

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

血圧降下剤

処方箋医薬品
(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

アプレゾリン[®] 注射用 20mg
Apresoline[®] for injection 20mg
日本薬局方 注射用ヒドララジン塩酸塩

剤 形	注射剤
規 格 ・ 含 量	1 管中ヒドララジン塩酸塩（日局）20mg
一 般 名	和名：ヒドララジン塩酸塩 洋名：Hydralazine Hydrochloride
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：2007年3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更による） 発売年月日：1969年12月2日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：サンファーマ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号	サンファーマ株式会社 くすり相談センター 受付時間：9時00分～17時30分 (土、日、祝日、その他当社の休業日を除く) 〔TEL〕 0120-22-6880 〔ホームページ〕 https://jp.sunpharma.com/

®：登録商標

本 IF は 2021 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

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、I F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I F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F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I Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、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。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F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「I F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I Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F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I Fの内容を充実させ、I F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I F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	V. 治療に関する項目	6
I-1 開発の経緯	1	V-1 効能又は効果	6
I-2 製品の特徴及び有用性	1	V-2 用法及び用量	6
II. 名称に関する項目	2	V-3 臨床成績	6
II-1 販売名	2	(1) 臨床効果	6
(1) 和名	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	6
(2) 洋名	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	6
(3) 名称の由来	2	(4) 検証的試験	6
II-2 一般名	2	1) 比較試験	6
(1) 和名（命名法）	2	2) 安全性試験	6
(2) 洋名（命名法）	2	3) 患者・病態別試験	6
II-3 構造式又は示性式	2	(5) 治療的使用	6
II-4 分子式及び分子量	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製	6
II-5 化学名（命名法）	2	造販売後臨床試験	6
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 承認条件として実施予定の内容又は	6
II-7 CAS登録番号	2	実施した試験の概要	6
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	7
III-1 有効成分の規制区分	3	VI-1 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	7
III-2 物理化学的性質	3	VI-2 薬理作用	7
(1) 外観・性状	3	(1) 作用部位・作用機序	7
(2) 溶解性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	7
(3) 吸湿性	3	VII. 薬物動態に関する項目	8
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	8
(5) 酸塩基解離定数	3	(1) 治療上有効な血中濃度	8
(6) 分配係数	3	(2) 最高血中濃度到達時間	8
(7) その他の主な示性値	3	(3) 通常用量での血中濃度	8
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	8
III-4 有効成分の確認試験法	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	8
III-5 有効成分の定量法	3	(1) 吸収速度定数	8
IV. 製剤に関する項目	4	(2) バイオアベイラビリティ	8
IV-1 剤形	4	(3) 消失速度定数	8
(1) 剤形の区別、規格及び性状	4	(4) クリアランス	8
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、 比重、安定な pH 域等	4	(5) 分布容積	8
(3) 酸価、ヨウ素価等	4	(6) 血漿蛋白結合率	8
(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種 類	4	VII-3 吸収	8
IV-2 製剤の組成	4	(1) 吸収部位	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4	(2) 吸収率	8
(2) 添加物	4	(3) 腸肝循環	8
(3) 添付溶解液の疎性及び容量	4	VII-4 分布	8
IV-3 注射剤の調整法	4	(1) 血液－脳関門通過性	8
IV-4 懸濁剤、乳剤の分性に対する注意	4	(2) 胎児への移行性	8
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	4	(3) 乳汁中への移行性	8
IV-6 溶解後の安定性	5	(4) 髄液への移行性	9
IV-7 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	(5) その他の組織への移行性	9
IV-8 電解質の濃度	5	VII-5 代謝	9
IV-9 混入する可能性のある夾雑物	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	9
IV-10 生物学的試験法	5	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	9
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法	5	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	9
IV-12 製剤中の有効成分の定量法	5	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	9
IV-13 力価	5	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	9
IV-14 容器の材質	5	VII-6 排泄	9
IV-15 その他	5	(1) 排泄部位	9
		(2) 排泄率	9
		(3) 排泄速度	9

