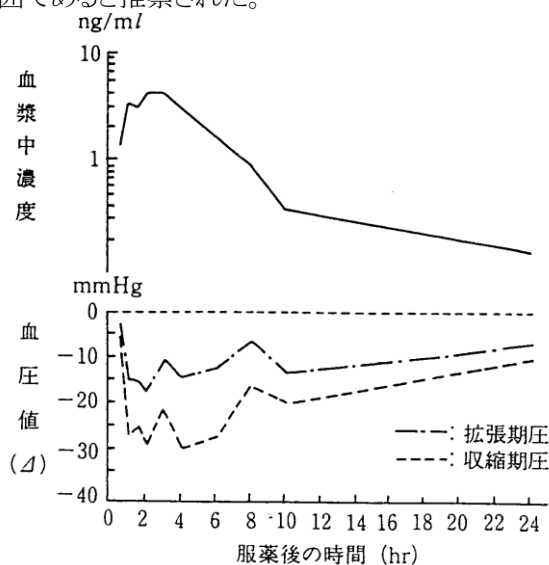


VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度²⁾

本態性高血圧症患者 11 例を対象として、本剤 5mg を食後に単回経口投与したとき、降圧度推移と本剤の血漿中濃度には、ミラーイメージの関係が認められ、拡張期血圧 5mmHg 下降を有効とした場合、本剤の最小有効血漿中濃度は 0.38~0.73ng/mL の範囲であると推察された。



図VII-1. 血漿中フェロジピン濃度と血圧の変化

(2) 最高血中濃度到達時間

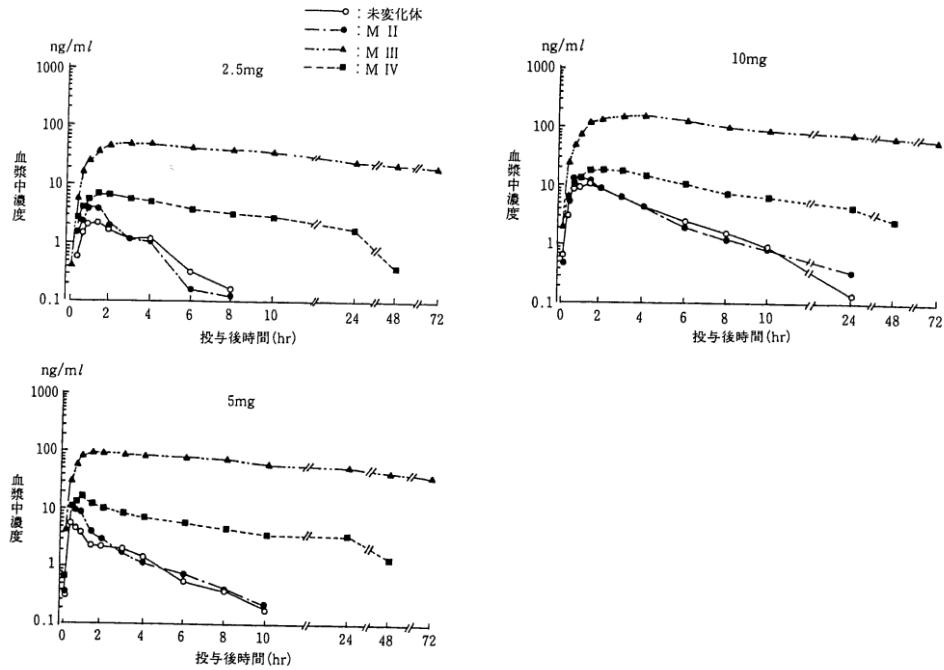
健康成人男子 12 例に本剤 2.5~10mg を空腹時に単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、未変化体の最高血中濃度到達時間は投与後 1~1.4 時間であった²⁾。

(3) 通常用量での血中濃度

1. 健康成人における検討

1) 単回投与試験²⁾

健康成人男子 12 例にフェロジピン 2.5~10mg を空腹時に単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、未変化体の最高血中濃度到達時間(Tmax)は投与後 1~1.4 時間であった。最高血中濃度(Cmax)、AUC は投与量に依存して増加し、消失半減期(t_{1/2})は 1.9~2.7 時間であった。



図VII-2. フェロジピン単回投与時の血漿中濃度推移(平均、n=6)

表VII-1. フェロジピン単回投与時の薬物動態学的パラメーター

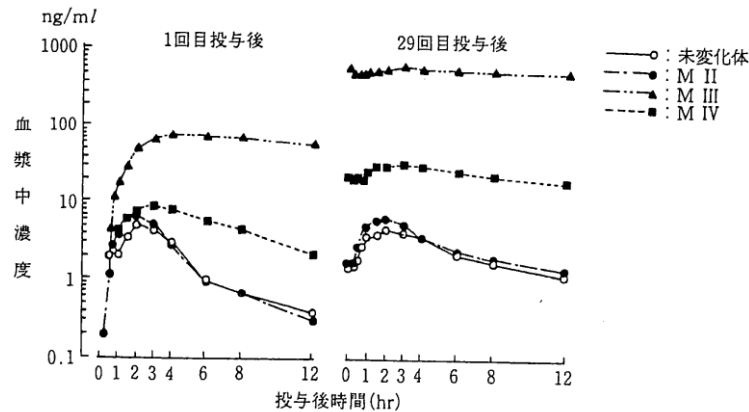
パラメーター	未変化体			M II		
	2.5mg	5mg	10mg	2.5mg	5mg	10mg
C_{max} (ng/ml)	2.4±1.1	7.3±4.3	12.2±3.4	4.7±1.3	13.6±4.6	16.4±6.4
T_{max} (hr)	1.2±0.3	1.0±1.0	1.4±0.6	1.2±0.3	0.9±0.6	1.2±0.5
$t_{1/2}^{1)}$ (hr)	1.9±0.3	2.3±0.3	2.7±0.3	1.5±0.7	2.8±0.7	2.8±0.2
AUC_{0-t} (ng·hr/ml)	7.1±5.1	12.8±6.5	42.8±10.7	8.6±4.2	18.7±2.8	54.1±10.9
AUC_{0-72} (ng·hr/ml)	7.7±5.7	14.1±7.7	48.6±13.7	9.5±4.6	20.3±4.4	57.5±9.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml)	—	—	—	—	—	—
パラメーター	M III			M IV		
	2.5mg	5mg	10mg	2.5mg	5mg	10mg
C_{max} (ng/ml)	50.1±7.9	99.1±11.3	163.3±31.1	7.1±1.1	16.8±4.4	21.6±5.6
T_{max} (hr)	3.2±0.8	2.3±1.8	2.9±1.0	1.6±0.3	1.5±1.2	2.5±1.1
$t_{1/2}^{1)}$ (hr)	72.9±16.2	86.2±15.4	111.0±35.7	30.4±17.6	46.1±9.7	31.6±8.4
AUC_{0-t} (ng·hr/ml)	1648±332	3370±531	5151±773	72±39	151±48	259±50
AUC_{0-72} (ng·hr/ml)	1648±332	3370±531	5151±773	96±43	185±50	296±49
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/ml)	3428±1012	7613±1890	13785±3436	172±90	335±76	397±73

