

# 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン持効性製剤

日本薬局方 ニフェジピン徐放カプセル

セパミット<sup>®</sup>-Rカプセル10

セパミット<sup>®</sup>-Rカプセル20

SEPAMIT<sup>®</sup>-R Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	Rカプセル10：1カプセル中 日局 ニフェジピン 10.0mg 含有 Rカプセル20：1カプセル中 日局 ニフェジピン 20.0mg 含有
一般名	和名：ニフェジピン（JAN） 洋名：Nifedipine（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：Rカプセル10：1986年6月5日 Rカプセル20：1988年3月29日 薬価基準収載年月日：Rカプセル10：1986年11月28日 Rカプセル20：1988年6月3日 販売開始年月日：Rカプセル10：1986年12月2日 Rカプセル20：1988年9月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： <a href="https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/">https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/</a>

本 IF は 2023 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、  
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには  
十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは  
日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正  
使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性  
及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オ  
ブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承  
認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うこ  
とは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自ら  
がI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得ら  
れる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは  
薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	6
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	7
3. 製品の製剤学的特性	1	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2)包装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3)予備容量	7
(1)承認条件	1	(4)容器の材質	7
(2)流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	7
6. RMPの概要	2	12. その他	7
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	8
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	8
(1)和名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2)洋名	3	3. 用法及び用量	8
(3)名称の由来	3	(1)用法及び用量の解説	8
2. 一般名	3	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(1)和名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	8
(2)洋名（命名法）	3	5. 臨床成績	8
(3)ステム（stem）	3	(1)臨床データパッケージ	8
3. 構造式又は示性式	3	(2)臨床薬理試験	8
4. 分子式及び分子量	3	(3)用量反応探索試験	8
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4)検証的試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1)有効性検証試験	9
III. 有効成分に関する項目	4	2)安全性試験	11
1. 物理化学的性質	4	(5)患者・病態別試験	12
(1)外観・性状	4	(6)治療的使用	12
(2)溶解性	4	1)使用成績調査（一般使用成績調査、特 定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販 売後臨床試験の内容	12
(3)吸湿性	4	2)承認条件として実施予定の内容又は実 施した調査・試験の概要	12
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7)その他	12
(5)酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(6)分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
(7)その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1)作用部位・作用機序	13
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	13
IV. 製剤に関する項目	5	(3)作用発現時間・持続時間	14
1. 剤形	5	VII. 薬物動態に関する項目	15
(1)剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	15
(2)製剤の外観及び性状	5	(1)治療上有効な血中濃度	15
(3)識別コード	5	(2)臨床試験で確認された血中濃度	15
(4)製剤の物性	5	(3)中毒域	16
(5)その他	5	(4)食事・併用薬の影響	16
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(1)解析方法	16
(2)電解質等の濃度	5	(2)吸収速度定数	16
(3)熱量	5	(3)消失速度定数	16
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	6		

(4)クリアランス	16	(1)臨床使用に基づく情報	30
(5)分布容積	16	(2)非臨床試験に基づく情報	30
(6)その他	16		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	31
(1)解析方法	16	1. 薬理試験	31
(2)パラメータ変動要因	16	(1)薬効薬理試験	31
4. 吸収	17	(2)安全性薬理試験	31
5. 分布	17	(3)その他の薬理試験	31
(1)血液－脳関門通過性	17	2. 毒性試験	31
(2)血液－胎盤関門通過性	17	(1)単回投与毒性試験	31
(3)乳汁への移行性	17	(2)反復投与毒性試験	31
(4)髄液への移行性	17	(3)遺伝毒性試験	31
(5)その他の組織への移行性	17	(4)がん原性試験	31
(6)血漿蛋白結合率	17	(5)生殖発生毒性試験	31
6. 代謝	17	(6)局所刺激性試験	31
(1)代謝部位及び代謝経路	17	(7)その他の特殊毒性	32
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	18	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	33
(3)初回通過効果の有無及びその割合	18	1. 規制区分	33
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	18	2. 有効期間	33
7. 排泄	18	3. 包装状態での貯法	33
8. トランスポーターに関する情報	18	4. 取扱い上の注意	33
9. 透析等による除去率	19	5. 患者向け資材	33
10. 特定の背景を有する患者	19	6. 同一成分・同効薬	33
11. その他	19	7. 国際誕生年月日	33
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	20	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	33
1. 警告内容とその理由	20	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	34
2. 禁忌内容とその理由	20	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20	11. 再審査期間	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20	12. 投薬期間制限に関する情報	34
5. 重要な基本的注意とその理由	20	13. 各種コード	34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20	14. 保険給付上の注意	34
(1)合併症・既往歴等のある患者	20	<b>X I. 文献</b>	35
(2)腎機能障害患者	21	1. 引用文献	35
(3)肝機能障害患者	21	2. その他の参考文献	36
(4)生殖能を有する者	21	<b>X II. 参考資料</b>	37
(5)妊婦	21	1. 主な外国での発売状況	37
(6)授乳婦	21	2. 海外における臨床支援情報	37
(7)小児等	21	<b>X III. 備考</b>	38
(8)高齢者	21	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	38
7. 相互作用	21	(1)粉碎	38
(1)併用禁忌とその理由	22	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	38
(2)併用注意とその理由	22	2. その他の関連資料	38
8. 副作用	24		
(1)重大な副作用と初期症状	24		
(2)その他の副作用	24		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29		
10. 過量投与	29		
11. 適用上の注意	29		
12. その他の注意	30		

## 略語表

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC <sub>0→∞</sub>	無限大時間までの AUC (AUC from time zero to infinity)
BUN	血中尿素窒素 (Blood urea nitrogen)
Cmax	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
CTR	心胸郭比 (Cardiothoracic ratio)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
DOCA	酢酸デオキシコルチコステロン (Deoxycorticosterone acetate)
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-Glutamyl transpeptidase)
LD <sub>50</sub>	50%致死量 (Median lethal dose)
Tmax	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid の誘導体に、ある種の冠血管作用のあることがドイツで見いだされ<sup>1)</sup>、特にニフェジピンに良好な冠循環作用が認められて1974年にドイツで初めて製造販売された。わが国では、1975年に製造が許可されている。1986年に第11改正日本薬局方に収載された。