VII-7	透析等による除去率	10	IX-1	一般薬理	16
	(1) 腹膜透析	10	IX-2	毒性	16
	(2) 血液透析	10		(1) 単回投与毒性試験	16
	(3) 直接血液灌流	10		(2) 反復投与毒性試験	16
	(3) 生殖発生毒性試験	16		(4) その他の特殊毒性	16
VIII.	安全性(使用上の注意等)に関する項目	11	X.	取扱い上の注意等に関する項目	17
VIII-1	警告内容とその理由	11	X-1	有効期間又は使用期限	17
VIII-2	禁忌内容(原則禁忌を含む)とその理由	11	X-2	貯法・保存条件	17
VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	11	X-3	薬剤取扱い上の注意点	17
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	11	X-4	承認条件	17
VIII-5	慎重投与内容とその理由	12	X-5	包装	17
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	12	X-6	同一成分・同効薬	17
VIII-7	相互作用	12	X-7	国際誕生年月日	17
	(1) 併用禁忌とその理由	12	X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	17
	(2) 併用注意とその理由	12	X-9	薬価基準収載年月日	17
VIII-8	副作用	13	X-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	17
	(1) 副作用の概要	13	X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	17
	1) 重大な副作用と初期症状	13	X-12	再審査期間	17
	2) その他の副作用	13	X-13	長期投与の可否	17
	(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常(副作用として)一覧	13	X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	17
	(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別副作用発現頻度	14	X-15	保険給付上の注意	17
	(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	14	XI.	文献	18
VIII-9	高齢者への投与	14	XI-1	引用文献	18
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	14	XI-2	その他の参考文献	18
VIII-11	小児等への投与	14	XII.	参考資料	18
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	14	XII-1	主な外国での発売状況	18
VIII-13	過量投与	14	XIII.	備考	18
VIII-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)	15	XIII-1	その他の関連資料	18
VIII-15	その他	15			
IX.	非臨床試験に関する項目	16			

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ヒドララジンは抗ヒスタミン作用を持つヒドララジン誘導体を探求する目的で1950年にCIBA社（現ノバルティスファーマ株式会社）Drueyらにより合成された化合物である。ヒドララジンは抗ヒスタミン作用より、血圧降下作用の強いことが見いだされ、動物、ヒトに静脈内投与すると血圧を下げ、腎血流量を増加させることが示された。

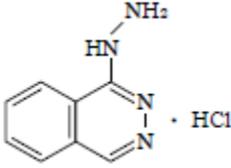
1952年頃から経口投与による高血圧治療が試みられ、1954年に国内で経口剤の承認を受け、1968年に注射剤が承認された。

なお、2016年11月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

I-2. 製品の特徴及び有用性

1. 降圧作用機序については、十分に解明されていないものの、末梢細動脈の血管平滑筋に直接作用し、血管を拡張することが主作用であると考えられている。
2. 子癇や高血圧性脳症等の高血圧性緊急症に使用される注射剤である。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	アプレゾリン®注射用 20 mg
(2) 洋名	Apresoline® for injection
(3) 名称の由来	特になし
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ヒドララジン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Hydralazine Hydrochloride (INN)
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	$C_8H_8N_4 \cdot HCl$: 196.64
II-5. 化学名 (命名法)	Phthalazin-1-ylhydrazine monohydrochloride (IUPAC)
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	Ciba5968、C-5968
II-7. CAS登録番号	304-20-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
Ⅲ-2. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。
(2) 溶解性	水にやや溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	平衡水分率は、51%RH：0.8%、89%RH：1.6%。
(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点	融点：約 275°C（分解）
(5) 酸塩基解離定数	PKa：7.1（水）
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	吸光度：E _{1cm} ^{1%} （259nm、水溶液）507～547
Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性	温度に対しては比較的安定であるが、長期間高温に保存されるときわずかに変色する。
Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法	日局「ヒドララジン塩酸塩」による
Ⅲ-5. 有効成分の定量法	日局「ヒドララジン塩酸塩」による

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

1) 剤形の区別
注射剤

2) 性状

白色～微黄色の粉末又は塊で、においはなく、味は苦い。(凍結乾燥品、用時溶解して用いる注射用製剤)

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶解後の pH 及び浸透圧比は以下のとおりである。

	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
20mg/1mL 生理食塩液	3.5～5.0	約 1
20mg/1mL 注射用水	3.5～5.0	約 0.6