(Mean±S.D., n=6)

1) : 消失相半減期; 未変化体は T_{max} ~10時間, M IIは 1~10時間, M IIIは10時間以降, M IVは 6時間以降の血漿中濃度から線形最小二乗法を用いて算出

2) 連続投与試験³⁾

健康成人男子 6 例にフェロジピン 5mg を 1 日 2 回(12 時間ごと)を 15 日間 (計 29 回投与)、食後に連続経口投与したとき、各回投与直前未変化体血漿中濃度は投与回数に連れて上昇したが、15 回目投与(8 日目)以降、定常状態に達しているものと考えられた。未変化体の 1 回目及び 29 回目投与後の消失相の $t_{1/2}$ には差がみられなかった。



図VII-2. フェロジピン反復経口投与時の 1 回目投与後及び 29 回目投与後の血漿中未変化体及び代謝物濃度推移(平均、n=6)

表VII-2. フェロジピン反復経口投与時の薬物動態学的パラメーター

パラメーター	未変化体		MII		MIII		MIV	
	1回目	29回目	1回目	29回目	1回目	29回目	1回目	29回目
C_{max} (ng/ml)	6.8±4.8	5.0±4.1	11.0±5.1	6.8±3.7	73.4±9.0	570.2±51.9	10.4±2.8	33.4±13.3
T_{max} (hr)	2.1±1.3	3.1±1.9	1.9±1.0	2.3±1.2	4.7±1.6	3.5±1.4	2.3±1.0	2.4±0.7
$t_{1/2}^{1)}$ (hr)	2.6±0.6	3.2±0.8	2.2±0.8	2.8±0.8	—	—	—	—
$t_{1/2}^{2)}$ (hr)	—	17.3±8.5	—	31.1±33.8	—	120.9±11.0	—	22.3±10.8
AUC_{0-12} (ng·hr/ml)	19.9±13.0	28.0±23.7	24.2±9.0	33.7±17.2	650±63	5777±696	56±20	273±131

$t_{1/2}$ は各時間帯の血漿中濃度から線形最小二乗法を用いて算出 (Mean±S.D., n=6)

1) : 消失相半減期: 未変化体は1.5~12時間, MIIは1~8時間

2) : 最終消失相半減期: 未変化体は8時間以降, MIIは6時間以降, MIIIは24時間以降, MIVは4時間以降

2. 患者における検討

1) 本態性高血圧症患者²²⁾

本態性高血圧症患者 11 例を対象として、本剤 5mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} は $7.5 \pm 4.0 \text{ ng/mL}$ 、 T_{max} は 2.5 ± 2.0 時間、 AUC_{0-24} は $25.8 \pm 14.1 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

2) 腎機能低下高血圧症患者¹²⁾

腎機能低下高血圧症患者 6 例(血清クレアチニン: $2.2 \pm 0.8 \text{ mg/dL}$)を対象に、フェロ

ジピン 2.5mg を 1 日 2 回、7～9 日間連続経口投与したとき、反復投与による蓄積性はみられなかった。また 1 回目及び最終投与時の薬物動態学的パラメーターは腎機能正常高血圧症患者(7 例;血清クレアチニン 1.0±0.3mg/dL)と比較して、Cmax 及び AUC はやや大きくなる傾向が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。フェロジピンの体内動態は、腎機能低下により影響をほとんど受けないことが示唆された。

表VII-3. 腎機能正常例と低下例におけるフェロジピン反復経口投与時の未変化体の薬物動態学的パラメーター

測定時期	対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
1 回目	正常例	2.8±2.1	1.6±1.1	3.2	8.5±7.5	-
	低下例	4.7±1.6	1.8±1.2	2.5	16.5±8.6	-
最終	正常例	2.7±2.4	2.3±1.3	3.7	12.6±15.0	19.2±27.1
	低下例	3.4±0.8	2.8±4.5	3.4	17.9±5.3	30.1±14.5

t_{1/2} は、平均血中濃度推移より非線形最小二乗法で算出 (平均±SD、正常例 7 例、低下例 6 例)

3) 肝機能低下高血圧症患者(外国人データ)²³⁾

生検により診断された肝硬変を伴う高血圧症患者 9 例にクロスオーバー法にて、フェロジピン 0.75mg を 20 分間で単回静脈内投与及び 10mg を単回経口投与したとき、静脈内投与及び経口投与時の AUC の比較からバイオアベイラビリティ(F)は 17.1% であり、健康成人のデータ²⁴⁾(16.2%)とほぼ同様であったが、Cmax は約 2 倍に上昇した。

表VII-4. 肝機能低下例におけるフェロジピン単回経口投与時の未変化体の薬物動態学的パラメーター

対象(n)	Cmax (nmol/L)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (nmol・hr/L)
肝硬変患者(9)	46.3±26.7	0.52±0.15	16.3±8.3	171.2±123.4
健康成人(8)	29.5±9.7	1.10±0.40	14.1±5.6	-

健康成人のデータは文献 24)の結果から、10mg 投与に補正 (平均±SD)

4) 高齢高血圧症患者(外国人データ)²⁵⁾

高齢高血圧症患者 11 例(67～79 歳)に、フェロジピン 2.5mg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与した後、さらに 5mg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与したとき、反復最終投与時の未変化体の Cmax 及び AUC₀₋₂₄ は若年健康成人 12 例(20～34 歳)の約 3 倍に増加し、t_{1/2} は約 2 倍に延長した。