ニフェジピンはカルシウムイオン拮抗作用を有し、虚血性心疾患用薬および抗高血圧症薬として有用であるが、作用持続時間が短い。

ニフェジピンの作用の持続化および患者の服用遵守を考慮して、1日2回投与で狭心症、高血圧に対して効果を示す持効性製剤セパミット®-R カプセルを開発した。

2016年10月にMSD株式会社より製造販売承認を承継し、販売を移管した。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 作用時間の長いニフェジピンの持効性製剤である。胃で溶けるニフェジピンの速溶性顆粒と小腸のpHで溶けるニフェジピンの遅溶性顆粒を一定比率でカプセルに充填しているため、服薬後の急激な血漿中ニフェジピン濃度の立ち上がりを抑え、12時間後でも血漿中濃度が持続する。「VII.薬物動態に関する項目 - 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(2) 高血圧症、狭心症ともに1日2回の投与ですぐれた効果をもたらす。高血圧症では1日を通じての安定した血圧のコントロールが可能であり、狭心症では夜間及び早朝の発作予防が可能となる。「V.治療に関する項目-5.臨床成績」の項参照)

(3) 重大な副作用として、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、無顆粒球症、血小板減少、ショック、意識障害、肝機能障害、黄疸が報告されている。「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

本体に品名、含量を印字し、識別性を向上させている。「IV.製剤に関する項目 - 1. 剤型 (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

- ・セパミット®-R カプセル 10
- ・セパミット®-R カプセル 20

#### (2) 洋名

- ・SEPAMIT®-R Capsules 10
- ・SEPAMIT®-R Capsules 20

#### (3) 名称の由来

ニフェジピンの固体分散体制剤化技術が昭和52年9月(September)中旬(mittler)に確立した記念すべき日を永久に刻んで Sepamit とした。

R … retard (動詞) 遅らせる、(名詞) 遅延

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ニフェジピン (JAN)

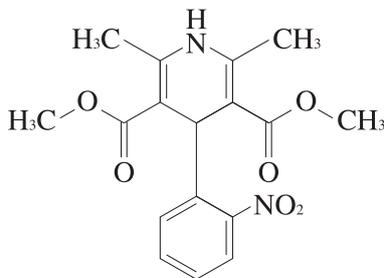
#### (2) 洋名 (命名法)

Nifedipine (JAN、INN、USP、EP)

#### (3) ステム (s t e m)

カルシウム拮抗剤：-dipine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

分子量：346.33

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

KB-1712 (治験番号)

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

##### (2) 溶解性

アセトン又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノール、エタノール (95) 又は酢酸 (100) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

	界面活性剤なし	0.30%ポリソルベート 80 添加
溶解度 <sup>2)</sup> (37°C)	pH1.2 : 10 µg/mL pH4.0 : 10 µg/mL pH6.8 : 10 µg/mL 水 : 10 µg/mL	pH1.2 : 57 µg/mL pH4.0 : 65 µg/mL pH6.8 : 45 µg/mL 水 : 59 µg/mL

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 172~175°C

##### (5) 酸塩基解離定数

測定不能 (水中で測定できるほどの塩基性を示さない)<sup>2)</sup>

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性 <sup>2)</sup>	
水	遮光下、37°C、24 時間まで安定である。
液性 (pH)	遮光下、pH1.2、pH4.0 及び pH6.8、37°C、24 時間まで安定である。
光	400nm 付近より短波長の光に対して不安定であり、26,700lx・hr で約 95%以上分解する。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 有効成分の確認試験法

日局「ニフェジピン」の確認試験による。

(1) 芳香族第一アミンの定性反応 : 液は赤紫色を呈する。

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

##### 有効成分の定量法

日局「ニフェジピン」の定量法による。

紫外可視吸光度測定法

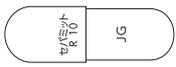
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	セパミット®-R カプセル 10	セパミット®-R カプセル 20
色 ・ 剤 形	硬カプセル（キャップ濃いだいたい色、ボディだいたい色）	硬カプセル（キャップ濃いだいたい色、ボディだいたい色）
外 形		
大 き さ	4号カプセル	2号カプセル
重 量 (mg)	170	325

#### (3) 識別コード

- ・セパミット®-R カプセル 10  
カプセル本体に記載：セパミット R 10 JG
- ・セパミット®-R カプセル 20  
カプセル本体に記載：セパミット R 20 JG

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

- ・セパミット®-R カプセル 10  
1カプセル中 日局 ニフェジピン 10.0mg 含有
- ・セパミット®-R カプセル 20  
1カプセル中 日局 ニフェジピン 20.0mg 含有

添加剤

トウモロコシデンプン、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、その他 4 成分  
カプセル本体：黄色 5 号、ラウリル硫酸ナトリウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温長期保存	室温、遮光	36 ヶ月	PTP 包装	変化なし
加温保存 40℃	遮光	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
加温・加湿保存 40℃、75%RH	遮光	6 ヶ月	PTP +アルミガゼット	変化なし
室内散光保存	室温、室内散光	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし

室温長期保存（36 ヶ月）、加温保存（40℃、6 ヶ月）、室内散光保存（6 ヶ月）およびアルミガゼット包装での加温・加湿保存（40℃、75%RH、6 ヶ月）で、いずれの試験項目においても変化を認めず安定<sup>3)</sup>。

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

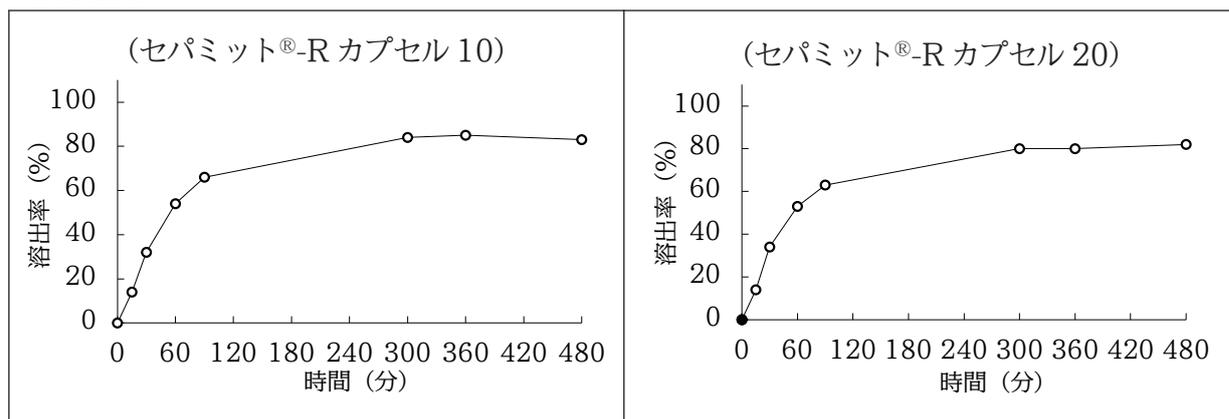
#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 9. 溶出性

