



令和6年6月号

どたすけ（土田介：堺）通信 6

作成・発行：堺市薬剤師会 さかい医薬品適正使用推進委員会

どたすけ通信は、堺市薬剤師会・堺市地域支援病院5病院の薬剤部(科)・大阪大谷大学薬学部の協力のもと作成しています。堺市医療圏における医薬品情報をもとに有効性・安全性・経済性の観点から分析し、高齢者への薬物治療や生活習慣病の治療に役立つ情報を掲載しています。堺市民の医薬品適正使用の推進の一助になればと考えております。ご活用いただければ幸いです。

堺市におけるジェネリック医薬品の現状分析（ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤）

令和4年1月～12月における国民健康保険および後期高齢者医療の府内の堺市地域における調剤レセプト（大阪府健康医療部生活衛生室薬務課）を参考に作成した。

表1. ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤における製品別シェア
(BR: 先発医薬品、AG: オースライズド・ジェネリック、GE: 後発品)

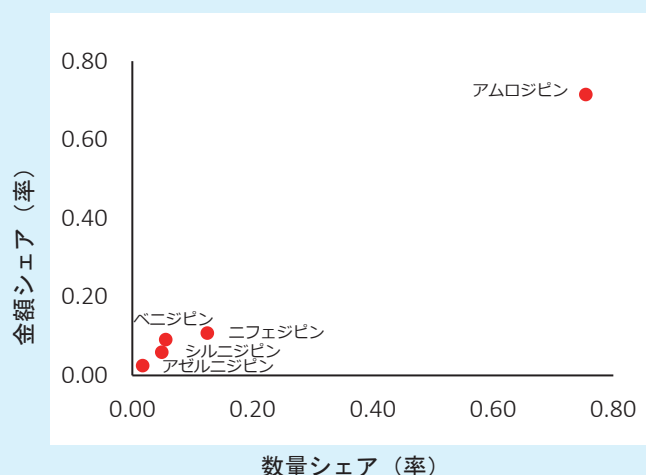


図1. ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤の市場分析

アムロジピン使用量 (割合)				ニフェジピン使用量 (割合)			
後発品使用率		75.5%		後発品使用率		82.2%	
BR「住友+ファ」	3,979,684	24.5%		GE「日医工」	547,203	20.4%	
GE「トーワ」	2,447,368	15.1%		GE「サワイ」	545,256	20.4%	
GE「アメル」	1,229,263	7.6%		GE「トーワ」	527,443	19.7%	
GE「明治」	1,179,195	7.3%		BR「バイエル」	475,554	17.8%	
ベニジピン使用量 (割合)				アゼルニジピン使用量 (割合)			
後発品使用率		78.4%		後発品使用率		64.3%	
BR「協和」	226,389	21.6%		BR「第一三共」	116,239	35.7%	
GE「トーワ」	215,629	20.5%		GE「ニプロ」	78,835	24.2%	
GE「サワイ」	206,596	19.7%		GE「トーワ」	62,486	19.2%	
GE「テバ」	113,913	10.9%		GE「日医工」	43,882	13.5%	
シルニジピン使用量 (割合)							
後発品使用率		78.5%					
GE「サワイ」	924,596	77.5%					
BR「EAファーマ」	256,392	21.5%					

堺市内の高血圧治療薬のジヒドロピリジン系Ca拮抗剤主要5成分の1年間の薬剤料は、約2億7000万円（薬価ベース）であった。成分毎のシェア（数量シェアおよび金額シェア）では、アムロジピン製剤が圧倒的シェア（数量シェア：75%・金額シェア：72%）を占めていることから、ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤が必要な治療においては、大部分をアムロジピン製剤が担っていることが分かった（図1）。アムロジピン製剤については、単独成分に加え、配合製剤も多数販売されているため使用量が増加している影響も考えられる。

ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤の成分別のジェネリック医薬品（GE）の処方動向としては、全ての成分で概ね80%前後を占めている。また、シルニジピン製剤を除いては、特定の偏った銘柄の使用ではなく各製剤がバランスよく使用されている現状であった（表1）。