表VII-5. 高齢高血圧症患者及び若年健康成人男子におけるフェロジピン反復最終投与時の未変化体の薬物動態学的パラメーター

対象(n)	Cmax (nmol/L)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (nmol・hr/L)
高齢高血圧患者(11)	17.1±7.1	1.6±0.9	27.5±8.4	87.5±33.7
若年健康成人(12)	6.2±1.9*	2.2±1.0	14.1±5.6*	33.7±12.0*

t_{1/2} は投与後 8～27 時間の血漿中濃度推移より線形最小二乗法で算出 (平均±SD) *P<0.05

5) 併用薬の影響(外国人データ)

スピロラクトン²⁶⁾、メプロロール²⁷⁾、インドメタシン²⁸⁾及びジゴキシシン²⁹⁾の併用により、フェロジピンの体内動態は有意に変化しなかった。しかし、シメチジン²⁶⁾との併用により、フェロジピンのCmax及びAUCが有意に増加した。また、フェロジピンはメプロロール²⁷⁾のCmax及びAUC、ジゴキシシン²⁹⁾のCmaxを有意に増加させた。

(VIII.7.(2)「併用注意」の項 参照)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ(外国人データ)²⁴⁾

健康成人男子 8 例に¹⁴C-フェロジピン 27.5mg を経口投与及び 2.5mg を 30 分間で静脈内投与したときの AUC の比較から求めたバイオアベイラビリティは 16.2±6.2%であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス(外国人データ)²⁴⁾

血漿クリアランス: 823mL/分

(5) 分布容積(外国人データ)²⁴⁾

約 10L/kg

(6) 血漿蛋白結合率³⁰⁾

99.3～99.4%(in vitro、ヒト血漿)

主な結合蛋白はアルブミン

3. 吸収(外国人データ)²⁴⁾

吸収部位：消化管

吸収率：ほぼ完全に吸収される

<参考:ラット>in situ ループ法を用いた吸収実験³⁰⁾

in situ ループ法を用いた吸収実験から、ラットにおいてフェロジピンは主として小腸から吸収されるほか、胃及び結腸・直腸からも吸収されることが確認された。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考:ラット³¹⁾>

ラットに¹⁴C-フェロジピンを経口投与したとき、小脳及び大脳における放射能濃度は血漿中濃度の2～4%であった。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考:ラット³⁰⁾>

妊娠ラットに¹⁴C-フェロジピンを経口投与したとき、胎児への放射能の移行が周産期において認められたが、その最高血中濃度は母獣血漿中濃度の2～11%であった。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考:ラット³⁰⁾>

授乳期のラットに¹⁴C-フェロジピンを経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿中濃度の6～13%であった。

(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

該当資料なし

<参考:ラット>

ラットに¹⁴C-フェロジピンを経口投与したとき、組織内放射能濃度は、肝臓、膀胱、胃、消化管及び肺で比較的高く、中枢神経系では低かった³¹⁾。さらに、血球への移行は少なかった³⁰⁾。投与168時間後には、すべての組織で最高濃度の5%以下に減少した³¹⁾。

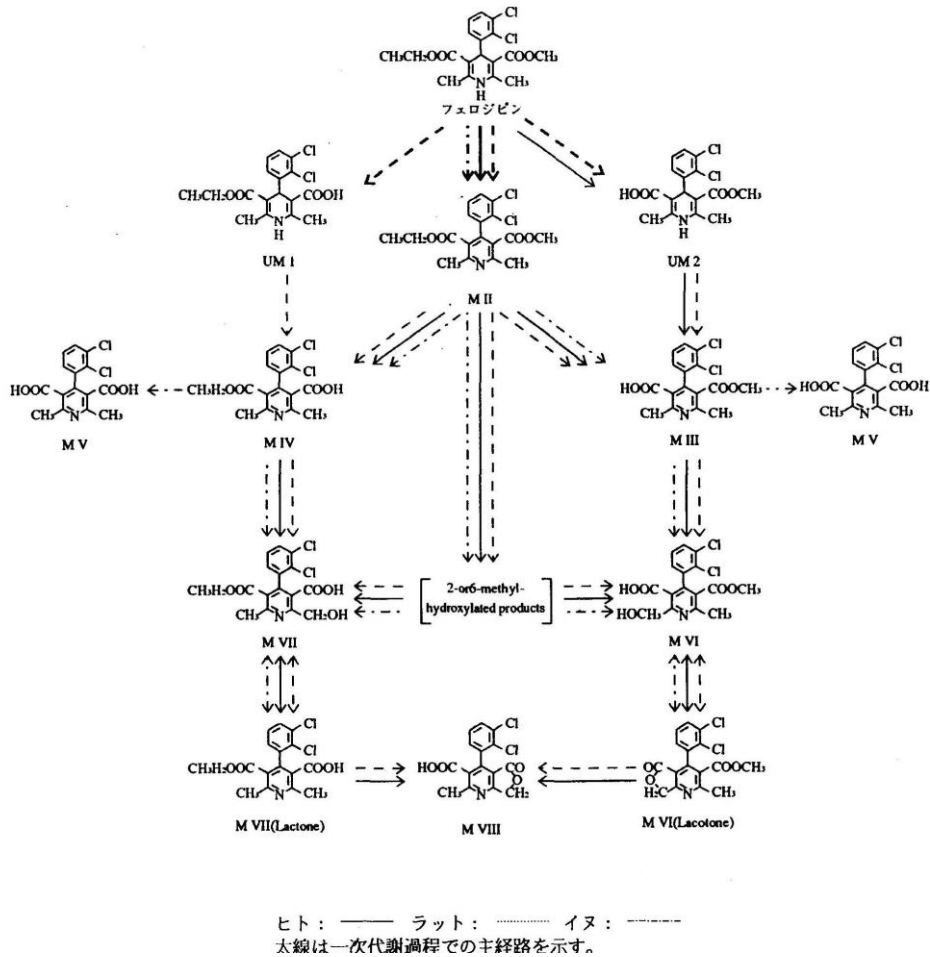
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路(外国人データ)

代謝部位:主に肝臓

代謝経路(推定):

