

ニフェジピンの頓用



先日、普段から降圧薬を服用している高血圧患者さんから「急に血圧が高くなった時に昔はアダラートカプセル®をかみ砕いて頓用利用していたが、今はアダラートが発売中止になり使えないので血圧が急に高くなった時はどうすれば良いのか？」という相談を受けた薬剤師さんがいました。何か代替薬はないかという話題になります。

1) ニフェジピン製剤の復習

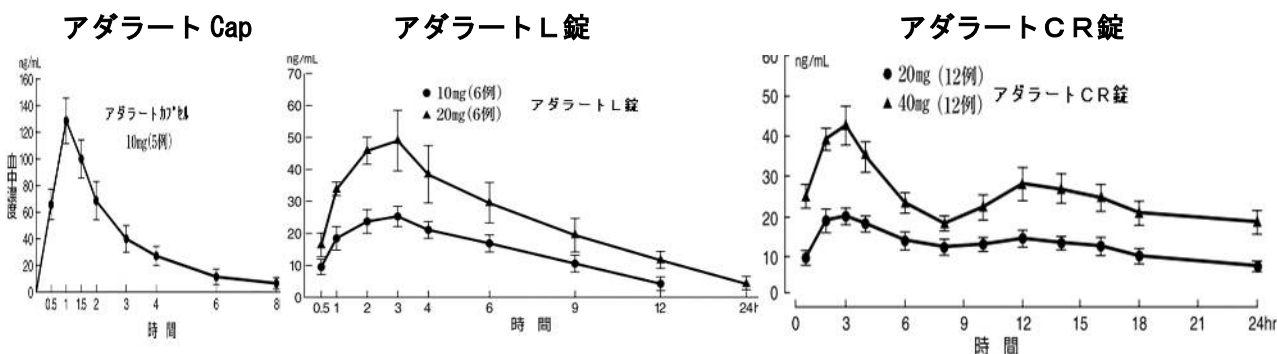
ニフェジピンはジヒドロピリジン(DHP)系Ca拮抗薬として、日本では1976年にアダラートカプセル®10mgとして登場しました。当初は**狭心症の適応**しかなく『**1日3回服用し、即効を期待**する場合には**かみ砕いて口中に含むか呑み込む**』とありました。即効への適応は冠動脈拡張作用からの**狭心症発作への対応**だったと思います。そのうち本態性高血圧にも適応が追加され、急な血圧上昇にもかみ砕くという処方指示が出るようになったと記憶しています。さらにDHP系Ca拮抗薬の種類も増えてきて、高血圧治療の第一選択薬としての地位を確立しました。今ではARBなど色々な作用機序の降圧薬がありますが、その中でも降圧効果の高い位置付けにあります。

2) 高血圧治療の変遷と持続化製剤の登場

高血圧の治療は時間をかけて降圧をはかるのが良いという考え方に变化して、1日の中でも血中濃度が変化しにくい製剤が求められるようになりました。急に血圧が下げると**過度の降圧によるめまい、意識障害、脳梗塞、反射性の頻脈**を起こしうるので危険なわけです。そのため、今のアダラートカプセル(経過措置満了2021年3月末ですが)の添付文書では**かみ砕くまたは舌下使用は禁じ**られています。

そのような背景もあり血中濃度変化の少ない持続性製剤が開発され1日3回より1日2回、1日2回より1日1回製剤が利用されてきました。薬自体の血中濃度半減期が長めの成分が市場に出てきたわけです。ニフェジピンの半減期はβ相として2.6時間と短いですが、繁用されているアムロジピンの半減期は3.6時間にもなります。ニフェジピンもその時代の流れに合わせて、成分はそのままで製剤に工夫を凝らすことで持続化を図り、未だに高血圧治療の定番的位置付けにいます。1日2回製剤としてL錠、1日1回製剤としてCR錠があるのは皆さんご存知の通りです。

3) ニフェジピン製剤の製剤別血中濃度の違い(各アダラート添付文書より)



