

「使用上の注意」の改訂に関するお知らせ

2016年11月

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン持続性製剤

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン持続性製剤

日本薬局方 ニフェジピン徐放カプセル 日本薬局方 ニフェジピン腸溶細粒

セパミット®-Rカプセル10

セパミット®-R細粒2%

セパミット®-Rカプセル20

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン固溶体製剤

日本薬局方 ニフェジピン細粒

セパミット®細粒1%

製造販売元



日本ジェネリック株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目9番1号

このたび、上記の弊社製品につきまして、「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。ご使用に際しましては、改訂後の各項を十分ご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、今後とも弊社製品のご使用に当たって、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容(抜粋)

(改訂箇所: 部、削除箇所: 部)

改 訂 後			改 訂 前		
【使用上の注意】 3.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。 〔併用注意〕(併用に注意すること)			【使用上の注意】 3.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。 〔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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<変更なし>			<省略>		
グレープフルーツジュース	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。	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	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P450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。
<変更なし>			<省略>		

(2016年11月改訂)

2. 改訂理由

同一成分薬での研究結果に伴う改訂にあわせて、「併用注意」の「グレープフルーツジュース」の項を自主改訂致しました。

3. DSU掲載

使用上の注意改訂情報は、2016年11月発行予定の「医薬品安全対策情報(DSU)No.254」に掲載されます。

また、次頁以降に改訂後の「使用上の注意」全文を掲載しておりますので、あわせてご参照下さい。

お問合せ先：日本ジェネリック株式会社
安全管理部 TEL：03-6810-0502

お知らせ文書および改訂添付文書情報は、日本ジェネリックの医療関係者さま向けサイト
(<http://www.nihon-generic.co.jp/medical/>)でもご覧になれます。あわせてご利用下さい。

セパミット-R カプセル 10/カプセル 20/細粒 2%

セパミット細粒 1%

使用上の注意 全文

【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(妊娠20週未満)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。〕
- (セパミット細粒1%のみ)
- (4) 急性心筋梗塞の患者〔急激な血行動態の変化により、病態が悪化するおそれがある。〕

【使用上の注意】

1. 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、僧帽弁狭窄のある患者、肺高血圧のある患者〔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〔さら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〔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〔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〔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。〕

(セパミット-R カプセル 10/カプセル 20/細粒 2%)

- (7) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(セパミット細粒 1%)

- (7) 不安定狭心症の患者〔急激な血行動態の変化により、症状が悪化するおそれがある。〕
- (8) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 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。

3. 相互作用

本剤は主にチトクローム P450 3A4(CYP3A4)により代謝される。

〔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 メチルドパ プラソシン塩酸塩等	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。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
β遮断剤 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β遮断剤を減量若しくは中止するなど適切な処置を行う。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
ジゴキシン	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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジルチアゼム	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P450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。
トリアゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール等	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P450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 フェニトイン カルバマゼピン	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P450)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	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P450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	歯肉肥厚があらわれやすいとの報告がある。 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 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。
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	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。
制酸剤 (セパミット-R細粒2%のみ)	本剤の持効性がそなわれるおそれがある。やむを得ず併用するときは十分に服用間隔をあけること。	本剤はpH依存性の徐放性製剤であり、制酸剤によりニフェジピンの溶出率が上昇するおそれがある。
硫酸マグネシウム水和物(注射剤)	過度の血圧低下や神経筋伝達遮断の増強があらわれることがある(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。	併用により降圧作用や神経筋伝達遮断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	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。	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。

4. 副作用

(セバミット-R カプセル 10/カプセル 20)

承認時及び市販後の使用成績調査の症例 8,060 例中 227 例(2.82%)に副作用がみられた。主な副作用はほてり・のぼせ(0.62%)、動悸(0.29%)、顔面潮紅(0.25%)、下肢浮腫・下腿浮腫・浮腫(0.16%)等の循環器系症状と頭痛・頭重(0.53%)、悪心・嘔吐(0.19%)、めまい(0.16%)、そう痒感(0.16%)、並びに発疹(0.12%)等であった。

