

**2011年2月改訂(第14版)
*2010年10月改訂

貯法: 室温、遮光した
気密容器に保存
使用期限: 外箱に表示
注意: 取扱い上の注意
の項参照

劇薬
処方せん医薬品[※]

高血圧・狭心症治療剤(Ca拮抗剤)

アダラート[®]カプセル5mg
アダラート[®]カプセル10mg
(ニフェジピンカプセル)

参考資料 1-4

承認番号	5mg	Z1700AMX00022
	10mg	Z1700AMX00021
薬価 収載	5mg	2005年12月
	10mg	2005年12月
販売 開始	5mg	1984年7月
	10mg	1976年10月
効能 追加	5mg	1985年5月
	10mg	1985年5月



Adalat[®] Capsule 5mg / Adalat[®] Capsule 10mg

D6

■ 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。〕
- (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。〕

■ 組成・性状

販売名	アダラートカプセル5mg	アダラートカプセル10mg
成分・含量	1カプセル中、日局ニフェジピン5mg含有	1カプセル中、日局ニフェジピン10mg含有
添加物	濃グリセリン、サッカリンナトリウム水和物、ハッカ油、マクロゴール400、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、黄色5号	
色・剤形	カプセル：だいたい色の軟カプセル剤 内容物：黄色～帯赤黄色の粘性の液体	
外形		
長径(mm)	9.6	17.1
短径(mm)	6.55	6.80
重さ(mg)	290.82	605.34

**

■ 効能・効果

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症
- 狭心症

■ 用法・用量

ニフェジピンとして、通常成人1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。

■ 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〔更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。〕
- (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。なお、速効性を期待した本剤の舌下投与(カプセルをかみ砕いた後、口中に含むか又はのみこませること)は、過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるので、用いないこと。
- (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P-450 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、 メチルドパ水 和物、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。	薬理学的な相加・相乗作用によるものと考えられている。

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 アテノロール、 アセブトロール塩酸塩、 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P-450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P-450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
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P-450)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P-450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。

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。	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P-450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。

4. 副作用

承認時及び承認時以降の調査並びに高血圧症効能追加時の調査での調査症例8,675例中493例(5.68%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は顔面潮紅107件(1.23%)、頭痛81件(0.93%)、めまい53件(0.61%)等であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用(0.1%未満)

次のような副作用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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満
肝 臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, Al-P上昇	黄疸
腎 臓	BUN上昇	クレアチニン上昇
循 環 器	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)	胸部痛,頻脈,頻尿,発汗,悪寒
精神神経系	頭痛,めまい,倦怠感	眠気,不眠,脱力感,筋痙攣,四肢しびれ感,異常感覚,振戦

	0.1~5%未満	0.1%未満
消 化 器	悪心・嘔吐,便秘	上腹部痛,下痢,腹部不快感,口渇,胸やけ,食欲不振,鼓腸
過 敏 症	発疹,痒痒	光線過敏症,紫斑,血管浮腫
口 腔		歯肉肥厚
代 謝 異 常		高血糖
血 液		血小板減少,貧血,白血球減少
呼 吸 器		呼吸困難,咳嗽,鼻出血,鼻閉
そ の 他		女性化乳房,視力異常(霧視等),眼痛,筋肉痛,関節痛,関節腫脹,勃起不全

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。[動物実験で催奇形作用が報告されている。]
- (2)授乳中の婦人に投与すること避け、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、胃洗浄若しくは催吐、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

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、更には穿孔を起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。]

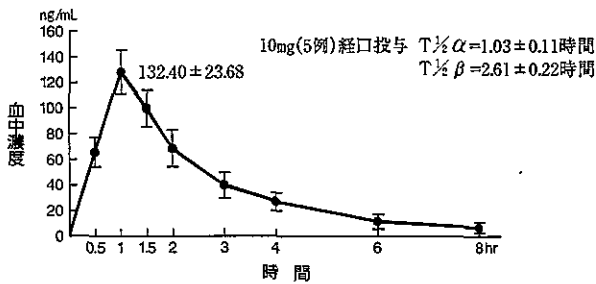
10. その他の注意

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。

■薬物動態

血中濃度

高血圧症患者に経口投与した場合、血中濃度は図のとおりである¹⁾。



排泄・代謝

患者が¹⁴C-ニフェジピンを1回10mgかみ砕いてあるいは経口服用した場合、投与量の70~80%が尿中に排泄され、そのうち90%以上は24時間以内に排泄される。腎臓を介さない残りの部分は腸肝循環を経て糞便中に排泄される。また同様に経口投与した場合、ほぼ完全に代謝され、代謝産物は薬理学的にはほとんど不活性である²⁾。(参考：外国人)

〈参考〉分布³⁾

ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄され、この時点で肝臓にはわずか0.4%以下が残存しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。授乳ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回3mg/kg静脈内投与した実験では血中濃度の1/2~1/4の濃度で乳汁中に移行し、血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

■臨床成績

二重盲検比較試験を含めて、総計679例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである⁵⁾。

- 高血圧症：本態性高血圧症では431例中341例79.1%、腎性高血圧症では74例中69例93.2%の有効率を示している。また比較試験により有用性が認められている。
- 狭心症：労作性狭心症を主とする各種病型の狭心症で、二重盲検比較試験により有用性が認められている。また多施設で行われた比較試験で異型狭心症149例中、発作の完全消失又は半分以下に減少した有効例は140例で94%の有効率を示している。