試験方法	日局 一般試験法溶出試験法（パドル法）		
試験条件	回転数：50rpm 試験液：ポリソルベート 80 を 0.05%（W/V）添加した日本薬局方 溶出試験第 2 液 試験液量：900mL		
分析法	液体クロマトグラフィー		
溶出規格	薬剤名	規定時間	溶出率
	セパミット®-R カプセル 10	30 分	15～45%
		60 分	40～70%
		6 時間	70%以上
	セパミット®-R カプセル 20	30 分	15～45%
		60 分	35～65%
6 時間		70%以上	

・試験結果



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

- ・セパミット®-R カプセル 10  
100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]  
1000 カプセル [10 カプセル (PTP) ×100]  
1000 カプセル [プラスチック容器、バラ]
- ・セパミット®-R カプセル 20  
100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔  
バラ 包装：褐色のポリエチレン瓶

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症
- 狭心症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 〈本態性高血圧症、腎性高血圧症〉

通常成人には、ニフェジピンとして1回10～20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

##### 〈狭心症〉

通常成人には、ニフェジピンとして1回20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.治療に関する項目-5.臨床成績 (3)」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

健常成人一群6名に対して本剤10～30mgを単回投与した結果、血圧・脈拍及び臨床検査値に異常を認めなかったが、自覚症状として20及び30mg投与で、ほてり感、頭部拍動性鈍痛が発現したが、特に治療を必要とするほどのものではなかった。また、健常成人4名に対して20mgを1日2回7日間投与した結果、血圧・脈拍及び臨床検査値に異常を認めなかったが、自覚症状として軽い頭重感が発現したが、投与継続に支障はなかった<sup>4)</sup>。

注) 本剤の用法・用量は「本態性高血圧症、腎性高血圧症：通常成人には、ニフェジピンとして、1回10～20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

狭心症：通常成人には、ニフェジピンとして1回20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

#### (3) 用量反応探索試験

高血圧症138例を対象に20mg/日から試験を開始し、20～60mg/日、1日2回(朝・夕)投与の範囲で治療効果の得られるまで順次増量し、投与期間を8週間とした138例を対象とした単独療法と、同一の条件でサイアザイド系降圧利尿薬を併用する110例を対象とした併用療法で検討した結果、単独・併用療法ともに20～40mg/日の投与で約70%の有効率(下降以上)

が得られるとともに、副作用の発現率も低く、重篤な副作用もみられなかったため、本態性高血圧あるいは腎性高血圧における用法・用量は1回10～20mgを1日2回投与が妥当であると判断された<sup>5)</sup>。

狭心症107例を対象に20mg/日から試験を開始し、20～60mg/日、1日2回（朝・夕）投与の範囲で治療効果の得られるまで順次増量し投与期間を6週間とした単独療法で検討した結果、40mg/日の投与で約60%の有効率（改善以上）が得られ、副作用の発現率も低く、重篤な副作用もみられなかったため、狭心症における用法・用量は1回20mgを1日2回投与が妥当であると判断された<sup>6～8)</sup>。

注) 本剤の用法・用量は「本態性高血圧症、腎性高血圧症：通常成人には、ニフェジピンとして、1回10～20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

狭心症：通常成人には、ニフェジピンとして1回20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### 1. 本態性高血圧症を対象とした二重盲検比較試験<sup>9)</sup>

目的：本態性高血圧症に対するセパミット®-Rカプセル1日2回投与の有有用性について、単独療法及びサイアザイド系降圧利尿薬との併用療法により、ピンドロールを対照薬として二重盲検群間比較試験で検討する。

試験デザイン	Fixed-flexible 法による二重盲検群間比較法
対象	本態性高血圧症患者（437例） セパミット®-Rカプセル投与群：224例、ピンドロール投与群：213例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>観察期安静時の2点の血圧の平均が収縮期血圧160mmHgかつ拡張期血圧95mmHg以上で、血圧の変動が収縮期血圧20mmHg、拡張期血圧10mmHg以内であるもの</li> <li>東大3内科判定基準※で重症度が軽症及び中等症のもの</li> </ul> ※東京大学3内科高血圧研究会：最新医学. 1967；22：2027
試験方法	観察期：プラセボを4週間投与 治療期：観察期に続く12週間 I期（1～6週）：セパミット®-Rカプセルは20mg/日（1日2回朝・夕食後、1回10mg（昼食後はプラセボを投与）、ピンドロールは15mg/日（1日3回朝・昼・夕食後、1回5mg）投与 II期（7～12週）：6週間後の降圧効果（30/15mmHg以上の降圧または149/89mmHg以下の血圧値）が不十分な場合は、セパミット®-Rカプセル40mg/日（1日2回朝・夕食後、1回20mg（昼食後はプラセボを投与）、ピンドロールは30mg/日（1日3回朝・昼・夕食後、1回10mg）に増量 併用療法群では、サイアザイド系降圧利尿薬の常用量を観察期、治療期を通じて一定の用法・用量で投与
評価項目	降圧効果、自覚症状改善度、概括安全度、有用度

結果	有効率	有効率（降圧効果で「下降」以上）は以下のとおりであった。		
		薬剤	有効率	$\chi^2$ 検定
	単剤療法	セパミット®-R カプセル	71.6% (83 例/116 例)	p<0.01
		ピンドロール	50.9% (54 例/106 例)	
	併用療法	セパミット®-R カプセル	73.1% (79 例/108 例)	p<0.05
		ピンドロール	57.9% (62 例/107 例)	
		なお、単剤療法及び併用療法を合わせた有効率（判定不能例は除く）は、セパミット®-R カプセル投与群 80.6%（162 例/201 例）、ピンドロール投与群 65.2%（116 例/178 例）であった。		
	副作用	副作用発現率は単剤療法でセパミット®-R カプセル投与群 14.7%（17 例/116 例）、ピンドロール投与群 15.1%（16 例/106 例）、併用療法でセパミット®-R カプセル投与群 14.8%（16 例/108 例）、ピンドロール投与群 15.0%（16 例/107 例）であり、単剤療法、併用療法ともに両群間に有意差は認められなかった。 セパミット®-R カプセル投与群の臨床検査値異常を含む副作用の発現率は 17.1%（39 例/224 例）であり、主な副作用は頭痛（3.6%）、悪心・嘔吐（3.1%）、動悸（2.2%）、AST 上昇（2.2%）、ALT 上昇（2.2%）であった。		