ヒトでの主要代謝物として M II、M III、M IV及び UM2 が認められている³²⁾。



図VII-3. フェロジピンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種³³⁾

主として CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合(外国人データ)²⁴⁾

約 84%

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考:ラット(社内資料)>

ヒトにおける主要代謝物 MII、MIII、MIV及び UM2 は、自然発症高血圧ラット(SHR)に対し降圧作用を示さない。

(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 (外国人データ)²⁴⁾

肝臓及び腎臓

(2) 排泄率

健康成人にフェロジピン 2.5mg、5mg 及び 10mg を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までの MIIIと MIVを合わせた投与量に対する累積回収率は、それぞれ 7.9、6.5 及び 8.8%であり、投与量にかかわらずほぼ同程度であった。未変化体、MII 及び MVは、尿中に検出されなかった²⁾。

外国人健康成人に ¹⁴C-フェロジピン 27.5mg を経口投与及び 2.5mg を 30 分間で静脈内投与したとき、投与後 72 時間までの尿中総放射能回収率はそれぞれ 62.1 及び 69.8%であり、また糞中総放射能回収率はそれぞれお 9.8 及び 11.1%であった²⁴⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

フェロジピンは透析液によりほとんど除去されない³⁴⁾。

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析(外国人データ)³⁴⁾

高血圧症を有し、長期血液透析を受けている腎不全患者 5 例にフェロジピン 10mg を経口投与し、投与 5 時間後から 4 時間にわたり血液透析を行った。未変化体の体内動態及び拡張期血圧の降下度は、腎機能が正常な高血圧症患者と比較して、差は認められなかった。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験で催奇形作用が報告されている。]
〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

(解説)

動物実験で催奇形作用が報告されている。

「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(2) 心原性ショックの患者[血圧低下により症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

血圧低下により症状が悪化するおそれがある。

(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

一般的留意事項である。

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

(1) 大動脈弁狭窄症、僧帽弁狭窄のある患者[血管拡張作用により過度の血圧降下が起こるおそれがある。]

(解説)

既承認カルシウム拮抗剤に共通の注意。

血管拡張作用により過度の血圧降下が起こるおそれがある。

(2) 肝機能障害のある患者[血中濃度が上昇することがある。]

(解説)

既承認カルシウム拮抗剤に共通の注意。

本剤は主として肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇することがある。
生検により診断された外国人肝硬変を伴う高血圧症患者 9 例にクロスオーバー法にて、フェロジピン 10mg を単回経口投与したとき、健康成人のデータに比較して、Cmax は約 2 倍に上昇した²³⁾。

(「VII. 薬物動態 2. 3) 肝機能低下高血圧症患者」の項参照)

(3) 高齢者[過度の降圧により脳梗塞等が起こるおそれがある。]
(「高齢者への投与」の項参照)

(解説)

「9. 高齢者への投与」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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用を中止しないように注意すること。

(解説)

既承認カルシウム拮抗剤に共通の注意。

(2) 本剤の投与により、まれに**過度の血圧低下(めまい、ふらつき、失神等)**を起こすおそれがあるので、そのような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

既承認カルシウム拮抗剤に共通の注意。

本剤投与に伴う急激な血圧低下に対する注意を喚起するために記載した。

(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、自動車の運転等を伴う機械を操作**する際には注意させること。

(解説)

既承認カルシウム拮抗剤に共通の注意。

本剤投与に伴う急激な血圧低下に対する注意を喚起するために記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

(「VII. 薬物動態 7. 代謝 (2)」の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤 トリクロルメチアジド、 カプトプリル等	相互に降圧作用を増強するお それがある。	薬理作用が異なる降圧剤の併用 により降圧作用が増強される。
メプロロール酒石酸塩 ²⁷⁾	メプロロールの血中濃度が上 昇することがある。	本剤の血管拡張作用により肝血 流量を増加させ、メプロロールの 初回通過による消失を減少させる と考えられている。
ジゴキシン ²⁹⁾	ジゴキシンの血中濃度が上昇 することがある。	本剤がジゴキシンの腎クリアランス を低下させることにより、ジゴキシ ンの血中濃度を上昇させる。
シメチジン ²⁶⁾ エリスロマイシン ³⁵⁾ イトラコナゾール ³⁶⁾	本剤の血中濃度が上昇し、作 用が増強することがある。	シメチジン、エリスロマイシン、イト ラコナゾールが本剤の代謝酵素を 阻害することにより、本剤の血中 濃度を上昇させる。
フェニトイン ³⁷⁾ カルバマゼピン ³⁷⁾ バルビツール酸誘導体 ³⁷⁾	本剤の血中濃度が低下し、本 剤の作用が減弱することがあ る。	フェニトイン、カルバマゼピン、バル ビツール酸誘導体が本剤の代 謝酵素を誘導することにより、本剤 の血中濃度を低下させる。
リファンピシン	他のカルシウム拮抗剤(ニフェ ジピン等)の作用が減弱するこ とが報告されている。	リファンピシンが代謝酵素を誘導 することにより、ニフェジピン等の 血中濃度を低下させる。
HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル、 サキナビル等	本剤の血中濃度が上昇し、作 用が増強するおそれがある。	HIV プロテアーゼ阻害剤は主とし てCYP3A4で代謝を受け、本剤も 主として同酵素で代謝を受けるた め、競合的阻害により、本剤の血 中濃度を上昇させる。
タクロリムス ³⁸⁾	タクロリムスの血中濃度が上昇 し、作用が増強するおそれがあ る。患者の状態を注意深く観察 し、必要に応じてタクロリムスの 用量を調節すること。	本剤とタクロリムスが同一の代謝酵 素で代謝されるため、競合的阻害 により、タクロリムスの血中濃度を 上昇させる。

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 ³⁹⁾	本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。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には、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指導すること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の小腸での代謝(CYP3A4)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。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 ^{40) 41)}	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素(CYP3A4)を誘導すると考えられる。

(3) 食物、嗜好品による影響社内資料)

健康成人男子 6 例にフェロジピン 10mg をクロスオーバー法にて、空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時及び食後投与時の薬物動態学的パラメーターに有意差は認められず、食事の影響は少ないと考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査(820例)及び市販後の使用成績調査(2,970例)の安全性評価対象合計 3,790 例中 453 例(12.0%)に 757 件の臨床検査値異常を含む副作用が発現した。主な副作用は、ほてり 120 件(3.2%)、頭痛・頭重 82 件(2.2%)、動悸 59 件(1.6%)、めまい・ふらつき 57 件(1.5%)等であった。