■薬効薬理

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質であるCaの血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす。

- 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。
- 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血行路の発達を促進し、また冠血管攣縮を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する。
- ATP、CP等高エネルギーリン酸化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める。
- 血管平滑筋の細胞内Ca過負荷による動脈壁へのCa沈着やアテローム性動脈硬化等の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する。

1. 血圧に及ぼす作用

- 高血圧症患者6例に10mgを経口投与した場合、血圧は速やかに下降し、投与180分後においても収縮期及び拡張期血圧はそれぞれ平均21.2%、20.0%有意に下降する⁷⁾。
- 治療抵抗性の高血圧症患者12例に10mgを経口投与した場合、投与30分後に収縮期及び拡張期血圧はそれぞれ21.4%、19.4%有意に下降し、全末梢血管抵抗は26.2%有意に減少する。高血圧緊急症患者6例の場合、投与後30~60分以内に最大降圧効果が得られ、180分以上持続する⁸⁾。
- 高血圧症患者14例に1回10mgを1日3~4回経口投与した場合、1日8回の血圧測定値の標準偏差と血圧日内較差からみた血圧日内変動の大きさには有意の変化を及ぼさない。また1日の血圧日内変動のパターンにも大きな変動を及ぼさない⁹⁾。

2. 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5μg/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない¹⁰⁾。

3. 冠循環に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1~5μg/kgで、3μg/kgの場合、総冠血流量はほぼ100%増加する。また300μg/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する¹¹⁾。
- 正常成犬に1日60mgを4~5ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の結紮1週間後における摘出心の冠動脈造影から冠動脈吻合の数、口径の大きさともに有意に発達する¹²⁾。

4. 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に1, 3, 10μg/kgを静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ10, 20, 31%低下し、同時に心筋酸素消費量は8, 20, 30%減少する¹³⁾。
- 家兎に2mg/kgを1日2回、4~5日間あらかじめ皮下投与した後の摘出心では、左冠動脈結紮による90分間の虚血時及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化的リン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内のCa含量の増加が抑制される。また同時に心筋細胞内の高エネルギーリン酸化合物(ATP、CP)が保持される¹⁴⁾。

5. 血管・臓器に及ぼす作用

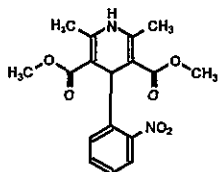
- 高血圧自然発症ラット(生後4週齢)に1日50~150mg/kgを5ヵ月間経口投与した実験では大動脈及び腸間膜動脈壁のCaの異常蓄積(Mönckeberg型動脈硬化症)は有意に抑制される¹⁵⁾。
- Dahl食塩感受性高血圧ラットに8%NaClを負荷し、ニフェジピン300ppmを6週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心、腎、腸間膜の動脈における内膜の肥厚や類線維壊死の発生を抑制するとともに修復する¹⁶⁾。

6. その他の作用

- 血小板
麻酔犬に1分間当たり4μg/kgを静脈内に持続投与した実験では、両側大腿動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での¹¹¹In標識自家血小板の沈着及び血小板沈着総数は有意に低下する¹⁷⁾。
- 房室伝導
麻酔開胸犬に総冠血流量を100%増加する用量の3μg/kgから10μg/kgを静脈内投与した実験では、in situ心臓の房室伝導は抑制されずむしろ軽度促進する。30μg/kgまで増量すると房室伝導時間と房室伝導系の機能不応期はともに延長するが、それぞれ約20, 30ミリ秒の延長にとどまり、何ら障害を及ぼさない¹⁸⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ニフェジピン(Nifedipine) JAN (Nifedipine INN)

化学名：Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C₁₇H₁₈N₂O₆

分子量：346.33

融点：172～175℃

性状：本品は黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品は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。本品は光によって変化する。

■ 取扱い上の注意

1. 軟カプセル剤であるので、高温・多湿の場所に保管しないこと。
2. PTPシートが破損された場合、保管中にカプセルの軟化・変形・変色等を生じることがあるので、アルミ袋の開封後はPTPが破損せぬよう取扱いに注意すること。

■ 包装

軟カプセル剤

- * 5mg PTP包装 100カプセル(10カプセル×10)
500カプセル(10カプセル×50)
- * 10mg PTP包装 100カプセル(10カプセル×10)
500カプセル(10カプセル×50)

■ 主要文献

- 1) 菊池健次郎他：臨床薬理, 13(4), 623(1982)
- 2) Horster, F. A. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22(2), 330(1972)
- 3) Duhm, B. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22(1), 42(1972)
- 4) Duhm, B. et al. : バイエル薬品社内資料[ラットにおける乳汁排泄](1971)
- 5) 村上元孝他：医学のあゆみ, 122(7, 8), 742(1982)
- 6) Kimura, E. et al. : *Circulation*, 63(4), 844(1981)
- 7) Murakami, M. et al. : *Jpn. Heart J.*, 13(2), 128(1972)
- 8) Kuwajima, I. et al. : *Jpn. Heart J.*, 19(4), 455(1978)
- 9) 金子好宏他：薬理と治療, 10(3), 1453(1982)
- 10) Hayase, S. et al. : *Jpn. Circulation J.*, 35(8), 903(1971)
- 11) 橋本虎六他：心臓, 3(11), 1294(1971)
- 12) Kanazawa, T. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 24(9), 1267(1974)
- 13) Vater, W. : In Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium, p.77(1975)
- 14) Nayler, W. G. et al. : *Am. J. Cardiol.*, 46, 242(1980)
- 15) Fleckenstein, A. et al. : In Proceedings, 5th International Adalat® Symposium, p.36(1983)
- 16) Kazda, S. et al. : In Proceedings, 5th International Adalat® Symposium, p.133(1983)
- 17) Pumphrey, C. W. et al. : *Am. J. Cardiol.*, 51(3), 591(1983)
- 18) Taira, N. et al. : In Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium, p.40(1975)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