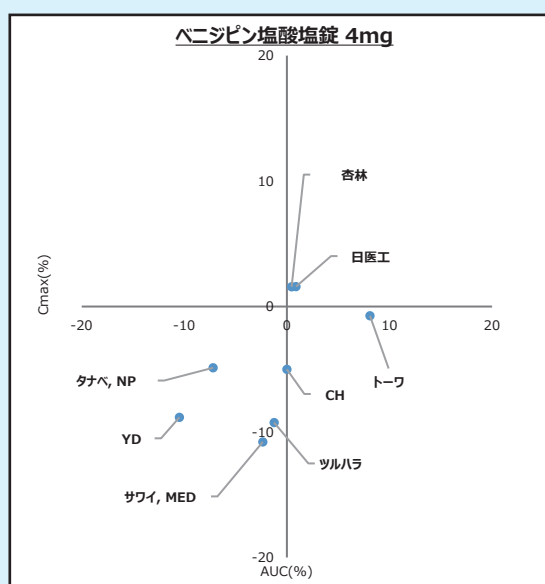
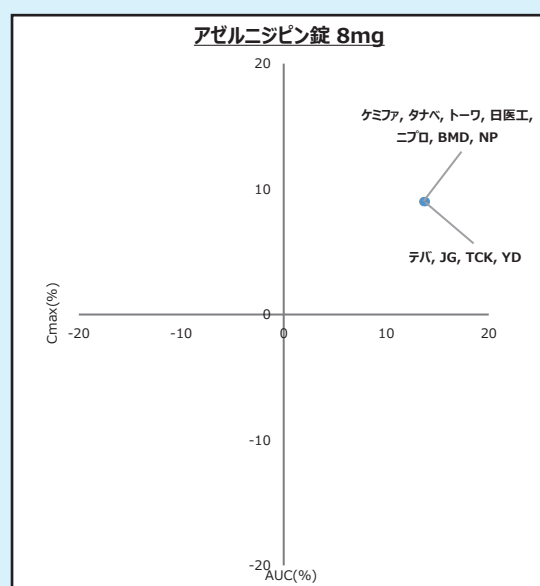
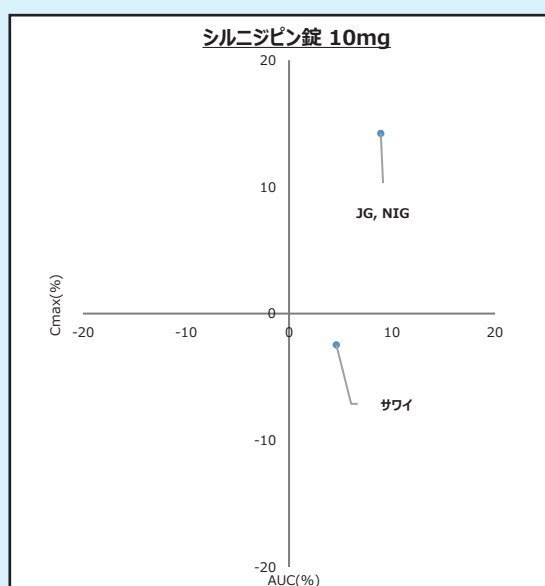
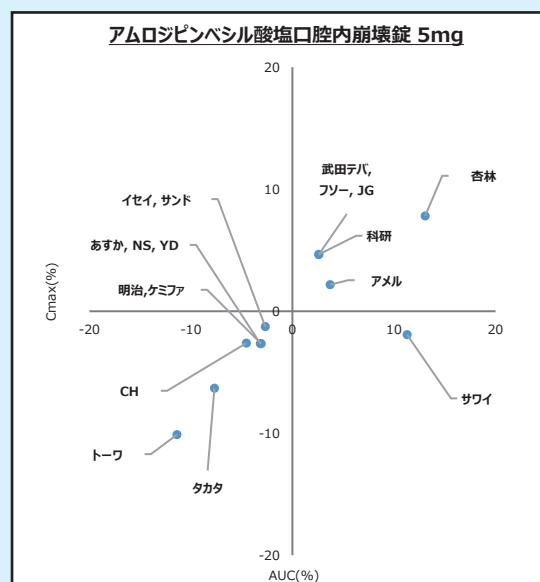
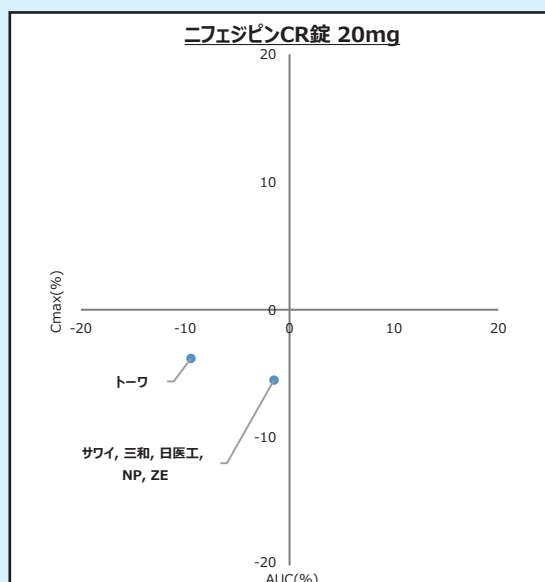
なお、適正使用にあたり薬理作用または製剤的な特徴による薬剤の使い分け等については、薬剤比較の頁を参照ください。