(3) 酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 管中ヒドララジン塩酸塩(日局) 20mg

(2) 添加物

pH 調整剤(塩酸) 適量

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-3. 注射剤の調整法

本剤 1 管(20mg) を 1 mL の日局生理食塩液又は日局注射用水に溶解する。

IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	5 年	無色ガラスアンプル	重量偏差試験、含量及び無菌試験でほとんど変化なし
35°C	2 年	無色透明ガラスアンプル	性状及び含量に変化なし
50°C	6 ヶ月	無色透明ガラスアンプル	性状及び含量に変化なし
キセノンランプ照射	24 時間	無色透明ガラスアンプル(ラベル貼付)	12 時間後に僅かに微黄色、24 時間後に微黄色 含量、溶状、pH に変化なし

IV-6. 溶解後の安定性

溶媒	保存条件	保存期間	結果
注射用蒸留水 1mL	23°C	3日	変化なし
生理食塩液 100mL	室温	6時間	変化なし
	37°C	6時間	変化なし

IV-7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)配合変化試験成績参照¹⁹⁾

IV-8. 電解質の濃度

該当資料なし

IV-9. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV-10. 生物学的試験法

該当資料なし

IV-11. 製剤中の有効成分の
確認試験法

1) 0-ニトロベンズアルデヒドによる沈澱反応：橙色の沈澱
 2) 塩化物の定性反応

IV-12. 製剤中の有効成分の
定量法

本品を水に溶かし塩酸、クロロホルムを加え、0.02M ヨウ素カリウム液でクロロホルム層の紫色が消えるまで滴定する。
 0.05mol/L ヨウ素酸カリウム液 1mL = 9.832mg $C_8H_8N_4 \cdot HCl$

IV-13. カ価

該当資料なし

IV-14. 容器の材質

無色ガラスアンプル

IV-15. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果	高血圧性緊急症（子癇、高血圧性脳症等）								
V-2. 用法及び用量	ヒドララジン塩酸塩として、通常成人1回 20mg を筋肉内又は徐々に静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <注射液の調製法> 本剤1管（20mg）を1mLの日局生理食塩液又は日局注射用水に溶解する。								
V-3. 臨床成績									
(1) 臨床効果	1) 本態性高血圧 子癇に対するヒドララジン静注の効果は次の通り。（文献報告の集計）								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>適応症</th> <th>症例数</th> <th>有効例数</th> <th>有効率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>子癇</td> <td>126</td> <td>84</td> <td>66.7%</td> </tr> </tbody> </table>	適応症	症例数	有効例数	有効率	子癇	126	84	66.7%
適応症	症例数	有効例数	有効率						
子癇	126	84	66.7%						
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	該当資料なし								
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	該当資料なし								
(4) 検証的試験									
1) 比較試験	該当資料なし								
2) 安全性試験	該当資料なし								
3) 患者・病態別試験	該当資料なし								
(5) 治療的使用									
1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験	該当しない								
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当しない								

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	ヒドララジン系製剤（ブドララジン）
VI-2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	降圧作用については、まだ十分に解明されていないが、末梢細動脈の血管平滑筋に直接作用し、血管を拡張することが主作用であると考えられている ¹⁾ 。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	ラット、モルモット、ネコおよびイヌで血圧下降作用が認められ、ヒドララジン 0.5~1.0mg/kg の静注で、どの動物種においても通常最大の降圧効果が認められている ²⁾ 。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間	〈参考〉外国人でのデータ 健康成人に 20mg を筋注後、1 時間以内に最高血漿中濃度 0.16~0.61 $\mu\text{g/mL}$ に達した。
(3) 通常用量での血中濃度	〈参考〉外国人でのデータ 健康成人に約 20mg を静脈内投与した場合、血漿中消失半減期は約 2.3 時間である ²⁰⁾ 。
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
VII-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	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	70~85%
VII-3. 吸収	
(1) 吸収部位	注射部位
(2) 吸収率	該当資料なし
(3) 腸肝循環	該当資料なし
VII-4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 胎児への移行性	血液 - 胎盤関門を通過する。
(3) 乳汁中への移行性	移行する。 〈参考〉 出産 8 週後の 32 歳女性、ヒドララジン 150 mg を 1 日 3 回分割投与し、ヒドララジン投与 2 時間後の血漿中ヒドララジン濃度は 580nmol/L に対し、乳汁中濃度は 792nmol/L であったとする報告がある。この時の milk/plasma 比は 1.4 であった ³⁾ 。