(セバミット-R 細粒 2%)

承認時までの症例 213 例中 30 例(14.1%)に副作用がみられた。主な副作用は頭痛・頭重(4.2%)、顔面潮紅(2.3%)、動悸(1.4%)、ほてり・のぼせ(1.4%)、浮腫(0.9%)等の循環器系症状と悪心・嘔吐(0.9%)等の消化器症状であった。

(セバミット細粒 1%)

市販後の一般臨床試験等による調査症例 1,281 例中 166 例(13.0%)に副作用がみられた。主な副作用は、ほてり・のぼせ感(2.7%)、顔面潮紅(2.2%)、頭痛・頭重(1.5%)、動悸(1.3%)、めまい(1.3%)、悪心・嘔吐(0.6%)、胸やけ(0.5%)、立ちくらみ(0.5%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 次のような副作用（頻度不明）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。
 - 5) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-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

次のような副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
肝臓 ^{注)}		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇	黄疸
腎臓 ^{注)}	クレアチニン上昇	BUN上昇	
循環器	悪寒	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)	胸痛 ^{注)} 、頻脈、頻尿、発汗
精神神経系	筋痙攣、異常感覚、振戦	頭痛、めまい、けん怠感	眠気、不眠、脱力感、四肢しびれ感
消化器	鼓腸	悪心・嘔吐、便秘、食欲不振	上腹部痛 ^{注)} 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ
過敏症 ^{注)}	光線過敏症、紫斑、血管浮腫	発疹、そう痒	
口腔 ^{注)}			歯肉肥厚
代謝異常 ^{注)}	高血糖		
血液 ^{注)}	血小板減少、貧血、白血球減少		
呼吸器	呼吸困難 ^{注)} 、咳嗽、鼻出血、鼻閉		
その他	女性化乳房 ^{注)} 、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全		視力異常(霧視等)

注)投与を中止すること。

5. 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)。〕。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦(妊娠20週未満)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〔動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている。〕。
- (2) 妊娠20週以降の妊婦に投与する場合には、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〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕。
投与に際しては、最新の関連ガイドライン等を参照しつつ、急激かつ過度の血圧低下とならないよう、長時間作用型製剤の使用を基本とし、剤形毎の特徴を十分理解した上で投与すること。また、

母体や胎児及び新生児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下や胎児胎盤循環の低下等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと〔妊婦への投与例において、過度の血圧低下等が報告されている。〕。

- (3) 硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する場合には、血圧等を用意深くモニタリングすること〔併用により、過度の血圧低下や神経筋伝達遮断の増強があらわれることがある。〕。
- (4) 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。〕。

7. 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。

8. 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、胃洗浄もしくは催吐、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。

9. 適用上の注意

(セバミット-R カプセル 10/カプセル 20)

- (1) 服用時：本剤をかみ砕いて服用しないこと。
- (2) 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。〕。

(セバミット-R 細粒 2%)

- (1) 服用時：本剤をかみ砕いて服用しないこと。
- (2) 服用時：空腹時に服用すると血中濃度が高くなるおそれがあるので、食後に服用すること。

(セバミット細粒 1%)

服用時：本剤をかみ砕いて服用しないこと。

10. その他の注意 (セバミット細粒 1%のみ)

外国においてニフェジピン(徐放剤を除く)に関し、急性心筋梗塞及び不安定狭心症等の患者を対象にした複数文献報告を用いたメタアナリシスの結果、高用量(1日80mg)投与群で非心臓死を含む全死亡へのリスク比が増加したとの報告や、高齢の高血圧症患者を対象にした観察研究で、本剤投与群の生存率が他の降圧剤投与群と比べて低かったとの報告がある。

(2016年11月改訂)



日本ジェネリック株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目9番1号