また、高齢者(65 歳以上)への使用経験 1,726 例における副作用発現症例は 165 例(9.6%)であり、その内訳はほてり 35 件(2.0%)、めまい・ふらつき 20 件(1.2%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用と初期症状

血管浮腫(0.1%未満):

血管浮腫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

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓 ^{注1)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDHの上昇		
腎臓		BUN、クレアチニンの上昇		
血液 ^{注1)}		貧血		
循環器	ほてり、動悸	胸部圧迫感、頻脈、 血圧低下	息切れ	
精神神経系	頭痛・頭重、めまい・ふらつき	倦怠感、眠気	いらいら感	知覚異常
消化器		嘔気・嘔吐、便秘、胃部不快感、腹痛、口渇	胃のもたれ、胸やけ、食欲低下、下痢	
過敏症 ^{注1)}		発疹	そう痒	蕁麻疹、光線過敏症、白血球破砕性血管炎
口腔 ^{注1)}			歯肉炎	歯肉肥厚
その他		末梢性浮腫、肩こり、頻尿、CK(CPK)の上昇、総コレステロールの上昇、トリグリセライドの上昇	こむらがえり、脱力感、手指振戦、咳嗽、喉の違和感、発汗、流涙、眼球充血、血清カリウムの低下	関節痛、筋肉痛、発熱、勃起不全・性機能障害

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

備考:発現頻度は、承認時までの調査及び使用成績調査の合計より算出した。なお、承認時及び使用成績調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 自他覚症状および臨床検査値異常を含む副作用発現率

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
①調査施設数	173	956	1,110
②調査症例数	820	2,970	3,790
③副作用等の発現症例数	179	274	453
④副作用等の発現件数	342	415	757
⑤副作用等の発現症例率% (③/②×100)	21.83	9.23	11.95

2) 副作用(自他覚症状および臨床検査異常)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例・件数 率(%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
皮膚・皮膚付属器障害	4(0.49)	5(0.17)	9(0.24)
そう痒(症)	1(0.12)	0	1(0.03)
円形脱毛症	0	1(0.03)	1(0.03)
発疹	3(0.37)	3(0.10)	6(0.16)
アレルギー性皮膚炎	0	1(0.03)	1(0.03)
中枢・末梢神経系障害	64(7.80)	61(2.05)	125(3.30)
肩こり	4(0.49)	3(0.10)	7(0.18)
口囲振戦	0	1(0.03)	1(0.03)
手指振戦	1(0.12)	1(0.03)	2(0.05)
頭痛	37(4.51)	29(0.98)	66(1.74)
頭重(感)	11(1.34)	5(0.17)	16(0.42)
腓腹筋痠直	1(0.12)	0	1(0.03)
しびれ(感)	0	2(0.07)	2(0.05)
めまい	17(2.07)	15(0.51)	32(0.84)
立ちくらみ	0	4(0.13)	4(0.11)
ふらつき(感)	10(1.22)	11(0.37)	21(0.55)
自律神経系障害	3(0.37)	2(0.07)	5(0.13)
発汗	1(0.12)	1(0.03)	2(0.05)
流涙	2(0.24)	1(0.03)	3(0.08)
視覚障害	1(0.12)	3(0.10)	4(0.11)
眼のチカチカ	0	1(0.03)	1(0.03)
眼球充血	1(0.12)	1(0.03)	2(0.05)
眼瞼痙攣	0	1(0.03)	1(0.03)
精神障害	4(0.49)	3(0.10)	7(0.18)
眠気	3(0.37)	2(0.07)	5(0.13)
知能低下	0	1(0.03)	1(0.03)
いらいら感	1(0.12)	0	1(0.03)
消化管障害	20(2.44)	16(0.54)	36(0.95)
嘔気	7(0.85)	7(0.24)	14(0.37)
嘔吐	4(0.49)	1(0.03)	5(0.13)
下痢	1(0.12)	0	1(0.03)
口内炎	0	1(0.03)	1(0.03)
咽喉乾燥	0	1(0.03)	1(0.03)
口渇	2(0.24)	1(0.03)	3(0.08)
胃もたれ感	2(0.24)	0	2(0.05)
呑酸	0	1(0.03)	1(0.03)
胸やけ	1(0.12)	0	1(0.03)
食欲不振	2(0.24)	0	2(0.05)
腹痛	1(0.12)	4(0.13)	5(0.13)
胃不快感	1(0.12)	4(0.13)	5(0.13)
便秘	5(0.61)	1(0.03)	6(0.16)
歯肉痛	2(0.24)	0	2(0.05)