## 2. 本態性高血圧症、腎性高血圧症を対象とした一般臨床試験

本態性高血圧症及び腎性高血圧症を対象とした一般臨床試験での本剤の有効率（「下降」以上、判定不能例は除く）は 80.4%（366 例/455 例）であった。臨床検査値異常を含む副作用の発現率は 14.6%（86 例/590 例）であり、主な副作用はのぼせ（2.7%）、AST 上昇（2.4%）、頭痛（2.2%）、ALT 上昇（2.0%）であった<sup>5, 10~12</sup>。

## 3. 狭心症を対象とした二重盲検比較試験<sup>13)</sup>

目的：狭心症に対するセパミット®-R カプセル 1 日 2 回投与（40mg/日）の有用性について、ニフェジピン速効性製剤セパミット®カプセルを対照薬として二重盲検群間比較試験で検討する。

試験デザイン	Fixed 法による二重盲検群間比較法										
対象	狭心症患者 (112 例) セパミット®-R カプセル投与群：56 例、セパミット®カプセル投与群：56 例										
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 狭心痛を有し、発作時または運動負荷時に虚血性 ST-T 変化を示すもの</li> <li>・ 狭心発作が 1 週間に 3 回以上かつ 1 日 5 回未満で発作回数が安定しているもの</li> <li>・ 狭心発作に対しニトログリセリン舌下投与が有効な 35 歳～77 歳のもの</li> </ul>										
試験方法	観察期：2 週間（必要に応じて観察期用カプセル投与） 治療期：観察期に続く 4 週間 セパミット®-R カプセルは 40mg/日（1 日 2 回朝・夕食後、1 回 20mg（昼食後はプラセボを投与））、セパミット®カプセルは 30mg/日（1 日 3 回朝・昼・夕食後、1 回 10mg）投与										
評価項目	狭心症症状改善度、心電図改善度、全般改善度、安全度、有用度										
結果	有効率	有効率（全般改善度で「改善」以上）は以下のとおりであった。 <table border="1" data-bbox="507 831 1430 1025"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>有効率</th> <th><math>\chi^2</math> 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セパミット®-R カプセル</td> <td>70.0% (28 例/40 例)</td> <td rowspan="2">N.S</td> </tr> <tr> <td>セパミット®カプセル</td> <td>71.4% (30 例/42 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、判定不能を除いた有効率は、セパミット®-R カプセル投与群 71.8% (28 例/39 例)、セパミット®カプセル投与群 71.4% (30 例/42 例) であった。</p>		薬剤	有効率	$\chi^2$ 検定	セパミット®-R カプセル	70.0% (28 例/40 例)	N.S	セパミット®カプセル	71.4% (30 例/42 例)
	薬剤	有効率	$\chi^2$ 検定								
セパミット®-R カプセル	70.0% (28 例/40 例)	N.S									
セパミット®カプセル	71.4% (30 例/42 例)										
副作用	副作用発現率はセパミット®-R カプセル投与群 7.1% (4 例/56 例)、セパミット®カプセル投与群 14.3% (8 例/56 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。 セパミット®-R カプセル投与群の臨床検査値異常を含む副作用の発現率は 8.9% (5 例/56 例) であり、主な副作用はのぼせ (5.4%) であった。										

#### 4. 狭心症を対象とした一般臨床試験

狭心症を対象とした一般臨床試験でのセパミット®-R カプセルの有効率（「改善」以上、判定不能例は除く）は 75.5% (142 例/188 例) であった。臨床検査値異常を含む副作用の発現率は 14.7% (31 例/211 例) であり、主な副作用はのぼせ (2.8%)、AST 上昇 (2.4%) であった<sup>6, 7, 14, 15</sup>。

#### 2) 安全性試験

本態性高血圧症 39 例を対象に 20～60mg/日、1 日 2 回投与での長期連用効果と安全性について検討した結果、安定した効果が認められた。副作用は 1 例に浮腫が認められた<sup>16</sup>。

狭心症患者 17 例を対象に 20～60mg/日、1 日 2 回投与での長期投与における有効性と安全性を検討した結果、狭心症を長期にわたりコントロールした。副作用は 1 例に便秘が認められた<sup>17</sup>。

注) 本剤の用法・用量は「本態性高血圧症、腎性高血圧症：通常成人には、ニフェジピンとして、1 回 10～20mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

狭心症：通常成人には、ニフェジピンとして1回20mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

**(5) 患者・病態別試験**

該当資料なし

**(6) 治療的使用**

**1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

3年間にわたり658施設6,979例の調査を実施した。本態性高血圧症に対しては降圧効果が77.3%（2,835/3,669例：「下降」以上）、全般改善度が70.9%（4,275/6,029例：「改善」以上）であり、腎性高血圧に対しては降圧効果が72.7%（96/132例：「下降」以上）、全般改善度が60.7%（181/298例：「改善」以上）であった。また、狭心症に対しては発作回数の減少率73.5%、硝酸剤使用量の減少率70.0%、全般改善度が65.9%（362/549例：「改善」以上）の成績が得られた。これらを承認時までの臨床試験と比較すると、いずれも同等の成績であった。

副作用発現率は1.72%（120/6,979例）であり、承認時までの発現率9.90%（107/1,081例）より低下した。主な副作用は顔面潮紅19件（0.27%）、ほてり・のぼせ19件（0.27%）および頭痛・頭重（感）17件（0.24%）であった。

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

該当しない

**(7) その他**

該当資料なし

# 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

ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ニカルジピン塩酸塩、ニルバジピン、ニトレンジピン、マニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、エホニジピン塩酸塩エタノール付加物、フェロジピン、アラニジピン、シルニジピン、アゼルニジピン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## 2. 薬理作用