(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

腎臓は血漿の約2倍高かったが、特に大きなヒドララジンの貯蔵組織はない。

VII-5. 代謝

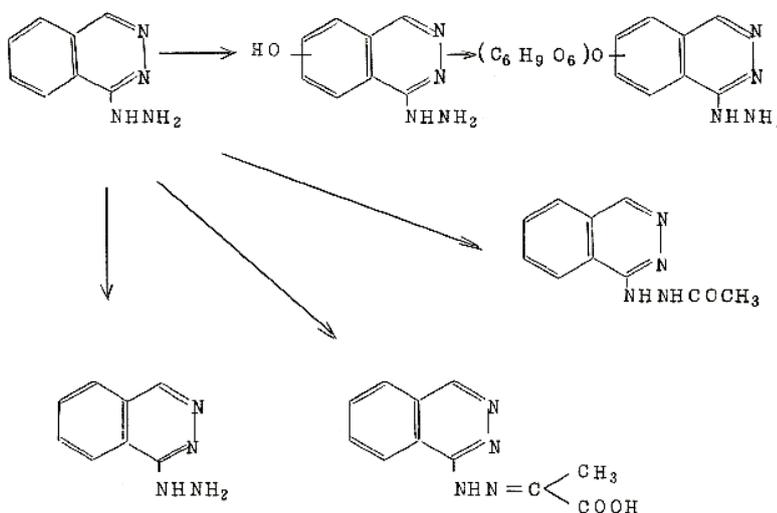
(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓でN-acetyltransferaseによりアセチル化され不活化する。

ヒドララジンの主な代謝経路は芳香環の水酸化体とそのグルクロン酸抱合体及びN-アセチル抱合体であるが、ヒトでの代謝経路としてはN-アセチル化が重要であり、アセチル化能が生体内利用率に影響を及ぼすと考えられている⁴⁾。

〈参考：ラット〉

ヒドララジン-1-¹⁴C mg を腹腔内投与し、24時間の尿中に含まれる代謝物の割合はHydralazine-glucuronide 40～50%、Hydralazine 15%、N-Acetylhydralazine 25～30%、Hydroxy-hydralazine <5%、Hydralazine-Pyruvic acid hydrazine <5%でその代謝経路は以下の通りである⁴⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種

上記 VII-5. (1) 参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

(2) 排泄率

¹⁴C-ヒドララジンを経口投与あるいは静脈内投与した場合、その尿中排泄率にはほとんど差がなく、放射活性は50～80%が尿中に、3～12%が糞中に排泄される⁵⁾⁶⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(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

VIII-1. 警告内容とその理由

なし

VIII-2. 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 虚血性心疾患のある患者〔反射性交感神経亢進により、心臓の仕事量が増加し、症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄及び拡張不全（肥大型心筋症、収縮性心膜炎、心タンポナーデ等）による心不全のある患者〔本剤の反射性交感神経亢進作用及び血管拡張作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 高度の頻脈及び高心拍出性心不全（甲状腺中毒症等）のある患者〔本剤の反射性交感神経亢進作用及び血管拡張作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
4. 肺高血圧症による右心不全のある患者〔本剤の反射性交感神経亢進作用及び血管拡張作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
5. 解離性大動脈瘤のある患者〔本剤の反射性交感神経亢進作用及び血管拡張作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
6. 頭蓋内出血急性期の患者〔本剤の血管拡張作用により、頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。〕
7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔解説〕