肝臓・胆管系障害	19(2.32)	23(0.77)	42(1.11)
A型肝炎	0	1(0.03)	1(0.03)
肝機能障害	0	1(0.03)	1(0.03)
AST(GOT)上昇	14(1.71)	17(0.57)	31(0.82)
ALT(GPT)上昇	15(1.83)	14(0.47)	29(0.77)
ビリルビン値上昇	1(0.12)	2(0.07)	3(0.08)
トランスアミナーゼ (値) 上昇	0	1(0.03)	1(0.03)
γ-GPT 上昇	1(0.12)	1(0.03)	2(0.05)
代謝・栄養障害	37(4.51)	60(2.02)	97(2.56)
AIP 上昇	5(0.61)	10(0.34)	15(0.40)
LDH 上昇	8(0.98)	12(0.40)	20(0.53)
CK(CPK)上昇	9(1.10)	2(0.07)	11(0.29)
血清カリウム上昇	0	1(0.03)	1(0.03)
血糖上昇	1(0.12)	1(0.03)	2(0.05)
血清コレステロール上昇	8(0.98)	18(0.61)	26(0.69)
高脂血症	0	1(0.03)	1(0.03)
血中尿酸上昇	0	9(0.30)	9(0.24)
痛風	0	1(0.03)	1(0.03)
血清カリウム低下	3(0.37)	0	3(0.08)
血清カルシウム低下	2(0.24)	0	2(0.05)
血中コレステロール低下	1(0.12)	0	1(0.03)
血清総蛋白減少	2(0.24)	0	2(0.05)
尿糖陽性	2(0.24)	1(0.03)	3(0.08)
血清アルブミン低下	2(0.24)	1(0.03)	3(0.08)
血清クロール上昇	0	1(0.03)	1(0.03)
トリグリセライド上昇	5(0.61)	18(0.61)	23(0.61)
HDL コレステロール低下	0	1(0.03)	1(0.03)
心・血管障害(一般)	0	8(0.27)	8(0.21)
起立性低血圧	0	1(0.03)	1(0.03)
血圧低下	0	6(0.20)	6(0.16)
心胸比増大	0	1(0.03)	1(0.03)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	2(0.07)	2(0.05)
狭心症悪化	0	1(0.03)	1(0.03)
心筋梗塞	0	1(0.03)	1(0.03)
心拍数・心リズム障害	32(3.90)	33(1.11)	65(1.72)
動悸	32(3.90)	27(0.91)	59(1.56)
頻脈	0	6(0.20)	6(0.16)
血管(心臓外) 障害	0	3(0.10)	3(0.08)
脳梗塞	0	2(0.07)	2(0.05)
四肢冷感	0	1(0.03)	1(0.03)
呼吸器系障害	5(0.61)	3(0.10)	8(0.21)
咽頭異和感	1(0.12)	0	1(0.03)
痰	0	1(0.03)	1(0.03)
息切れ	2(0.24)	0	2(0.05)
息苦しい	0	1(0.03)	1(0.03)
咳嗽	2(0.24)	1(0.03)	3(0.08)
胸膜中皮腫	0	1(0.03)	1(0.03)
赤血球障害	3(0.37)	8(0.27)	11(0.29)
貧血	0	4(0.13)	4(0.11)
赤血球減少	2(0.24)	4(0.13)	6(0.16)
ヘマトクリット値減少	2(0.24)	3(0.10)	5(0.13)
ヘモグロビン減少	3(0.37)	3(0.10)	6(0.16)
白血球・網内系障害	3(0.37)	8(0.27)	11(0.29)
好酸球増多(症)	1(0.12)	1(0.03)	2(0.05)
単球増多(症)	0	1(0.03)	1(0.03)
白血球減少(症)	1(0.12)	2(0.07)	3(0.08)
白血球増多(症)	1(0.12)	2(0.07)	3(0.08)
好中球増多(症)	0	2(0.07)	2(0.05)
血小板・出血凝血障害	0	4(0.13)	4(0.11)
血小板増加	0	3(0.10)	3(0.08)
血小板減少(症)	0	1(0.03)	1(0.03)

泌尿器系障害	9(1.10)	18(0.61)	27(0.71)
血中クレアチニン上昇	4(0.49)	4(0.13)	8(0.21)
腎機能障害	0	1(0.03)	1(0.03)
尿蛋白陽性	1(0.12)	3(0.10)	4(0.11)
BUN 上昇	2(0.24)	11(0.37)	13(0.34)
頻尿	3(0.37)	2(0.07)	5(0.13)
尿沈渣・白血球陽性化	1(0.12)	0	1(0.03)
尿沈渣・赤血球陽性化	2(0.24)	0	2(0.05)
一般的全身障害	63(7.68)	86(2.90)	149(3.93)
赤血球沈降速度亢進	1(0.12)	0	1(0.03)
顔面浮腫	0	1(0.03)	1(0.03)
胸痛	0	2(0.07)	2(0.05)
胸部圧迫感	3(0.37)	4(0.13)	7(0.18)
体重増加	0	1(0.03)	1(0.03)
側腹部痛	0	1(0.03)	1(0.03)
易疲労感	0	1(0.03)	1(0.03)
倦怠 (感)	17(2.07)	6(0.20)	23(0.61)
浮腫	0	1(0.03)	1(0.03)
ほてり	47(5.73)	69(2.32)	116(3.06)
のぼせ (感)	0	4(0.13)	4(0.11)
末梢性浮腫	12(1.46)	6(0.20)	18(0.47)
脱力 (感)	2(0.24)	0	2(0.05)
下腿浮腫	0	2(0.07)	2(0.05)
抵抗機構障害	0	1(0.03)	1(0.03)
単純疱疹	0	1(0.03)	1(0.03)

(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

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

「VIII.2. 禁忌 (1)」の項参照

【その他の副作用】

過敏症:発疹、そう痒(0.1~5%未満)、

蕁麻疹、光線過敏症、白血球破碎性血管炎(頻度不明)

このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 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)。また、高齢者では本剤の血中濃度が上昇することが知られているので、過度の降圧を避けるため、低用量(例えば、1回 2.5mg を1日2回)から投与を開始し、患者の状態、血圧を観察しながら用量を調節すること。(過度の降圧を生じた場合の処置については、「13. 過量投与」の項参照)

(解説)

「VIII. 5. 慎重投与 (3)」の項、「VII. 薬物動態 (4) 高齢高血圧症患者」の項及び「13. 過量投与」の項参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳婦: 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。[動物実験で母乳中へ移行することが報告されている。]

(解説)

「VIII.2. 禁忌 (1)」の項及び「VII.4. 分布 (2)及び(3)の項」参照

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

本剤の過量投与により著明な低血圧、ときに徐脈を伴う過度の末梢血管拡張を起こす可能性がある。

重篤な低血圧が発現した場合には補液等の対症療法を行う。また、徐脈に対してはアトロピン硫酸塩水和物の静脈内投与を考慮する。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

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）

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。]

15. その他の注意

特になし

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理²¹⁾

中枢神経系、呼吸及び循環器系、自律神経系、平滑筋、消化器系、腎機能、血液、血清脂質に及ぼす影響を検討した実験では、临床上の安全性を懸念させるような作用は観察されなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)は下表のとおりである。

使用動物 投与経路	マウス ^{社内資料)}		ラット ^{社内資料)}		イヌ ⁴²⁾
	雄	雌	雄	雌	雄
経口	430	410	1050	1050	100<LD ₅₀ <200
皮下	205	230	≥600	≥600	—
静脈内	3.1	3.6	6.2	5.4	—
腹腔内	76	82	26	23	—