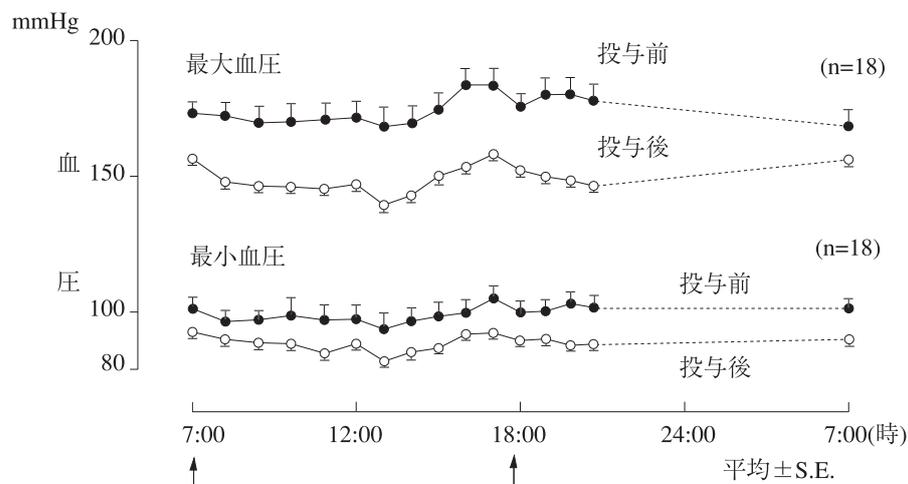
### (1) 作用部位・作用機序

ニフェジピンは血管平滑筋に直接作用し、細胞内への  $Ca^{2+}$  の流入を抑制することにより血管拡張作用を発現する。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 血圧降下作用

- (1) ニフェジピンを自然発症高血圧ラット、腎性高血圧ラット及び DOCA-食塩負荷高血圧ラットに経口投与したところ、いずれの高血圧ラットにおいても速やかな、かつ用量依存的な降圧作用を示したが、正常血圧ラットの血圧にはほとんど影響を及ぼさなかった。心拍数は、降圧に伴い軽度の増加が認められた<sup>18,19)</sup>。
- (2) ニフェジピン 10mg/kg/日を自然発症高血圧ラットに単回経口投与したとき、投与後 15 分以内に血圧の下降がみられ、28 日間連続経口投与しても耐性は認められなかった<sup>20)</sup>。
- (3) 本態性高血圧症患者に対して本剤 10mg を単回投与したところ、有意な降圧と全末梢血管抵抗の有意な低下を認めた<sup>21)</sup>。
- (4) 本態性高血圧症患者に本剤を 1 日 2 回投与（1 回 10~20mg）した血圧日内変動試験の結果、図に示すように降圧作用の持続性が認められ、その結果は翌朝投与時まで持続した<sup>22)</sup>。



- (5) ニフェジピンは、麻酔イヌへの十二指腸内投与で腎血流量を有意に増加させた<sup>23)</sup>。
- (6) 腎性高血圧症患者に本剤を 1 日 2 回投与（1 回 10~20mg）したところ、有意な降圧と安定した血圧のコントロールが得られた。また、血清クレアチニンを指標とした腎機能に変化を認めなかった<sup>24)</sup>。

## 2) 冠血流量増加作用

- (1) ニフェジピンは、麻酔イヌへの静脈内投与又は十二指腸内投与により、冠血流量及び冠静脈洞酸素分圧を増加させた<sup>23, 25)</sup>。
- (2) ニフェジピンは、麻酔イヌへの静脈内投与により、用量依存的に血圧及び左室内圧を下降させ、心仕事量を減少させた<sup>26)</sup>。
- (3) 労作性狭心症患者に本剤 30mg を単回投与したところ、運動時間は有意に持続した。運動時間増分の推移は、血漿中ニフェジピン濃度とよく対応していた<sup>27)</sup>。

## (3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 - 1. 血中濃度の推移」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

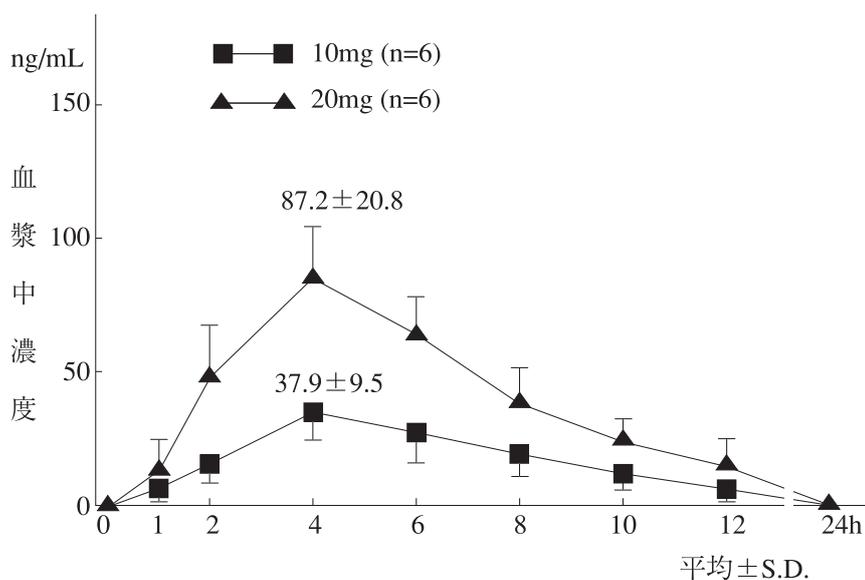
#### (1) 治療上有効な血中濃度

収縮期血圧を 10mmHg 低下させるニフェジピンの血中濃度は 17.7ng/mL であった<sup>28)</sup>。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

健康成人に本剤を経口投与した時の血漿中ニフェジピン濃度は、図のとおりであり、緩徐な立ち上がりと持続性が認められた。なお 1 回 10~20mg を 1 日 2 回経口投与することにより、有効血漿中濃度はほぼ 24 時間持続する<sup>4)</sup>。