薬剤比較（ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤）

本稿は、大阪大谷大学薬学部 実践医療薬学講座（名徳教授）のご協力を得て作成しています。

各種ジェネリック医薬品と先発医薬品のパラメータ比を、X軸には Cmax（最高血中濃度）、Y軸には AUC（血中濃度曲線下面積）を示した。軸の中央ほど、近似していることを示す。

※詳細は、どたすけ通信 1・2 をご覧ください。



データラベルは、ジェネリック医薬品の名称で示した。
「有効成分の一般的名称＋剤型＋含量＋会社名」の会社名を示す。

各種ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤の比較一覧(1)

一般名		ニフェジピン*				アムロジピンベシル酸塩				シルニジピン									
製品名		アダラート*		ジェネリック		ジェネリック (AG:「ファイザー」)		アテレック*		ジェネリック									
規格		CR錠 10mg	CR錠 20mg	CR錠 40mg	CR錠 10mg	CR錠 20mg	CR錠 40mg	錠・OD錠 2.5mg	錠・OD錠 5mg	錠・OD錠 10mg	錠・OD錠 2.5mg	錠 5mg	錠 10mg	錠 20mg	錠 5mg	錠 10mg	錠 20mg		
薬価		8.4	14.9	27.3	5.9~8.9	7.0~9.1	135~170	13.1/152	15.2	19.4	10.1	10.1	10.1~143	16.2	27.1	41.4	10.1	15.1	23.7
Caチャネル の種類の 文獻1	L型	+				+				+				+					
	T型	-				-				-				-					
	N型	-				-				-				+					
禁忌		本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 心原性ショックの患者 [血圧低下により症状悪化のおそれがある]																	
適応症		・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		高血圧症：20~40mgを1日1回 腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症：20~40mgを1日1回 狭心症、異型狭心症：40mgを1日1回 高血圧症：成人2.5~5mgを1日1回 6歳以上の小児1日5mgを超えないこと 狭心症：成人5mgを1日1回 高血圧症：成人1日1回10mgまで増量可能 6歳以上の小児1日5mgを超えないこと 狭心症：成人症状に応じて適宜増減 1日1回5~10mgを朝食後 ただし、重症高血圧症には1日1回10~20mgを朝食後																	
1日最大投与量		1日1回20mgまで増量可能																	
バイオアベイラビリティ(%)		記載なし																	
T _{max} (hr)		高齢者：7.0±1.4(20mg、単回投与) 2.8±1.0(10mg、反復投与1日目)																	
t _{1/2} (hr)		高齢者：11.7±2.0(20mg、単回投与) α相:1.0±0.2、β相:5.2±2.0(10mg、反復投与1日目)																	
蛋白結合率(%)		92~98 99.3																	
主な代謝酵素		CYP3A4(代謝部位は肝臓) 主にCYP3A4、一部CYP2C19が関与(代謝部位は肝臓)																	
尿中排泄率(%)		50~70 (¹⁴ C-ニフェジピン、ラットに経口(0.3~3mg/kg)投与、48h以内) 未変化体：検出されず、代謝物：5.2%排泄 (10mg、1日2回7日間反復投与)																	
糞中排泄率(%)		30~40 (¹⁴ C-ニフェジピン、ラットに経口(0.3~3mg/kg)投与、48h以内) 数値記載なし、主要排泄経路は胆汁排泄を介した糞中																	
グレープフルーツジュースの影響		併用注意																	
グレープフルーツジュース 併用時の薬物動態 (文獻1より引用)		AUC	1.34倍				AUC	1.14倍				AUC	2.27倍						
		C _{max}	1.1倍				C _{max}	1.15倍				C _{max}	2.39倍						

*ニフェジピン・L錠 カプセルについては省略(併用製品がCR錠のため)

各種シヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤の比較一覧 (2)