イヌでは、粘膜の充血、頻脈、皮膚の発赤、自発運動低下、呼吸粗大、嘔吐、流涎、体温低下等の症状がみられた。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験結果を下表にまとめた。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)				無影響量 (mg/kg/日)
ラット	5週間	経口	2	10	50	180	10
	6ヵ月	経口	1.9	9.6	48		1.9
	12ヵ月	経口	1	6	36		6
イヌ	90日間	経口	0.4	2	10	50	2
	12ヵ月	経口	0.76	2.4	4.6		0.76

1. ラット⁴³⁾、社内資料)

5週間、6ヵ月間及び12ヵ月間投与試験では、主たる所見として耳介充血、過敏状態、体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量・尿量増加がみられ、高用量群では血液生化学的検査で尿素窒素の上昇、中性脂肪の減少、電解質の変動が認められた。病理組織学的には、副腎球状帯拡大が6ヵ月間及び12ヵ月間投与試験の高用量群で観察された。尿量の増加はフェロジピンの血管拡張作用に基づくものと思われ、摂水量増加、血中尿素窒素の上昇、電解質の変動及び副腎球状帯拡大はこの尿量増加に伴う変化と推察される。

2. イヌ⁴²⁾、44)、社内資料)

90日間及び12ヵ月間投与試験では、主たる所見として耳介・鼠径部皮膚の発赤、可視

粘膜の充血、血圧の低下がみられ、病理組織学的には、副腎球状帯拡大が観察された。これらの変化はいずれも可逆性であり、フェロジピンの血管拡張作用に基づくものと思われた。また、病理組織学的に歯肉の増生を伴う歯肉腫大がみられた。歯肉腫大は歯の規則的な清掃による口腔内の衛生状態の改善により、発現防止あるいは退縮することが確認されている。

(3) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠前、妊娠中及び授乳期投与試験 (45)、社内資料)

妊娠前、妊娠中及び授乳期投与試験(ラット:3.8、9.6、26.9mg/kg/日)では、薬物投与各群とも交尾及び受胎能に影響はみられず、また、妊娠中期胎児にも影響は認められなかった。9.6及び26.9mg/kg/日投与群では、分娩障害及び妊娠期間の延長傾向、出産生児数の減少及び出生児の早期死亡がみられた。これらはフェロジピンの子宮平滑筋の弛緩作用に基づくものと考えられた。

2. 器官形成期投与試験 (45)、(46)、社内資料)

胎児の器官形成期投与試験(ラット:3.8、9.6、26.9、67.3mg/kg/日、ウサギ:0.46、1.15、2.31、4.6mg/kg/日)では、ラットの高用量群(67.3mg/kg/日)で親動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少、妊娠期間の延長、出生率の低下が認められたが、F1児(次世代児)の発育分化、行動、生殖能及びF2児(次々世代児)への影響は認められなかった。ウサギでは、2.31mg/kg/日までの投与群には内臓異常は認められなかったが、いずれの投与群においても胎児の骨格観察において指節骨の異常が観察された。指節骨の異常は他のカルシウム拮抗剤でも認められ、フェロジピン特有のものではなく、子宮-胎盤血流量の低下によるものと考えられる。また、in vitro の試験においてフェロジピンは軟骨形成に直接影響を及ぼさないことが確認されている。カニクイザルに9.2mg/kg/日を経口投与したとき、指節骨の異常が出現することが示唆されている。

3. 周産期及び授乳期投与試験 (45)、(47)、社内資料)

周産期及び授乳期投与試験(ラット:0.72、1.2、2.88、3.8、11.5mg/kg/日)では、3.8及び11.5mg/kg/日投与群で分娩障害、死産児数の増加がみられたが、出生児の生後の成長・発達及び生殖能、F2児のいずれにも薬物の影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性 (社内資料)

1. 抗原性

モルモットを用いて能動全身性アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー試験、また、モルモット及びウサギの血清についてRIAによる抗体価測定で、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

2. 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異誘発性、ヒトリンパ球を用いた染色体異常誘発性及びマウスを用いた小核試験で、変異原性は認められなかった。

3. がん原性

マウスではがん原性は認められなかった。ラットでは精巣の良性間質細胞腫の発生頻度が増加した。これはフェロジピンが血中テストステロン濃度を低下させ、それに対するフィードバック効果により下垂体からの黄体化ホルモン(LH)分泌が亢進し、精巣間質細胞腫の発生頻度が増加したものと考えられる。ヒトでは単回及び反復投与時に血中 LH 及びテストステロン濃度への影響は認められないことから、ヒトでの精巣の良性間質細胞腫の発現の可能性を示唆するものではないと推察された。

X. 取扱い上の注意に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年(ケース等に表示)

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分: 劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

スプレンジール錠 2.5mg:[PTP] 100錠(10錠×10)

スプレンジール錠 5mg: [PTP] 100錠(10錠×10)

6. 同一成分・同効薬

同一成分:なし

同効薬 :ニフェジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、アムロジピンなど

7. 国際誕生年月日

1987年3月16日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日:1995年1月20日

製造承認承継:2002年7月30日

承認番号: スプレンジール錠 2.5mg: (7AM)17

スプレンジール錠 5mg: (7AM)18

9. 薬価基準収載年月日

1995年3月17日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更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

再審査結果公表年月日:2007年12月26日

内容:薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

再評価(品質再評価)結果公表日:2007年9月28日

内容:薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

1995年1月20日～2001年1月19日(終了)