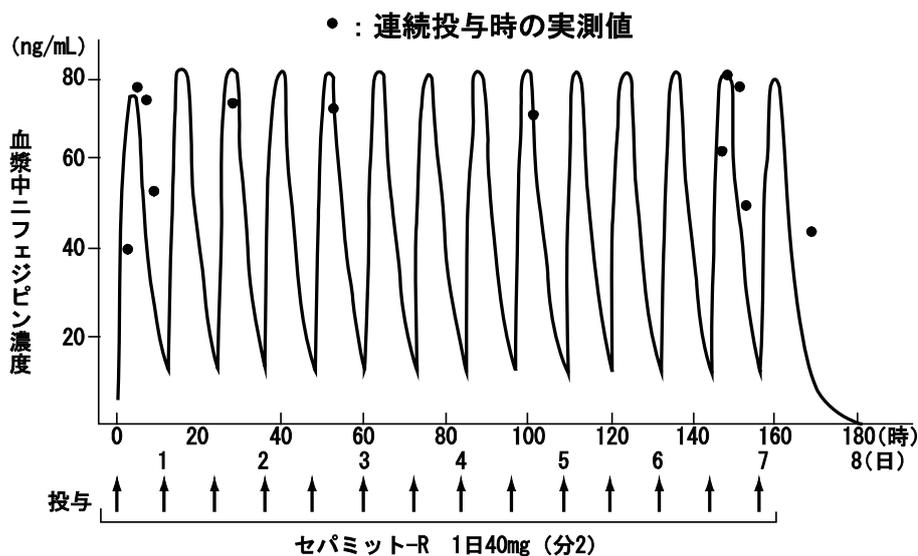


#### 薬物速度論的パラメータ

セパミット®-R	Cmax (ng/mL)	Tmax	AUC (ng·h/mL)
10mg	37.9	4	236.3
20mg	87.2	4	534.1

##### 2) 連続投与

連続投与時の血漿中ニフェジピン濃度は投与 2 日ですでに定常状態に達し、また、連続投与によっても蓄積性のないことが示唆された<sup>4)</sup>。



### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 食事の影響

食後投与では絶食時投与に比べて  $T_{max}$  の延長、 $C_{max}$  の低下が認められたが、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  はほぼ同じであった<sup>29)</sup>。

#### 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

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) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

#### 4. 吸収

経口投与されたニフェジピンは主として小腸より吸収される<sup>30)</sup>。

#### 5. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項参照

##### (3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（6）授乳婦」の項参照

出産 10 日後の授乳婦にニフェジピンを投与した試験において母乳中にニフェジピン及びその代謝物が検出され、その濃度は母体静脈血とほぼ同一であった<sup>31)</sup>。

##### (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

##### (6) 血漿蛋白結合率

血漿中では 96%がタンパク結合する<sup>32)</sup>。

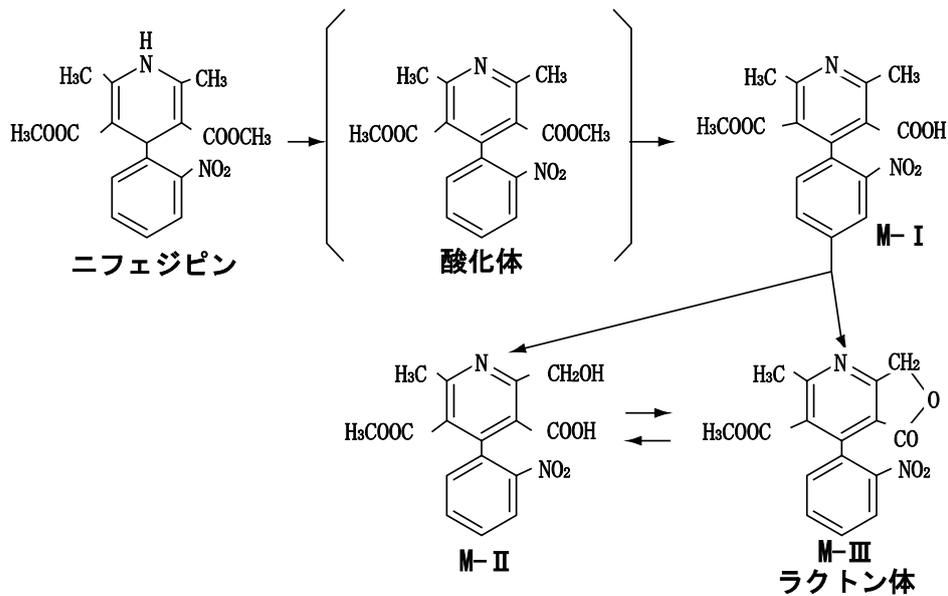
#### 6. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で速やかに代謝される。

推定代謝経路は、図に示す通りである。すなわち、ジヒドロピリジン環がピリジン環に酸化されるが、酸化されると同時にメチルエステルの 1 つが加水分解によってカルボン酸に変換され、M-I となり、続いてカルボン酸に近いメチル基がヒドロキシメチル基に酸化され M-II になると考えられる<sup>30, 33, 34)</sup>。

## ニフェジピン代謝物



M-II、M-IIIは水溶液中では pH に依存して平衡関係にあり、生理的条件下ではほとんど M-II として存在するが、測定時には M-IIIとして検出される。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

3A4 (nifedipine oxidase) によって特異的に酸化される<sup>35)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

Raemsch らの報告<sup>30)</sup>によると、初回通過効果の程度は 100%吸収されたとして 30~40%である。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

M-I、M-II及びM-IIIについては、ほとんど薬理活性が認められていない<sup>33)</sup>。

## 7. 排泄

### 排泄部位及び経路

主として腎臓

本剤は主として尿中へまた一部は糞中へ排泄される。

### 排泄率

尿中への排泄率は 24 時間で 60~70%であり、大部分が酸化・加水分解された代謝物であった<sup>4)</sup>。

セパミット®-R	排泄率(%)		総排泄率(%)
	M-I	M-II + M-III	
10mg	47.9	9.3	57.2
20mg	58.2	10.1	68.3
30mg	64.4	7.8	72.2

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

### 腹膜透析

小児での1例であるが、腹膜透析液中への移行はほとんど認められなかった<sup>36)</sup>。

### 血液透析

血液透析患者での血中濃度測定は動脈側、静脈側ともほぼ同一の値を示しており、透析により除去されなかった<sup>24)</sup>。

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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<sup>37)</sup>。

8.2 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。

8.3 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。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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。

##### 9.1.2 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。

##### 9.1.3 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。

##### 9.1.4 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<sup>38)</sup>。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 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。

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 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<sup>39)</sup>。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性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にのみ投与すること。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。

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。

9.5.2 硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する場合には、血圧等を注意深くモニタリングすること。[10.2 参照]

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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。

## 7. 相互作用

### 10. 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。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 プラゾシン塩酸塩等	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。	薬理的な相加・相乗作用によるものと考えられている。
$\beta$ 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 $\beta$ 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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
キノプリスチン・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。	キノプリスチン・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。
硫酸マグネシウム水和物（注射剤） [9.5.3 参照]	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。	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
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。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の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するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