一般名		アゼルニジピン				ベニジピン塩酸塩							
製品名		カルブブロック*		ジェネリック		コニール*				ジェネリック			
規格		錠 8mg	錠 16mg	錠 8mg	錠 16mg	錠 2mg	錠 4mg	錠 8mg	錠 2mg	錠 4mg	錠 8mg	錠 2mg	錠 8mg
薬価		15.8	30.3	10.1	12.2	13.9	19.4	40.7	10.1	10.2	20.6~32.3		
Caチャネル の種類の 文獻1	L型	+				+				+			
	T型	+				+				+			
	N型	-				+				+			
禁忌		本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 アゾール系抗真菌剤(経口、注射)(イトラコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフル コナゾール、ポリコナゾール)、HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル含有製剤、ネルフィナビル、アタ ザナビル、ホスアンブレナビル、ダルナビル含有製剤)、コビシスタット含有製剤を投与中の患者											
適応症		高血圧症											
用法		1日1回8~16mgを朝食後											
1日最大投与量		16mgまで											
バイオアベイラビリティ(%)		記載なし											
T _{max} (hr)		3.2±0.3 (8mg、反復投与1日目)											
t _{1/2} (hr)		α相:1.3±0.2、β相:23.1±8.1 (8mg、反復投与1日目)											
蛋白結合率(%)		90~91 (主にリポ蛋白に非特異的に結合)											
主な代謝酵素		CYP3A4 (主な代謝部位は小腸及び肝臓)											
尿中排泄率(%)		²⁶ (¹⁴ C-標識アゼルニジピン 4mg、空腹時単回経口投与、投与後 96h まで)											
糞中排泄率(%)		⁶³ (¹⁴ C-標識アゼルニジピン 4mg、空腹時単回経口投与、投与後 96h まで)											
グレープフルーツジュースの影響		併用注意 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。グレープフルーツジュースに含まれる成分が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 併用時の薬物動態 (文獻1より引用)		AUC	3.32 倍				AUC	1.59 倍					
		C _{max}	2.54 倍				C _{max}	1.73 倍					

<参考文献>
 各種医薬品製剤の添付文書及びインタビューフォーム
 文獻1: 黒山政一・大谷道輝(編)、新・違いがわかる!同種・同効薬(下巻)、南山堂

疑義照会事例

事例 1. 高用量アムロジピンによる浮腫

【患者情報】

外来患者 70代 女性。

現病歴：高血圧症、不眠、腹部不快感、全身疲労感、花粉症

経過：左半身の不快感、食欲不振、全身疲労感、および不眠が続いていたが、入院加療にて症状が安定した。退院後、左半身の不快感に伴う血圧が170/100への上昇により、アムロジピン口腔内崩壊錠10mgの内服にて140/80を維持されていた患者である。

【処方内容（内服）】

- | | | | |
|-------------------------|----|-----|-----|
| 1) アムロジピン口腔内崩壊錠 10mg | 1錠 | 分 1 | 朝食後 |
| 2) デュロキセチンカプセル 20mg | 1C | 分 1 | 朝食後 |
| 3) ゾルビデム酒石酸塩口腔内崩壊錠 10mg | 1錠 | 分 1 | 就寝前 |

上記薬剤の服用2年後、足の浮腫とだるさのため患者から相談があった。アムロジピンの薬剤性浮腫の可能性を疑い医師に疑義照会を行った。医師の見解から、心不全症状や腎機能低下、肝機能異常等の症状もないことからアムロジピンの副作用である可能性が高いとのことで、フロセミド錠20mgを開始し、アムロジピン錠は10mgから5mgへ減量となった。しかし、下腿浮腫、足のだるさの改善がなく、血圧上昇も認められたため、アムロジピン錠が中止となり、バルサルタン錠80mg 1錠へ変更となった。

薬剤変更の1ヶ月後、足の浮腫の改善が認められ、血圧も130/70台で安定していることが確認できた。

【症例考察】

アムロジピンの添付文書によると、臨床検査値異常を含む副作用の発現率は、5mg群では3.9%（6/154例）に、10mg群では9.9%（15/151例）に認められている。特に高用量（10mg）投与時に浮腫の副作用が高い頻度で認められ、10mg群で3.3%と報告されている。

浮腫の副作用機序として、L型Caチャネル遮断を主作用としたアムロジピンにより、末梢静脈よりも末梢動脈に対して強く血管拡張作用を示すため、毛細血管圧が上昇し血液成分が血管外に漏れ出した影響で浮腫を生じる。用量依存的に頻度が上昇するため、高用量（10mg）で服用の患者には、特に注意が必要である。そのため、薬剤師としての定期的なフォローアップが求められる。