※*2010年10月改訂(第11版)
*2010年8月改訂

貯法: 室温、遮光した
気密容器に保存
使用期限: 外箱に表示

劇薬
処方せん医薬品[※]

持続性Ca拮抗剤/高血圧・狭心症治療剤

アダラート[®]L錠10mg
アダラート[®]L錠20mg

(ニフェジピン徐放錠)



Adalat[®]-L10 / Adalat[®]-L20

日本標準商品分類番号 872171	
承認番号	10mg 16000AMY00066 20mg 16000AMY00067
薬価収載	10mg 1985年7月 20mg 1985年7月
販売開始	10mg 1985年8月 20mg 1985年8月
再審査結果	10mg 1991年3月 20mg 1991年3月

D4

■ 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。〕

■ 組成・性状

販売名	アダラートL錠10mg	アダラートL錠20mg
成分・含量	1錠中、日局ニフェジピン10mg含有	1錠中、日局ニフェジピン20mg含有
添加物	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ポリソルベート80、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン、三酸化鉄	
色・剤形	淡赤色のフィルムコーティング錠	
外形(識別コード)		
直径(mm)	5.5	6.0
厚さ(mm)	2.85	2.50
重さ(mg)	82.5	82.5

■ 効能・効果

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症
- 狭心症

■ 用法・用量

- 本態性高血圧症、腎性高血圧症：
ニフェジピンとして、通常成人1回10~20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。
- 狭心症：
ニフェジピンとして、通常成人1回20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。

■ 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〔更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。〕
- (7)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P-4503A4(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、メチルドパ水和物、ブラスン塩酸塩等	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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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P-450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P-450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P-450)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P-450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
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。
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P-450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。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査での調査症例15,802例中809例(5.12%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は顔面潮紅190件(1.20%)、めまい110件(0.70%)、頭痛105件(0.66%)等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用(0.1%未満)

次のような副作用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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じた適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

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

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。[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

(2)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遅延することがある。

処置：本剤の急性中毒に対しては、通常、胃洗浄若しくは催吐、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。

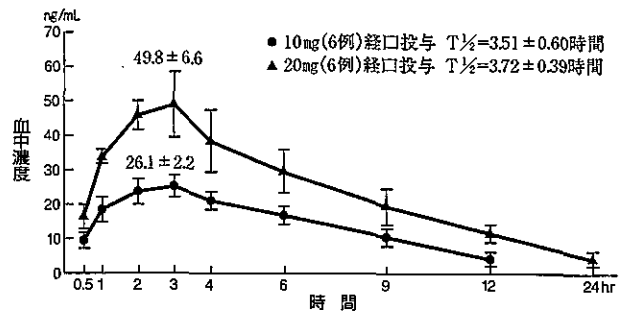
9. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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。]

■薬物動態

血中濃度

健康成人に経口投与した場合、血中濃度は図のとおりである。なお、1回20mgを1日2回経口投与した場合、有効血中濃度はほぼ24時間持続する¹⁾。



<参考> 分布^{2,3)}

ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄され、この時点で肝臓にはわずか0.4%以下が残存しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。授乳ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回3mg/kg静脈内投与した実験では血中濃度の1/2~1/4の濃度で乳汁中へ移行し、血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

■臨床成績

二重盲検比較試験を含めて、総計691例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである⁴⁾。

- 高血圧症：本態性高血圧症では573例中501例87.4%、腎性高血圧症では67例中57例85.1%の有効率を示している。また二重盲検比較試験により有用性が認められている。
- 狭心症：各種病型の狭心症でニフェジピンの軟カプセル剤を対照薬とした二重盲検比較試験により有用性が認められている。

■薬効薬理

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質であるCaの血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす。

- 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。
- 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血路の発達を促進し、また冠血管攣縮を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する。

- ATP, CP等高エネルギーリン酸化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める。
- 血管平滑筋の細胞内Ca過負荷による動脈壁へのCa沈着やアテローム性動脈硬化等の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する。

1. 血圧に及ぼす作用

- 本態性高血圧症及び腎性高血圧症患者11例に1回20mgを1日2回、9~23ヵ月間単独又は従来の治療薬に追加して経口投与した場合、収縮期及び拡張期血圧の平均値は投与前173.6/107.5 mmHgより投与後2週目には145.3/88.3 mmHg, 4週目には127.4/82.0 mmHgと有意に下降し、以後長期にわたり良好な血圧を維持する⁴⁾。
- 高血圧症患者21例に1回20mgを1日2回経口投与した場合、1日8回の血圧測定値の標準偏差と血圧日内較差からみた血圧日内変動の大きさには有意の変化を及ぼさず、1日の血圧日内変動のパターンにも大きな変化を及ぼさない⁶⁾。

2. 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5μg/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない⁹⁾。