時間スケールを合わせたためアダラートカプセルが見にくくなりましたが、何も加工していないアダ

ラートカプセルは他製剤と比べて一気に血中濃度が上がり、早く血中から消えていくことが分かります。ましてやかみ砕いて血中への移行を早めるとさらに急激に血中濃度が上昇し急速な降圧作用につながると思われます。薬物動態はアダラートカプセル：Tmaxは1時間程度、半減期はβ相として2.6時間。アダラートL錠：Tmaxは3時間程度、半減期は3.5～3.7時間。アダラートCR錠：Tmaxは3時間程度で、二峰性を示しながらも1日中一定濃度を保とうとしています。

4) それでも一時的に高くなった血圧を下げたい時

緊急性を要する高血圧と思われるので基本的には入院して注射薬治療を受ける必要があると個人的には思いますが、もし頓用でDHP系Ca拮抗薬利用したいと主治医から相談があったとしたら話になります。選ぶとしたら①**最高血中濃度到達時間(Tmax)が短く**、②**効果が短時間で消える(半減期が短い)**の二つの条件を満たす薬が頓用可能な条件となると思われます。代表的なDHP系Ca拮抗薬の薬物動態(単回投与時)を下記に示します。

成分名	先発商品名	1日回数	Tmax	半減期
ニフェジピン	アダラートL	2回	3時間	3.6時間
アムロジピン	ノルバスク	1回	5.7時間	36時間
アゼルニジピン	カルブロック	1回	3.7時間	6.1時間
エホニジピン	ランデル	1～2回	1.8時間	2時間
シルニジピン	アテレック	1回	2.8時間	5.2時間
ニカルジピン	ペルジピン*)	3回	0.75時間	1.5時間
ベニジピン	コニール	1回	0.9時間	1.3時間**)

*)ペルジピンの普通錠の場合のデータで、持続性製剤LAカプセル(1日2回)もあります。

)ベニジピンの半減期の短さからは1日1回投与で十分な降圧効果は期待できないと考えられますが、*in vitro* 実験(インタビューフォーム)ではCaチャンネルのDHP結合部位への結合親和性がニフェジピンやニカルジピンよりも強いことが示されており、その結合の強さが1日1回投与を可能にしていると考えられました。つまり半減期の短さだけでは効果の持続性を判断できない**ことになります。

上表から①と②の条件を満たす薬剤は**エホニジピン、ニカルジピン、ベニジピン**の3剤となります。但し、エホニジピンは**1日1回投与も可能な薬**なので**ベニジピンと同様に**DHP結合部位への親和性が高い可能性があります(*in vitro*のデータ無し)。残ったのは**ニカルジピンの普通錠**になりますが・・・

5) 結局何が代替品になるのか

ベースになる降圧薬があっても、頓用追加する必要がある背景とは何かが気になるところです。頓用追加となる患者さんは、普段より自分で血圧測定をして血圧を気にしている患者さんでしょうし、急激な血圧上昇によって脳卒中、心筋梗塞、狭心症発作、てんかん発作を起こすリスクが非常に高い患者さんかもしれません。アダラートカプセルで「**かみ砕くと急激に血圧を下げる**」ため頓用使用が禁止となった色々な副作用が出る危険性も頓用使用では意識しておく必要があります。

その意味で頓用しても穏やかに血圧を下げるDHP薬の候補は**ニカルジピンの普通錠**が推奨されるかもしれません。また**ニフェジピンのL錠**も1日2回製剤なので穏やかに、と言って遅くもなく血圧を下げてくれる薬かもしれません。今回の例では対象診療所の採用薬にニフェジピンL錠しかなかったこともあり、それを選択してはどうだろうかとアドバイスしました。ただ最終的な選択は患者さんの全体像を把握している主治医にあることを忘れてはいけません。我々薬剤師はあくまでも**根拠を示して医師に提案**する立場であり、患者さんがたとえ残薬でその薬を持っていたとしても主治医の意向を無視してそれを頓用して良いですよとは言えない立場なのです。(終わり)