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

スプレンジール錠 2.5mg:2149035F1025

スプレンジール錠 5mg:2149035F2021

15. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) ML-1010-JP-0061 荒川規矩男 ほか:臨床医薬, 8(11), 2659 (1992)
- 2) ML-1010-JP-0056 中島光好 ほか:臨床医薬, 8(8), 1763 (1992)
- 3) ML-1010-JP-0057 中島光好 ほか:臨床医薬, 8(8), 1781 (1992)
- 4) ML-1010-JP-0030 荒川規矩男 ほか:臨床医薬, 8(Suppl.6), 3 (1992)
- 5) ML-1010-JP-0007 荒川規矩男 ほか:臨床医薬, 8(Suppl.6), 23 (1992)
- 6) ML-1010-JP-0051 荒川規矩男 ほか:臨床医薬, 8(Suppl.6), 41 (1992)
- 7) ML-1010-JP-0052 荒川規矩男 ほか:臨床医薬, 8(Suppl.6), 91 (1992)
- 8) ML-1010-JP-0077 塩之入洋 ほか:臨床医薬, 8(Suppl.6), 171 (1992)
- 9) ML-1010-JP-0053 篠原幸人 ほか:臨床医薬, 8(Suppl.6), 187 (1992)
- 10) ML-1010-JP-0048 国府達郎 ほか:臨床医薬, 8(Suppl.6), 137 (1992)
- 11) ML-1010-JP-0090 飯村攻 ほか:臨床医薬, 8(Suppl.6), 117 (1992)
- 12) ML-1010-JP-0058 荻原俊男 ほか:臨床と研究, 69(4), 1270 (1992)
- 13) ML-1010-JP-0034 Ljung, B.:*Drugs*, 29(Suppl.2), 46 (1985)
- 14) ML-1010-JP-0029 井上勉 ほか:日薬理誌, 100(5), 453 (1992)
- 15) ML-1010-JP-0031 Verdouw, P. D. et al.:*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*,323(4), 350 (1983)
- 16) ML-1010-JP-0054 松本高宏 ほか:臨床と研究, 69(4), 1265 (1992)
- 17) ML-1010-JP-0032 Kuroda, K. et al.:*Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 41(7), 709 (1991)
- 18) ML-1010-JP-0033 Nyborg, N. C. B. et al.:*J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6(3), 499 (1984)
- 19) ML-1010-JP-0035 Nordlander, M. et al.:*Eur. J. Pharmacol.*, 113(1), 25 (1985)
- 20) ML-1010-JP-0036 Tanaka, M. et al.:*Jpn. J. Pharmacol.*, 52(2), 273 (1990)
- 21) ML-1010-JP-0037 山本滋 ほか:薬理と治療, 20(2), 419 (1992)
- 22) ML-1010-JP-0039 今本哲郎 ほか:臨床医薬, 8(Suppl.6), 157 (1992)
- 23) ML-1010-JP-0083 Regardh, C. G. et al.:*Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 36(5), 473 (1989)
- 24) ML-1010-JP-0082 Edgar, B. et al.:*Clin. Pharmacol. Ther.*, 38(2), 205 (1985)
- 25) ML-1010-JP-0092 Landahl, S. et al.:*Clin. Pharmacokinet.*, 14(6), 374 (1988)
- 26) ML-1010-JP-0040 Janzon, K. et al.:*Acta Pharmacol. Toxicol.*, 59(SupplIV), 98 (1986)
- 27) ML-1008-JP-0091 Smith, S. R. et al.:*Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 31(5), 575 (1987)
- 28) ML-1008-JP-0515 Hardy, B. G. et al.:*Br. J. Clin. Pharmacol.*, 26(5), 557

(1988)

- 29) ML-1010-JP-0084 Rehnqvist, N. et al.: *Drugs*, 34(Suppl.3), 33 (1987)
- 30) ML-1010-JP-0041 Uno, K. et al.: *薬物動態*, 6(5), 769 (1991)
- 31) ML-1010-JP-0059 Uno, K. et al.: *薬物動態*, 6(5), 717 (1991)
- 32) ML-1010-JP-0060 Weidolf, L. et al.: *Xenobiotica*, 14(8), 657 (1984)
- 33) ML-1010-JP-0022 Guengerich, F. P. et al.: *J. Med. Chem.*, 34(6), 1838 (1991)
- 34) ML-1010-JP-0085 Buur, T. et al.: *J. Clin. Pharmacol.*, 31(8), 709 (1991)
- 35) ML-1010-JP-0087 Bailey, D. G. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 60(1), 25 (1996)
- 36) ML-1010-JP-0088 Jalava, K-M. et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 61(4), 410

(1997)

- 37) ML-1010-JP-0055 Capewell, S. et al.: *Lancet*, 2(8609), 480 (1988)
- 38) ML-1008-JP-0343 Butani, L. et al.: *Transplantation*, 73(1), 159 (2002)
- 39) ML-1010-JP-0089 Lown, K. S. et al.: *J. Clin. Invest.*, 99(10), 2545 (1997)
- 40) ML-1010-JP-0020 Wenk M, et al., *Br J Clin Pharmacol*;57(4):495-499 (2004)
- 41) ML-1010-JP-0021 Wang X, et al., *Br J Clin Pharmacol*;67(2):255-261 (2009)
- 42) ML-1010-JP-0042 宮崎 譲 ほか: *薬理と治療*, 20(8), 2963 (1992)
- 43) ML-1010-JP-0043 松田 章孝 ほか: *薬理と治療*, 20(8), 2999 (1992)
- 44) ML-1010-JP-0044 Safholm, C. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 43(7), 729

(1993)

- 45) ML-1010-JP-0045 Danielson, M. K. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 43(2), 106 (1993)
- 46) ML-1010-JP-0046 Danielsson, B. R. G. et al.: *薬理と治療*, 22(8), 3429 (1994)
- 47) ML-1010-JP-0047 赤池 雅司 ほか: *薬理と治療*, 20(8), 3025 (1992)

2. その他の参考文献

3. 文献請求先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
フリーダイヤル：0120-189-115

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

フェロジピンは、世界 80 カ国以上で承認又は発売されている。

主な発売国は以下のとおりである。

PLENDIL®:スウェーデン1988年、イギリス1991年、アメリカ1991年

MODIP® :ドイツ1991年

MUNOBAL®:ドイツ1991年

国名	イギリス
会社名	AstraZeneca
販売名	Plendil
剤形・規格	錠剤・2.5mg、5mg、10mg
発売年	1991年
効能・効果	高血圧、慢性安定狭心症
用法・用量	1日1回、朝に服用。 ○高血圧症:推奨開始用量 5mg/日、維持用量 5-10mg/日。高齢者では初期用量として 2.5mg/日を考慮すること。 ○狭心症:5mg/日より開始し、必要であれば 10mg/日に増量。

国名	アメリカ
会社名	AstraZeneca
販売名	Plendil
剤形・規格	錠剤・2.5mg、5mg、10mg
発売年	1991年
効能・効果	高血圧
用法・用量	通常開始用量 5mg/日。推奨用量範囲 2.5~10mg/日。 65歳以上の高齢者では、通常 2.5mg/日より開始。

イギリス、アメリカで販売されている Plendil は徐放剤である。

X Ⅲ. 備考