3. 冠循環に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1~5μg/kgで、3μg/kgの場合、総冠血流量はほぼ100%増加する。また300μg/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する⁹⁾。
- 正常成犬に1日60mgを4~5ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の結紮1週間後における摘出心の冠動脈造影から冠動脈開吻合の数、口径の大きさともに有意に発達する⁹⁾。

4. 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に1, 3, 10μg/kgを静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ10, 20, 31%低下し、同時に心筋酸素消費量は8, 20, 30%減少する¹⁰⁾。
- 家兎に2mg/kgを1日2回、4~5日間あらかじめ皮下投与した後の摘出心では、左冠動脈結紮による90分間の虚血時及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化的リン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内のCa含量の増加が抑制される。また同時に心筋細胞内の高エネルギーリン酸化合物(ATP, CP)が保持される¹¹⁾。

5. 血管・臓器に及ぼす作用

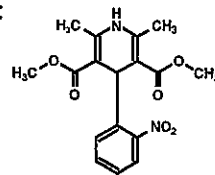
- 高血圧自然発症ラット(生後4週齢)に1日50~150mg/kgを5ヵ月間経口投与した実験では大動脈及び腸間膜動脈壁のCaの異常蓄積(Mönckeberg型動脈硬化症)は有意に抑制される¹²⁾。
- Dahl食塩感受性高血圧ラットに8%NaClを負荷し、ニフェジピン300ppmを6週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心、腎、腸間膜の動脈における内膜の肥厚や類線維壊死の発生を抑制するとともに修復する¹³⁾。

6. その他の作用

- 血小板
麻酔犬に1分間当たり4μg/kgを静脈内に持続投与した実験では、両側大腿動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での¹¹¹In標識自家血小板の沈着及び血小板沈着総数は有意に低下する¹⁴⁾。
- 房室伝導
麻酔開胸犬に総冠血流量を100%増加する用量の3μg/kgから10μg/kgを静脈内投与した実験では、in situ心臓の房室伝導は抑制されずむしろ軽度促進する。30μg/kgまで増量すると房室伝導時間と房室伝導系の機能不応期とともに延長するが、それぞれ約20, 30ミリ秒の延長にとどまり、何ら障害を及ぼさない¹⁵⁾。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: ニフェジピン (Nifedipine) JAN (Nifedipine INN)

化学名: Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式: C₁₇H₁₈N₂O₆

分子量: 346.33

融点: 172~175℃

性状: 本品は黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品は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。本品は光によって変化する。

■ 包装

錠剤

** 10mg PTP包装	100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)
	700錠(14錠×50)
	バラ包装 1,000錠
** 20mg PTP包装	100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)
	700錠(14錠×50)
	バラ包装 1,000錠

■ 主要文献

- 1) 浅田裕啓他: バイエル薬品社内資料[薬物動態] (1983)
- 2) Duhm, B. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22(1), 42(1972)
- 3) Duhm, B. et al.: バイエル薬品社内資料[ラットにおける乳汁排泄] (1971)
- 4) 阿部圭志他: *臨牀と研究*, 61(4), 261(1984)
- 5) 中村芳郎他: *臨牀と研究*, 60(6), 309(1983)
- 6) 栃久保修他: *薬理と治療*, 11(9), 393(1983)
- 7) Hayase, S. et al.: *Jpn. Circulation J.*, 35(8), 903(1971)
- 8) 橋本虎六他: *心臓*, 3(11), 1294(1971)
- 9) Kanazawa, T. et al.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 24(9), 1267(1974)
- 10) Vater, W.: In *Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium*, p.77(1975)
- 11) Nayler, W. G. et al.: *Am. J. Cardiol.*, 46, 242(1980)
- 12) Fleckenstein, A. et al.: In *Proceedings, 5th International Adalat® Symposium*, p.36(1983)
- 13) Kazda, S. et al.: In *Proceedings, 5th International Adalat® Symposium*, p.133(1983)
- 14) Pumphrey, C. W. et al.: *Am. J. Cardiol.*, 51(3), 591(1983)
- 15) Taira, N. et al.: In *Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium*, p.40(1975)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

**2010年8月改訂(第12版)
*2009年6月改訂

貯法：室温、気密容器に
保存
使用期限：外箱に表示

*
劇薬
処方せん医薬品[※]

持続性Ca拮抗剤(高血圧・狭心症治療剤)

アダラート[®]CR錠10mg
アダラート[®]CR錠20mg
アダラート[®]CR錠40mg

(ニフェジピン徐放錠)

日本標準商品分類番号 872171	
承認番号	10mg 21000AMZ00571
	20mg 21000AMZ00572
	40mg 21000AMZ00573
薬価収載	10mg 1998年6月
	20mg 1998年6月
	40mg 1998年6月
販売開始	10mg 1998年6月
	20mg 1998年6月
	40mg 1998年6月
再審査結果	10mg 2008年10月
	20mg 2008年10月
	40mg 2008年10月



Adalat[®]CR10 / Adalat[®]CR20 / Adalat[®]CR40

D1

■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。〕

■組成・性状

販売名	アダラートCR錠 10mg	アダラートCR錠 20mg	アダラートCR錠 40mg
成分・含量	1錠中、日局ニフェジピン10mg含有	1錠中、日局ニフェジピン20mg含有	1錠中、日局ニフェジピン40mg含有
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、ヒプロメロース、マクロゴール4000、酸化チタン		
	乳糖水和物	その他2成分	乳糖水和物
色・剤形	帯赤灰色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤褐色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)			
直径(mm)	9.2	7.1	8.1
厚さ(mm)	5.5	4.3	5.0
重さ(mg)	312	151	237