11.1.1 紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明）

11.1.2 無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.3 ショック（頻度不明）

11.1.4 意識障害（頻度不明）

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。

11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -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。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝 臓	AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇		黄疸
腎 臓	BUN 上昇		クレアチニン上昇
循 環 器	のぼせ、動悸、浮腫（下肢、顔面等）、熱感、頻尿	顔面潮紅、潮紅、胸部痛、頻脈、発汗	血圧低下、起立性低血圧、悪寒
精 神 神 経 系	頭痛、めまい、倦怠感、四肢しびれ感	眠気	不眠、脱力感、筋痙攣、異常感覚、振戦
消 化 器	悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、上腹部痛	下痢、口渇	腹部不快感、胸やけ、鼓腸
過 敏 症	そう痒、発疹		光線過敏症 <sup>40)</sup> 、紫斑、血管浮腫
口 腔			歯肉肥厚
代 謝 異 常			高血糖

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液	白血球減少		血小板減少、貧血
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、鼻閉
その他			視力異常（霧視等）、女性化乳房、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの臨床試験	使用成績調査 (1986年6月～1989年4月)
調査症例数	1,081	6,979
副作用等の発現症例数	161	120
副作用等の発現件数	241	150
副作用等の発現症例率	14.89%	1.72%
種類	発現件数（発現率%）	
	承認時までの臨床試験	使用成績調査
<b>皮膚付属器官障害</b>	11例（1.02）	14例（0.20）
紅斑	—	1（0.01）
湿疹	—	1（0.01）
蕁麻疹	—	1（0.01）
そう痒感	8（0.74）	5（0.07）
脱毛（症）	1（0.09）	—
発疹	5（0.46）	5（0.07）
皮疹	—	1（0.01）
薬疹	—	1（0.01）
<b>筋骨格系障害</b>	1例（0.09）	—
咬筋攣縮	1（0.09）	—

種類	発現件数（発現率%）	
	承認時までの臨床試験	使用成績調査
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	18 例（1.67）	13 例（0.13）
肩こり	1（0.09）	—
筋のこわばり	—	1（0.01）
手指振戦	—	1（0.01）
ふるえ	—	2（0.03）
手指しびれ	—	1（0.01）
四肢しびれ（感）	2（0.19）	—
めまい	8（0.74）	5（0.07）
ふらつき（感）	—	3（0.04）
立ちくらみ	9（0.83）	—
<b>自律神経系障害</b>	1 例（0.09）	—
発汗	1（0.09）	—
<b>視覚障害</b>	1 例（0.09）	1 例（0.01）
流涙異常	—	1（0.01）
目のしょぼつき	1（0.09）	—
<b>聴覚前庭障害</b>	4 例（0.37）	—
耳鳴	4（0.37）	—
<b>その他の特殊感覚障害</b>	—	1 例（0.01）
味覚異常	—	1（0.01）
<b>精神障害</b>	1 例（0.09）	2 例（0.03）
眠気	1（0.09）	2（0.03）

種類	発現件数（発現率%）	
	承認時までの臨床試験	使用成績調査
<b>胃腸系障害</b>	22 例 (2.04)	16 例 (0.23)
悪心・嘔吐	11 (1.02)	4 (0.06)
下痢	1 (0.09)	—
口渇	1 (0.09)	—
胃もたれ感	—	1 (0.01)
胸やけ	—	2 (0.03)
食欲不振	5 (0.46)	1 (0.01)
胃不快感	—	1 (0.01)
便秘	4 (0.37)	5 (0.07)
上腹部痛	3 (0.28)	—
心窩部痛	—	1 (0.01)
腹部膨満感	1 (0.09)	1 (0.01)
血便	—	1 (0.01)
舌苔	—	1 (0.01)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	27 例 (2.50)	6 例 (0.08)
肝障害	—	5 (0.07)
AST 上昇	24 (2.22)	1 (0.01)
ALT 上昇	19 (1.76)	1 (0.01)
<b>代謝・栄養障害</b>	15 例 (1.39)	—
Al-P 上昇	5 (0.46)	—
カリウム上昇	1 (0.09)	—
カリウム減少	1 (0.09)	—
総コレステロール上昇	5 (0.46)	—
尿酸上昇	3 (0.28)	—

種類	発現件数（発現率%）	
	承認時までの臨床試験	使用成績調査
<b>心・血管障害</b>	11 例（1.02）	8 例（0.11）
低血圧	—	1（0.01）
血圧降下	—	3（0.04）
浮腫	10（0.93）	1（0.01）
下肢浮腫	—	2（0.03）
心臓圧迫感	—	1（0.01）
CTR 増大	1（0.09）	—
<b>心拍数・心リズム障害</b>	13 例（1.20）	13 例（0.19）
心室性期外収縮	1（0.09）	—
動悸	12（1.11）	11（0.16）
頻脈	1（0.09）	2（0.03）
<b>血管（心臓外）障害</b>	1 例（0.09）	5 例（0.07）
潮紅	1（0.09）	4（0.06）
レイノー様症状	—	1（0.01）
<b>呼吸器系障害</b>	—	3 例（0.04）
咳嗽	—	2（0.03）
鼻閉	—	1（0.01）
<b>赤血球障害</b>	1 例（0.09）	—
ヘモグロビン減少	1（0.09）	—
<b>白血球・網内系障害</b>	6 例（5.55）	—
白血球減少	2（0.19）	—
白血球増多	3（0.28）	—
好酸球増多	1（0.09）	—
<b>泌尿器系障害</b>	17 例（1.57）	3 例（0.04）
BUN 上昇	15（1.39）	—
頻尿	2（0.19）	3（0.04）

種類	発現件数（発現率%）	
	承認時までの臨床試験	使用成績調査
一般的全身障害	52 例（4.81）	53 例（0.76）
眼瞼腫脹	—	1（0.01）
胸部痛	1（0.09）	—
胸苦しさ	—	1（0.01）
頭痛・頭重（感）	26（2.41）	17（0.24）
倦怠感	3（0.28）	1（0.01）
気分不良	—	1（0.01）
ほてり・のぼせ	31（2.87）	19（0.27）
顔面潮紅	1（0.09）	19（0.27）
熱感	3（0.28）	1（0.01）
脱力（感）	—	1（0.01）

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 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。

#### 13.2 処置

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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤をかみ砕かず服用するよう指導すること。