1. 本剤の末梢細動脈血管拡張作用により血圧が下降すると、圧受容体を介して交感神経系が亢進して頻脈が起こり、心筋の酸素要求量を増大させる。一方、静脈の血管は拡張させないので、狭心症等の虚血性心疾患のある患者では発作を誘発する恐れがある⁷⁾。
2. 本剤の血管拡張作用により、後負荷が減少し急激な血圧低下をきたし、また圧格差が増大するために心拍出量が低下し病態を悪化させる恐れがある。
3. 本剤の末梢血管拡張作用により、反射性交感神経興奮作用により頻脈が増悪し症状が悪化する可能性がある。
4. 血管拡張剤は、肺動脈圧を低下させることを目的として投与されるが、肺血管拡張作用に比べ、対血管の拡張が強い場合、心拍出量が増加し、肺動脈圧の上昇を生じる場合がある。また、心拍出量が増加しない場合には、急激な血圧の低下を生じることがある。
5. 本剤のような血管拡張剤を投与すると、降圧に伴う反射性の心拍数上昇によって症状を悪化させるおそれがある。
6. 頭蓋内出血急性期の患者に本剤を投与すると、血管拡張作用により、頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。
7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性がある。

VIII-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

VIII-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

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 腎・肝機能障害のある患者〔本剤の代謝・排泄が遅延することにより、降圧作用及び副作用が増大するおそれがあるので、このような患者では投与量、投与間隔の調節を考慮する。〕
- (2) 虚血性心疾患の既往歴のある患者〔心仕事量の増大により、虚血性心疾患を誘発するおそれがある。〕
- (3) うっ血性心不全のある患者〔心仕事量の増大により、症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧により脳血流量が減少し、症状が悪化するおそれがある。〕

[解説]

- (1) アプレゾリンは主に肝臓でN-acetyltransferaseによりアセチル化され不活化する。本剤の代謝はこのアセチル化能に依存しており、バイオアベイラビリティに影響を及ぼす。また、代謝物は主に尿中に排泄される。高度な腎機能障害のある患者では半減期が延長し、排泄の遅延が認められる⁸⁾。
- (2) VIII-2. 禁忌の項参照
- (3) 本剤は主に後負荷を減少させ、末梢血管抵抗を下げ心拍出量を増加させ血行動態を改善し、心筋の仕事量を減少させることが知られているが、本剤の血管拡張作用に基づく反射的交感神経亢進作用により、心仕事量が増大し、症状を悪化させる恐れがある⁹⁾。
- (4) 本剤は一般に脳血管を拡張させるが、過度又は急激な血圧の降下により脳血流量が減少する恐れがある。また、脳血管障害急性期にはわずかな血圧低下でも脳血流量が減少する恐れがある。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 高血圧性緊急症及び経口投与が不可能な場合に使用し長期降圧療法としては使用しないこと。また、なるべく早く経口投与に切り替えること。
- (2) 急激な血圧降下を起こすことがあるので、血圧を頻回に測定するなど慎重に投与すること。

VIII-7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
- (2) 併用注意とその理由

なし

【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
MAO 阻害剤	過度の血圧低下をきたすおそれがあるので、用量に注意すること。	機序は不明であるが、MAO 阻害剤が本剤の代謝を阻害すると考えられている。
他の降圧剤 利尿降圧剤等 ジアゾキシド	過度の血圧低下をきたすおそれがあるので、用量に注意すること。	いずれも血圧降下作用を有するため。
フェノチアジン系精神神経用剤	過度の血圧低下をきたすおそれがあるので、用量に注意すること。	フェノチアジン系精神神経用剤により血圧低下を生じることがあるため。
β-遮断剤 メトプロロール プロプラノロール	これらの薬剤の作用が増強されることがある。	これらの薬剤の肝臓での初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇するおそれがある。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

1) 重大な副作用と初期症状

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

【重大な副作用】（頻度不明）

以下のような副作用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。

- 1) SLE 様症状（発熱、紅斑、関節痛、胸部痛等）
- 2) 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎、肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTP、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 3) うっ血性心不全、狭心症発作誘発
- 4) 麻痺性イレウス
- 5) 呼吸困難
- 6) 急性腎障害
- 7) 溶血性貧血、汎血球減少
- 8) 多発性神経炎
- 9) 血管炎

[解説]