■効能・効果

- 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・用量

- 高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症：
通常、成人にはニフェジピンとして20～40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日10～20mgより投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。
- 狭心症、異型狭心症：
通常、成人にはニフェジピンとして40mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、最高用量は1日1回60mgとする。

■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〔更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流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。(「薬物動態」の項参照)〕
- (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。〕
- (7)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P-4503A4(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、 メチルドパ水 和物、ブラス 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ジゴキシシン	ジゴキシシンの血中濃度が上昇することがある。ジゴキシシン中毒症状(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P-450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P-450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
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P-450)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P-450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ことが考えられている。
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。

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。	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P-450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。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査での調査症例5,745例中639例(11.12%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は頭痛・頭重感159例(2.77%)、顔面潮紅・顔のほてり130例(2.26%)、動悸75例(1.31%)であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用(0.1%未満)

次のような副作用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)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。

4)意識障害：他のニフェジピン製剤で、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。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じた適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。

	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, γ -GTP上昇, Al-P上昇, LDH上昇	黄疸
腎臓	BUN上昇	クレアチニン上昇
循環器	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)	胸部痛, 頻脈, 頻尿, 発汗, 悪寒
**精神神経系	頭痛, めまい, 倦怠感	眠気, 不眠, 脱力感, 筋痙攣, 四肢しびれ感, 異常感覚, 振戦
**消化器	悪心・嘔吐, 便秘	上腹部痛, 下痢, 腹部不快感, 口渇, 胸やけ, 食欲不振, 鼓腸

	0.1~5%未満	0.1%未満
**過敏症	発疹, 掻痒	光線過敏症, 紫斑, 血管浮腫
口腔		歯肉肥厚
代謝異常		高血糖
**血液		血小板減少, 貧血, 白血球減少
**呼吸器		呼吸困難, 咳嗽, 鼻出血, 鼻閉
**その他		女性化乳房, 視力異常(霧視等), 眼痛, 筋肉痛, 関節痛, 関節腫脹, 勃起不全

5. 高齢者への投与

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、高血圧症の高齢者に使用する場合には低用量(10mg/日)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。

なお、国内で実施された臨床試験において、65歳以上の高齢者での副作用は206例中21例にみられた。75歳以上の高齢者での使用経験は少ないが、投与された19例のうち4例に副作用が認められた。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦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。[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

(2)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、胃洗浄若しくは催吐、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

(1)服用時：本剤は割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用させること。[割ったり、かみ砕いたりして服用すると、血中濃度が高くなり、頭痛、顔面潮紅等の副作用が発現しやすくなる可能性がある。]

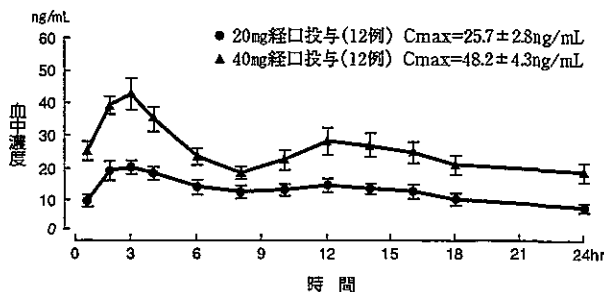
(2)薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

■薬物動態

吸収・排泄¹⁾

健康成人に20, 40mgを単回経口投与したときの血中未変化体濃度の推移は図のとおりである。

尿中には未変化体は検出されず、投与後60時間までに約60%が代謝物として排泄された。



軽～中等度の腎機能障害を伴う高血圧症患者に経口投与したとき、腎障害のない本態性高血圧症患者と比較してCmax及びAUCが約1.4倍であり、代謝物の尿中排泄がやや遅延した²⁾。

〈参考〉分布^{3,4)}

ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回1mg/kg経口あるいは静脈内投与した実験では、骨格筋よりも心筋に高濃度の放射活性が認められている。投与後2日以内に放射活性の97%以上が排泄され、この時点で肝臓にはわずか0.4%以下が残存しているに過ぎない。いずれの組織においてもニフェジピン又は代謝産物の選択的蓄積作用を示唆する所見は認められていない。授乳ラットに¹⁴C-ニフェジピンを1回3mg/kg静脈内投与した実験では血中濃度の1/2～1/4の濃度で乳汁中に移行し、血中濃度の低下とともに速やかに低下するのが認められる。

■臨床成績

二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである^{5,7)}。

1. 高血圧症, 腎実質性高血圧症, 腎血管性高血圧症

- 本態性高血圧症に対する有効率は89.8% (386/430)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。
- 腎実質性高血圧症に対する有効率は73.0% (27/37)、腎血管性高血圧症に対する有効率は77.8% (7/9)であった。

2. 狭心症, 異型狭心症

- 狭心症に対する有効率は73.4% (94/128)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。
- 異型狭心症に対する有効率は88.2% (45/51)であった。また、二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

3. 高齢者への投与

65歳以上の高齢者における有効例は、高血圧症で127/138例 (92.0%)、狭心症で51/69例 (73.9%)、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は21/206例 (10.2%)であった。75歳以上の高齢者での使用経験は少ないが、有効例は高血圧症で8/10例 (80.0%)、狭心症で6/8例 (75.0%)、臨床検査値異常を含めた副作用発現例は4/19例 (21.1%)で、頭痛、めまい、総コレステロールの上昇、AST (GOT)・ALT (GPT)・LDHの上昇が各1例にみられた。