14.1.2 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ある。

## 12. その他の注意

設定されていない

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

# IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

マウス、ラットにニフェジピンを経口投与し、急性毒性を検討した。その結果、LD<sub>50</sub> 値は表に示す通りであり、中毒症状としてはマウス、ラットともに LD<sub>50</sub> 値付近の投与量で自発運動抑制、歩行失調、間代性痙攣が認められた<sup>41)</sup>。

		LD <sub>50</sub> (mg/kg)
動物	性	経口
マウス	♂	1,910
	♀	1,720
ラット	♂	2,250
	♀	2,250

### (2) 反復投与毒性試験

ラットにニフェジピンを4週間連続経口投与した試験において、ニフェジピンの最大無作用量は体重増加の抑制がなく、その他特別な変化もみられない200mg/kg/日未満と推定される。これはヒトにおける臨床常用量の約300倍に相当する。

ラットにニフェジピンを6ヵ月連続経口投与した試験において、ニフェジピンの最大無作用量は、各組織の相対重量の増加がなく、肝の組織学的変化もみられない50mg/kg/日未満と推定される。これはヒトにおける臨床常用量の約80倍に相当する。

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

ラットの器官形成期投与試験において、母体の約半数が死亡するニフェジピン100mg/kgで催奇形作用が認められた<sup>42)</sup>。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤	セパミット®-R カプセル 10 セパミット®-R カプセル 20	劇薬、処方箋医薬品※
有効成分	ニフェジピン	劇薬

※注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 14. 適用上の注意」の項参照

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：アダラート CR 錠 10mg/20mg/40mg、セパミット®細粒 1%/-R 細粒 2%、ニフェジピンカプセル、ニフェジピン L 錠

同効薬：ニトレンジピン、ベニジピン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、エホニジピン塩酸塩エタノール付加物

### 7. 国際誕生年月日

該当しない

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
セパミット®-R カプセル 10	1986年6月5日	(61AM) 3456	1986年11月28日	1986年12月2日
製造販売承認継承	〃	16100AMZ03456000	〃	2016年10月21日
セパミット®-R カプセル 20	1988年3月29日	(63AM) 536	1988年6月3日	1988年9月1日
製造販売承認継承	〃	16300AMZ00536000	〃	2016年10月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1991年3月6日

11. 再審査期間

販売名	再審査期間
セパミット®-R カプセル 10	1986年6月5日～1989年4月15日（終了）
セパミット®-R カプセル 20	1988年3月29日～1989年4月15日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
セパミット®-R カプセル 10	2171014N1029	2171014N1029	103241305	612170547
セパミット®-R カプセル 20	2171014N2025	2171014N2025	103244405	612170610

14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文献

---

## 1. 引用文献

- 1) Fleckenstein, A. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1972 ; 22 : 22-33
- 2) ジェネリック医薬品品質情報検討会 ; 医療用医薬品最新品質情報集 (ブルーブック)  
<http://www.nihs.go.jp/drug/ecqaged/bluebook/list.html> (2022/12/1 アクセス)
- 3) 社内資料 : セパミット®-R カプセル安定性試験
- 4) 小川暢也 他 : *医学と薬学* 1984 ; 12 : 643-649
- 5) 国府達郎 他 : *診療と新薬* 1984 ; 21 : 2287-2304
- 6) 戸嶋裕徳 他 : *臨床と研究* 1985 ; 62 : 568-574
- 7) 水野康 他 : *新薬と臨床* 1985 ; 34 : 73-81
- 8) 神原啓文 他 : *薬理と治療* 1985 ; 13 : 2231-2253
- 9) 国府達郎 他 : *医学のあゆみ* 1985 ; 132 : 894-922
- 10) 梶原長雄 他 : *臨床と研究* 1985 ; 62 : 1592-1598
- 11) 西崎良知 他 : *新薬と臨床* 1985 ; 34 : 219-226
- 12) 堺幹太 他 : *医学と薬学* 1985 ; 13 : 163-169
- 13) 神原啓文 他 : *薬理と治療* 1985 ; 13 : 2231-2253
- 14) 小田島秀夫 他 : *医学と薬学* 1984 ; 12 : 1833-1845
- 15) 梶原長雄 : *薬理と治療* 1985 ; 13 : 857-876
- 16) 増山善明 他 : *診療と新薬* 1985 ; 22 : 813-828
- 17) 木之下正彦 他 : *新薬と臨床* 1985 ; 34 : 432-444
- 18) Morita, T. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1982 ; 32 : 1047-1052
- 19) Ishii, H. et al. : *Eur. J. Pharmacol.* 1980 ; 64 : 21-29
- 20) Kubo, T. et al. : *J. Pharmacobio-Dyn.* 1981 ; 4 : 294-300
- 21) 小川明男 他 : *医学と薬学* 1984 ; 11 : 187-192
- 22) 増山善明 他 : *基礎と臨床* 1984 ; 18 : 4551-4560
- 23) 森田富範 他 : *基礎と臨床* 1979 ; 13 : 2879-2882
- 24) 原田篤実 他 : *基礎と臨床* 1985 ; 19 : 1105-1110
- 25) 森田富範 他 : *基礎と臨床* 1978 ; 12 : 3041-3046
- 26) Morita, T. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1982 ; 32 : 1053-1056
- 27) 外畑巖 他 : *臨床薬理* 1985 ; 16 : 735-748
- 28) 久保田理恵 他 : *病院薬学* 1999 ; 25 : 264-273
- 29) 社内資料 : 食後投与の影響
- 30) Raemsch, K.D. et al. : *Hypertension.* 1983 ; 5 : II-18-II-24
- 31) Penny, W.J. et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989 ; 36 : 427-428
- 32) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021 ; C3916-C3922
- 33) Kondo, S. et al. : *Chem. Pharm. Bull.* 1980 ; 28 : 1-7
- 34) Mendenwald, H. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1972 ; 22 : 53-56
- 35) Muller-Enoch, D. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1999 ; 49 : 470-475
- 36) 川村尚久 他 : *新薬と臨床* 1988 ; 37 : 855-859
- 37) Bursztyn, M. et al. : *Arch. Intern. Med.* 1986 ; 146 : 397
- 38) Elkayam, U. et al. : *Circulation.* 1990 ; 82 : 1954-1961

- 39) Kleinbloesem, C.H. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1986 ; 40 : 21-28  
40) Zenarola, P. et al. : Dermatologica. 1991 ; 182 : 196-198  
41) 社内資料 : 急性毒性試験  
42) 福西克弘 他 : 診療と新薬 1980 ; 17 : 2245-2256

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## X III. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

*Memo*

*Memo*

*Memo*