【参考資料】

アムロジピン錠の添付文書



事例2. 相互作用による過度な降圧、腎機能障害を回避した一例

【症例】

80代 男性。血糖コントロール不良、COVID-19 感染で入院治療となった。既往に関節リウマチ（ステロイド内服中）、糖尿病、慢性腎臓病（ $\text{Cre}=1.34\text{mg/dL}$ ）、高血圧症があるため、重症化リスクを考慮して、ニルマトレルビル錠/リトナビル錠が処方された。高血圧症に対してニフェジピン徐放錠20mg 2錠 分2 朝・夕食後を服用していた。ニルマトレルビル錠/リトナビル錠の添付文書より当該医薬品はニフェジピンの作用増強の可能性があることを確認した¹⁾。

患者から普段の血圧が高くても 120 / 60 mmHg であることを聞き取ったため、ニフェジピンの血中濃度上昇による過度な降圧や腎機能障害のリスクがあると判断し、ニフェジピン減量の必要性について医師へ疑義照会を行った。結果、ニフェジピン徐放錠をニルマトレルビル錠/リトナビル錠開始日の夕食後から中止。中止後3日目までは 110 / 60 mmHg で経過、以降は中止6日目まで 130 / 80 mmHg で経過。中止7日目に 145 / 90 mmHg と上昇傾向となったため、7日間の休薬後にニフェジピン徐放錠は再開された。

高齢者でのニフェジピン徐放錠の半減期は $11.7 \pm 2.0\text{hr}$ と長いため¹⁾、1～3日目の血圧は残存効果と考えられた。両剤併用の相互作用によるCa拮抗剤の副作用は回避できたと考えられる。

【Ca拮抗剤の相互作用について】

Ca拮抗剤は CYP3A4で代謝される薬剤で、今回のように HIVプロテアーゼ阻害薬やアゾール系抗真菌薬、クラリスロマイシンなどとの相互作用が知られている¹⁾。今回の症例では併用注意（CYP3A4阻害を介したニフェジピンの血中濃度上昇）の組み合わせだが、ニフェジピンは CYP 分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率（ $\text{CR}_{\text{CYP3A4}}=0.78$ ）が高いため注意が必要である²⁾。Ca拮抗剤の中でも薬剤による当該寄与率は異なっており、アゼルニジピンの場合は併用禁忌となる¹⁾。相互作用によってCa拮抗剤の血中濃度が上昇することで、低血圧や虚血性急性腎障害を引き起こすリスクの報告もある³⁾。また、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤（ベラパミル、ジルチアゼム）ではCYP3A4の相互作用に加えて、P糖蛋白質の阻害によってジゴキシンの血中濃度を増加させる¹⁾ 報告もあり、併用薬に注意が必要である。

【参考資料】

- 1) 各薬剤の添付文書、インタビューフォーム
- 2) 日本医療薬学会編集 医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド
- 3) Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, McArthur E, Wald R, Rehman F, Garg AX. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. JAMA. 2013 Dec 18;310(23):2544-53. doi: 10.1001/jama.2013.282426. PMID: 24346990.



有害事象事例

事例 1. アムロジピンによる歯肉肥厚

【症例①】

60代 女性。高血圧症治療のため、アムロジピン錠 2.5mg 服用開始となる。約1年後、歯肉炎が気になりだし、歯が何本も抜け落ちた。年齢が原因であると思い、歯科を受診したが治らず、歯科医からの説明もあり、副作用かわからないままアムロジピン錠を中止し、エナラプリル錠（ACE阻害剤）に変更となった。その後、約4ヶ月で歯肉炎が治り、副作用であったことが判明した。

【症例②】

以前よりアムロジピン錠 2.5mg 服用。血圧コントロール不良のため 5mg に増量となった。1ヶ月後より歯肉が腫脹し始め、その3ヶ月後に歯肉が増加。同薬を中止し歯科に通院し、2ヶ月かけて歯肉を少しずつ切除。その後、歯肉肥厚はない。

【症例考察】

アムロジピンは高血圧や狭心症に広く使用されている持続性カルシウム拮抗剤です。歯肉肥厚の副作用のメーカーの市販後調査では頻度が0.1%以下となっており、服薬指導時に患者からの訴えや歯科受診の際に歯科医から「血圧の薬を服用していませんか？」という聞き取りで、副作用と判明するケースもある。