■薬効薬理

ニフェジピンは筋の興奮収縮連関物質であるCaの血管平滑筋及び心筋細胞内への流入を抑制して、冠血管を拡張するとともに全末梢血管抵抗を減少させ、抗高血圧作用と心筋酸素需給バランスの改善作用をあらわす。

- 全身細動脈の拡張により全末梢血管抵抗を減少させ、安定かつ持続的な降圧作用をあらわす。また左室後負荷を軽減して心機能を改善する。
- 冠血管を持続的に拡張して冠循環を増強するとともに側副血行路の発達を促進し、また冠血管攣縮を抑制することにより、心筋虚血部への酸素供給を増加する。

- ATP, CP等高エネルギーリン酸化化合物の消費を抑制することにより、心臓のエネルギーバランスを改善し、低酸素状態に対する耐性を高める。
- 血管平滑筋の細胞内Ca過負荷による動脈壁へのCa沈着やアテローム性動脈硬化等の抑制並びに持続性高血圧に伴う血管病変の進展を抑制する。

1. 血圧に及ぼす作用

- 軽・中等症本態性高血圧症患者43例に1回20～40mgを1日1回、8週間経口投与した場合、収縮期及び拡張期血圧は投与前の169/101mmHgより、投与後2週目には149/89mmHg、4週目には143/88mmHg、6週目には144/86mmHg、8週目には141/85mmHgと、有意な降圧が認められている⁹⁾。
- 軽・中等症本態性高血圧症患者27例に1回20～40mgを1日1回経口投与した場合、血圧日内変動のパラメータである血圧の日内較差及び標準偏差に影響を及ぼすことなく、24時間にわたり有意な降圧が持続する⁹⁾。

2. 心・全身血行動態に及ぼす作用

麻酔開胸犬に5μg/kgを静脈内投与した実験では、投与3分後には平均血圧が著明に低下し、左室最大駆出速度の上昇を伴う心拍出量の増加と全末梢血管抵抗の減少がみられる。左室外部仕事及び心拍数は変化せず、また容量血管には有意の影響は認められない¹⁰⁾。

3. 冠循環に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に静脈内投与した実験では、総冠血流量を増加させる有効量は1～5μg/kgで、3μg/kgの場合、総冠血流量はほぼ100%増加する。また300μg/kgを経口投与した場合、総冠血流量は投与10分後から増加しはじめ、作用は2時間以上持続する¹¹⁾。
- 正常成犬に1日60mgを4～5ヵ月間あらかじめ毎日経口投与した実験では、左冠動脈前下行枝の結紮1週間後における摘出心の冠動脈造影から冠動脈吻合の数、口径の大きさともに有意に発達する¹²⁾。

4. 心筋エネルギー代謝及び酸素消費量に及ぼす作用

- 麻酔開胸犬に1, 3, 10μg/kgを静脈内投与した実験では、心拍数はほとんど変化せず、平均動脈圧はそれぞれ10, 20, 31%低下し、同時に心筋酸素消費量は8, 20, 30%減少する¹³⁾。
- 家兎に2mg/kgを1日2回、4～5日間あらかじめ皮下投与した後の摘出心では、左冠動脈結紮による90分間の虚血時及び虚血後30分間の再灌流時にみられる酸化リン酸化能の低下と心筋細胞ミトコンドリア内のCa含量の増加が抑制される。また同時に心筋細胞内の高エネルギーリン酸化化合物 (ATP, CP) が保持される¹⁴⁾。

5. 血管・臓器に及ぼす作用

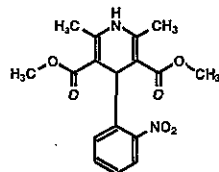
- 高血圧自然発症ラット (生後4週齢) に1日50～150mg/kgを5ヵ月間経口投与した実験では大動脈及び腸間膜動脈壁のCaの異常蓄積 (Mönckeberg型動脈硬化症) は有意に抑制される¹⁵⁾。
- Dahl食塩感受性高血圧ラットに8%NaClを負荷し、ニフェジピン300ppmを6週間経口投与した実験では、心臓の肥大及び心、腎、腸間膜の動脈における内膜の肥厚や類線維壊死の発生を抑制するとともに修復する¹⁶⁾。

6. その他の作用

- 血小板
麻酔犬に1分間当たり4μg/kgを静脈内に持続投与した実験では、両側大腿動脈に挿入したポリテトラフルオロエチレン人工血管での¹¹¹In標識自家血小板の沈着及び血小板沈着数は有意に低下する¹⁷⁾。
- 房室伝導
麻酔開胸犬に総冠血流量を100%増加する用量の3μg/kgから10μg/kgを静脈内投与した実験では、in situ心臓の房室伝導は抑制されずむしろ軽度促進する。30μg/kgまで増量すると房室伝導時間と房室伝導系の機能不応期はともに延長するが、それぞれ約20, 30ミリ秒の延長にとどまり、何ら障害を及ぼさない¹⁸⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ニフェジピン(Nifedipine)JAN (Nifedipine INN)

化学名：Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

分子式：C₁₇H₁₉N₂O₆

分子量：346.33

融点：172～175℃

性状：本品は黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。
本品は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。
本品は光によって変化する。