- 1) 本剤の投与により SLE 様症状が発現することが報告されている。発症機序は不明であるが、①薬剤に対する抗体が核抗原と交叉反応性を示す、②薬剤による核抗原の抗原決定基が修飾される、③核抗原の分解が抑制されるなどして核抗原に対する免疫学的寛容が低下する、④抗核抗体の主である抗 histone 抗体によりⅢ型のアレルギー反応が引き起こされ、SLE の臨床症状を呈すること等が推測されている¹⁰⁾。
- 2) 本剤との因果関係が否定できない劇症肝炎の症例が報告されている。

2) その他の副作用

	頻度不明
血液 ^{注1)}	ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、紫斑、LE 細胞陽性、好酸球増多
肝臓 ^{注1)}	肝脾腫
精神神経系	頭痛、眠気、不安、抑うつ、めまい、けん怠感、末梢神経障害（知覚異常等）、神経過敏、振戦、激越、幻覚
循環器	頻脈、心悸亢進、心電図異常、起立性低血圧、胸内苦悶、逆説的血圧上昇
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口渇、便秘
眼	流涙、結膜炎、眼球突出
泌尿器	排尿困難、糸球体腎炎
過敏症 ^{注2)}	発疹、発熱
その他	顔面潮紅、鼻閉、筋肉痛、リンパ節腫、関節痛、浮腫、体重減少

注 1) 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すること。

注 2) このような場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常（副作用として）一覧

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査は実施していない。

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別副作用発現頻度

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	VIII-2. 禁忌の項参照
VIII-9. 高齢者への投与	<p>高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、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。</p>
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。またヒト胎児においても経胎盤的に移行し、新生児に血小板減少を起こすおそれがある。〕</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行する。〕</p>
	<p>[解説]</p> <p>(1) ヒドララジンは経胎盤的に胎児に移行する。マウスでは人の1日最大投与量の20～30倍にあたる120 mg/kgを投与した実験で口蓋裂及び顔・頭蓋骨の奇形が認められている。また新生児における血小板減少が報告されている¹⁾。</p> <p>(2) ヒト母乳中へ移行することが報告されている³⁾。</p>
VIII-11. 小児等への投与	該当資料なし
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	特になし
VIII-13. 過量投与	<p>〈参考〉 アプレゾリン錠・散での記載</p> <p>徴候・症状： 主要な症状は心血管系障害（頻脈、心悸亢進、低血圧、心筋虚血、不整脈、狭心症、循環虚脱、ショック等）である。他に乏尿、無尿、意識障害、振戦、痙攣、低体温、嘔吐、全身潮紅、発汗等。</p> <p>処置： 薬物の除去・不活性化：催吐、胃内容物吸引、胃洗浄、活性炭投与。</p> <p>各症状に対する処置：</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 低血圧：両下肢挙上。ショックには血漿増量剤投与。できれば昇圧剤使用は差し控えるが、昇圧剤必要時には、不整脈の誘発・悪化作用の少ない薬剤（フェニレフリン、メトキサミン等）を使用。 ○ 心律動障害：不整脈の種類・症状に応じて処置。 ○ 乏尿：血圧及び腎灌流を正常値に調節することで通常腎機能は回復。

VIII-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）

(1) 調製時：

- 1) 調製した注射液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。
- 2) 本剤をブドウ糖注射液に溶解した溶液は不安定であるので、溶解液としてブドウ糖注射液は使用しないこと。
- 3) 溶解液に生理食塩液を用いる場合には、溶解に時間を要することがあるので、完全に溶解させた後使用すること。

(2) 筋肉内注射時：組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。
また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には特に注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(3) アンフルカット時：異物の混入を避けるため、アンプルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

VIII-15. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

ヒドララジンによる心拍数・心拍出量の増加は血管抵抗減少に伴う反射性の交感神経緊張によるものと考えられている¹²⁾。これらの心刺激作用はβ-アドレナリン受容体遮断剤又は節遮断剤により抑制される¹³⁾。
腎・脳血流量に関しては血管抵抗の減少とともに維持又は増加させる¹⁴⁾¹⁵⁾。

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 (LD₅₀ mg/kg)¹⁶⁾

投与経路	マウス	ラット
静注	71	40

(2) 反復投与毒性試験

マウスに塩酸ヒドララジン1日1mgを2～10ヵ月間経口投与した実験で、抗核抗体の出現率の上昇が（抗グロブリン試験、リウマトイド因子はいずれも陰性）みられている¹⁷⁾。