【歯肉肥厚考察】

副作用のグレードとしては局所的なので、グレードI（軽症）に分類されるが、患者のQOLには大きな影響を及ぼす可能性も考えられる。

副作用の発症機序は不明であるが、細胞内へのカルシウム流入が減少するため、歯肉の線維芽細胞でコラーゲンの分解が抑制されて歯肉肥大が起こる。また、末梢動脈と静脈の拡張がアンバランスになり、うっ血や浮腫が発現し、ブラッシングなどの刺激で炎症が起こることが原因であると考えられている。本副作用は、同剤だけでなくニフェジピンなどのカルシウム拮抗剤共通で起こる可能性がある。

メーカーの市販後調査では、ほてりが0.8%、めまい・ふらつきが0.7%、頭痛・頭重感0.6%ですが、歯肉肥厚は0.1%以下となっている。歯肉肥厚の副作用が低い理由として、長期服用後に発現することが多く、回復までに時間がかかるため、患者や医師も副作用と気づきにくく、報告されにくいことが考えられる。

薬剤師の職能として、患者からの訴えだけでなく、長期連用されている患者には服薬指導時に歯茎の腫れがないか確認していくことも早期発見につながる。

その他の副作用（アムロジピン錠の添付文書より引用）			
	0.1～1%未満 ^{注2)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明
口腔		(連用により) 歯肉肥厚	

注2) 発現頻度は使用成績調査を含む。



事例2. ニフェジピンによる頭痛

【症例】

30代 女性。帝王切開後、血圧高値でカルシウム（Ca）拮抗剤が開始となった患者。

高血圧合併妊娠にてアルドメット[®]錠の服用歴がある患者さんが、帝王切開術後に血圧 140 / 90 mmHg と上昇したため、アダラート[®]CR錠 20mg 2錠 分2 朝・夕食後で内服開始となった。内服後、頭痛・顔のほてりが出現したため、再度アルドメット[®]錠へ変更となった。変更後は、頭痛症状なく経過し、血圧 120 / 86 mmHgと低下した。退院後は、近医にてアムロジピンで降圧管理されていたが、頭痛の症状なく経過している。

Ca拮抗剤において、急激な血管拡張に伴うと考えられる頭痛、顔面潮紅、ほてり等をはじめとした副作用が知られているが、薬剤によって発現頻度は異なっており、特に高血圧に対して使用されることが多い、主なジヒドロピリジン系Ca拮抗剤の頭痛発現率について以下にまとめた。

《ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤の頭痛発現率》

薬品名	成分名	高血圧における用法	頭痛発現率（％）
カルブロック [®]	アゼルニジピン	1日1回	0.48
コニール [®]	ベニジピン塩酸塩	1日1回	0.37
アテレック [®]	シルニジピン	1日1回	0.67
アダラート [®] CR	ニフェジピン	1日1回（1日2回まで可）	2.12
ノルバスク [®]	アムロジピンベシル酸塩	1日1回	0.47

参考資料）各薬剤の添付文書、インタビューフォーム（IF）より

Ca拮抗剤は、降圧効果の確実性など臨床上の広範な適応から、降圧薬の第一選択薬として主流を占めている。特にジヒドロピリジン系Ca拮抗剤は、血管選択性が高いため、高血圧治療薬として広く使用されている。

アダラート[®]CR錠は、上記の表からも他のCa拮抗剤と比べて頭痛の発現頻度が高いことがわかる。今回の事例においても、アダラート[®]CR錠を1日2回で服用したことにより、顔面潮紅や頭痛といった副作用が出現したと考えられる。退院後、発現頻度の低いアムロジピンに変更されたが、同様の副作用は現れなかった。

このように、同じCa拮抗剤でも、副作用の発現頻度は異なるため、添付文書やIFを確認し、患者に応じて適切な薬剤を選択することが重要である。過度な血中濃度の上昇に伴う頭痛等の自覚症状を抑えるため、降圧作用が緩徐かつ1日1回投与で持続的なジヒドロピリジン系Ca拮抗剤は、服薬コンプライアンスの向上並びに安全性の向上が期待される。



<http://www.sakaiyaku.or.jp/iryokankei/index.html#dotasuke>

過去のどたすけ通信も含めWEBでご覧いただけます。
上記の二次元コードもしくはURLから、ぜひご覧ください。

【お問合せ先】

（一社）堺市薬剤師会 地域医療連携室
堺市西区浜寺石津町東4-2-14
TEL:072-280-1873
FAX:072-280-1918