■包装

錠剤

10mg PTP包装 100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)
20mg PTP包装 100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50),
700錠(14錠×50)
バラ包装 500錠
40mg PTP包装 100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50),
700錠(14錠×50)
バラ包装 500錠

■主要文献

- 1) 中道 昇他：薬理と治療, 23(Suppl.2), 7(1995)
- 2) 島本和明他：薬理と治療, 23(Suppl.2), 173(1995)
- 3) Duhm, B. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 22(1), 42(1972)
- 4) Duhm, B. et al. : バイエル薬品社内資料[ラットにおける乳汁排泄](1971)
- 5) 石井當男他：薬理と治療, 25(7), 121(1997)
- 6) 加藤和三他：薬理と治療, 25(7), 195(1997)
- 7) 加藤和三他：薬理と治療, 25(7), 227(1997)
- 8) 石井當男他：薬理と治療, 25(7), 69(1997)
- 9) 石井當男他：薬理と治療, 25(7), 81(1997)
- 10) Hayase, S. et al. : *Jpn. Circulation J.*, 35(8), 903(1971)
- 11) 橋本虎六他：心臓, 3(11), 1294(1971)
- 12) Kanazawa, T. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 24(9), 1267(1974)
- 13) Vater, W. : In Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium, p.77(1975)
- 14) Nayler, W. G. et al. : *Am. J. Cardiol.*, 46, 242(1980)
- 15) Fleckenstein, A. et al. : In Proceedings, 5th International Adalat® Symposium, p.36(1983)
- 16) Kazda, S. et al. : In Proceedings, 5th International Adalat® Symposium, p.133(1983)
- 17) Pumphrey, C. W. et al. : *Am. J. Cardiol.*, 51(3), 591(1983)
- 18) Taira, N. et al. : In Proceedings, 2nd International Adalat® Symposium, p.40(1975)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



※※2010年10月改訂（第13版：社名変更等に伴う改訂）
 ※2010年8月改訂

A32-1

日本標準商品分類番号
872171

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン持続性製剤

セパミット®-Rカプセル10

セパミット®-Rカプセル20

劇薬

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

貯法：防湿、室温保存

※※使用期間：3年

使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。

SEPAMIT®-R Capsules 10, 20

ニフェジピンカプセル

	Rカプセル10	Rカプセル20
承認番号	16100AMZ03456000	16300AMZ00536000
薬価収載	1986年11月	1988年6月
販売開始	1986年12月	1988年9月
再審査結果	1991年3月	



【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。〕

【組成・性状】

1. 組成

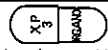
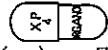
1カプセル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
セパミット®-Rカプセル10	日局ニフェジピン 10.0mg	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
セパミット®-Rカプセル20	日局ニフェジピン 20.0mg	カプセル本体：黄色5号、ラウリル硫酸ナトリウム

2. 性状

セパミット®-Rカプセル10：硬カプセル（キャップ濃いだい色、ボディだいだい色）

セパミット®-Rカプセル20：硬カプセル（キャップ濃いだい色、ボディだいだい色）

販売名	識別コード	外形等
セパミット®-Rカプセル10	XP3 ORGANON	 重さ(mg)・号数 170・4号
セパミット®-Rカプセル20	XP4 ORGANON	 重さ(mg)・号数 325・2号

【効能・効果】

本態性高血圧症、腎性高血圧症
狭心症

【用法・用量】

1. 本態性高血圧症、腎性高血圧症に使用する場合
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。
2. 狭心症に使用する場合
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。

【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。〕¹⁾
- (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。〕²⁾
- (7) 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³⁾。
- (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。
β遮断剤 アテノロール アセプロロール塩酸塩 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。
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、作用が減弱されることがある。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。	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。
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。

※4. 副作用

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。

- (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 ²⁾		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇	黄疸
腎臓 ²⁾	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)	胸部痛 ²³⁾ 、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、倦怠感	眼気、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 ²⁴⁾ 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ
過敏症 ²⁵⁾	光線過敏症 ²⁶⁾ 、紫斑、血管浮腫	発疹、そう痒	
口腔 ²⁷⁾			歯肉肥厚
代謝異常 ²⁸⁾	高血糖		
血液 ²⁹⁾	血小板減少、貧血、白血球減少		
呼吸器	呼吸困難 ³⁰⁾ 、咳嗽、鼻出血、鼻閉		
その他	女性化乳房 ³¹⁾ 、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〔動物実験で催奇形作用が報告されている〕。
- (2) 授乳中の婦人に投与すること避け、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

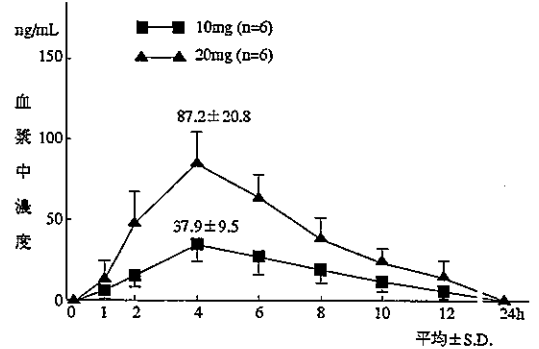
- (1) 服用時：本剤をかみ砕いて服用しないこと。
- (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている〕。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度⁵⁾