またラットに1日60mg/kg、120mg/kgを5週間及び6ヵ月間投与した実験では、貧血、唾液分泌過多、成長遅延がみられ、死亡例も観察されている。病理組織学的所見では腎尿細管上皮の微変性、脾臓におけるヘモジデリン沈着が120mg/kg投与群でみられたが、抗核抗体の発現はなく、血液化学的所見及び臓器重量に異常は認められていない¹⁶⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

塩酸ヒドララジンをマウスに20、60及び120mg/kg、ウサギに10、30及び60mg/kg、ラットに20、60及び180mg/kgをそれぞれ器官形成期に経口投与した実験で、マウスの120mg/kg投与群に口蓋裂等の異常胎仔が認められている¹⁸⁾。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年 包装に表示の使用期限内に使用すること。 使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
X-4.	承認条件	なし
X-5.	包装	アプレズリン注射用 20mg：10 管
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：なし 同 効 薬：レセルピン注射液等
X-7.	国際誕生年月日	1952 年 3 月 13 日（カナダ）
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	製造承認年月日：2007 年 3 月 22 日 承認番号：21900AMX00705000 <参考> 旧販売名：注射用アプレズリン 製造承認年月日 1968 年 2 月 21 日
X-9.	薬価基準収載年月日	2007 年 6 月 15 日 <参考> 旧販売名：注射用アプレズリン 薬価基準収載年月日 1970 年 8 月 1 日
X-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
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再評価結果通知年月日：1977 年 7 月 6 日
X-12.	再審査期間	該当しない
X-13.	長期投与の可否	厚生労働省告示第 411 号（平成 22 年 12 月 10 日）に基づき投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	2142400D1014
X-15.	保険給付上の注意	なし

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

	社内文献 No.
1) Ablad, B. : Acta Pharamacol. Toxicol. , 20 (Suppl. 1) , 1 , 1963	[APRI00253]
2) 並河和夫: 福岡医学誌, 50, 2582, 1959	[APRM01972]
3) Liedholm, H. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. , 21, 417, 1982	[APRM02622]
4) McIssac, W. M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. , 143, 7, 1964	[APRI00115]
5) Zak, S. B. et al. : J. Pharm. Sci. , 63, 225, 1974	[APRM01568]
6) O' Malley, K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. , 18, 581, 1975	[APRM01677]
7) 中原俊之ほか: 臨床麻酔, 13 (9), 1289-1292, 1989	[APRJ00469]
8) Talseth, T. : Eur. J. Clin. Pharmacol. , 10 (5), 311-317, 1976	[APRM01754]
9) Cohn J. N. et al. , New Engl. J. Med. , 314 (24), 1547-1552, 1986	[APRM03327]
10) 宮脇昌二ほか: 西日本皮膚科, 48 (3), 428-435, 1986	[APRJ00399]
11) Widerlov, E. et al. : N. Eng. J. Med. 303 (21), 1235, 1980	[APRM02361]
12) Moyer, J. H. : Arch. Intern. Med. , 91, 419, 1953	[APRI00177]
13) Brunner, H. et al. : Experientia. 21 (3), 136, 1965	[APRI00272]
14) 田崎義昭: 慶応医学, 31 (7), 252, 1954	[APRJ00005]
15) Mader, I. J. et al. : Am. Heart J. , 50 (4), 556, 1955	[APRI01336]
16) Onodera, T. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. , 44, 431, 1978	[APRM01972]
17) Ten Veen, J. H. et al. : Clin. Exp. Immunol. , 11 (2), 265, 1972	[APRM01481]
18) Fritz, H. et al. : Vnpublished Report of CIBA-GEIGY Ltd. , 1976	[APRU00002]
19) 社内資料: 注射用アプレゾリン配合変化試験成績	[APRU00023]
20) Talseth, T. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 10, 395, 1976	[APRM01748]

X I -2. その他の参考文献

なし

X II . 参 考 資 料

X II -1. 主な外国での発売状況

スイス等で承認されている。

X III . 備 考

X III -1. その他の関連資料

なし

製造販売元：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6