健康成人に本剤を経口投与したときのニフェジピン血漿中濃度は図のとおりであり、緩徐な立ち上がり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。



2. 排泄⁵⁾

本剤は主として尿中へまた一部は糞中へ排泄される。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。

【臨床成績】

1. 臨床効果

二重盲検比較試験を含む907例の高血圧症及び狭心症の患者について行われた臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

(1) 高血圧症⁶⁻¹⁰⁾

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は80.4% (366例/455例)であった。本態性高血圧症を対象とした二重盲検試験では、1回10~20mgを1日2回投与し、本剤の臨床的有用性が認められた。

(2) 狭心症¹¹⁻¹⁵⁾

一般臨床試験での有効率は75.5% (142例/188例)であった。二重盲検試験では、1回20mgを1日2回投与し、本剤の臨床的有用性が認められた。

【薬効薬理】

ニフェジピンは血管平滑筋に直接作用し、細胞内へのCa²⁺の流入を抑制することにより血管拡張作用を発現する。

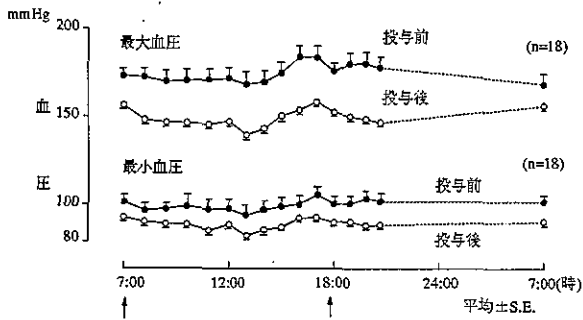
1. 血圧降下作用

(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対しても速やかな、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¹⁶⁾⁷⁾。

(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¹⁸⁾。

(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¹⁹⁾。

(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²⁰⁾。



- (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²¹⁾。
- (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²²⁾。

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^{21,22)}。
- (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²³⁾。
- (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²⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

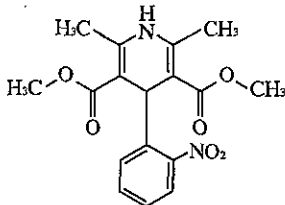
一般名：ニフェジピン (Nifedipine)

化学名：Dimethyl 2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylate

分子式：C₁₇H₁₈N₂O₆

分子量：346.33

構造式：



性状：黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。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。光によって変化する。

融点：172~175°C

【包装】

セバミット®-Rカプセル10： 100カプセル(PTP10カプセル×10)
 : 1,000カプセル(PTP10カプセル×100)
 : 1,000カプセル(プラスチック容器)
 : 2,800カプセル(PTP14カプセル×200)

セバミット®-Rカプセル20： 100カプセル(PTP10カプセル×10)
 : 1,000カプセル(PTP10カプセル×100)
 : 1,000カプセル(プラスチック容器)

【主要文献】

- 1) Kleinbloesem, C. H., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 40, 21 (1986)
- 2) Elkayam, U., et al. : Circulation 82, 1954 (1990)
- 3) Bursztyrn, M., et al. : Arch. Intern. Med. 146, 397 (1986)
- 4) Zenarola, P., et al. : Dermatologica 182, 196 (1991)
- 5) 小川暢也ほか：医学と薬学 12, 643 (1984)

- 6) 国府達郎ほか：診療と新薬 21, 2287 (1984)
- 7) 梶原長雄ほか：臨床と研究 62, 1592 (1985)
- 8) 国府達郎ほか：医学のあゆみ 132, 894 (1985)
- 9) 西崎良知ほか：新薬と臨床 34, 219 (1985)
- 10) 堺 幹太ほか：医学と薬学 13, 163 (1985)
- 11) 水野 康ほか：新薬と臨床 34, 73 (1985)
- 12) 小田島秀夫ほか：医学と薬学 12, 1833 (1984)
- 13) 戸嶋裕徳ほか：臨床と研究 62, 568 (1985)
- 14) 神原啓文ほか：薬理と治療 13, 2231 (1985)
- 15) 梶原長雄：薬理と治療 13, 857 (1985)
- 16) Ishii, H., et al. : Eur. J. Pharmacol. 64, 21 (1980)
- 17) Morita, T., et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32, 1047 (1982)
- 18) Kubo, T., et al. : J. Pharmacobio-Dyn. 4, 294 (1981)
- 19) 小川明男ほか：医学と薬学 11, 187 (1984)
- 20) 増山善明ほか：基礎と臨床 18, 4551 (1984)
- 21) 森田富範ほか：基礎と臨床 13, 2879 (1979)
- 22) 原田篤実ほか：基礎と臨床 19, 1105 (1985)
- 23) 森田富範ほか：基礎と臨床 12, 3041 (1978)
- 24) Morita, T., et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32, 1053 (1982)
- 25) 外畑 巖ほか：臨床薬理 16, 735 (1985)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

M S D株式会社 カスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間>9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

※※製造販売元

M S D 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12



※※2010年10月改訂 (第12版:社名変更等に伴う改訂)
 ※2010年8月改訂

A33-1

日本標準商品分類番号
872171

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン固溶体製剤

剤薬
 処方せん医薬品:注意-医師等の処方せん
 により使用すること

セパミット®細粒1%

承認番号	21900AMX01456000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1981年9月
効能追加	1986年6月

貯法:遮光、室温保存
 ※※使用期間:5年
 使用期限:包装に表示の使用期限内
 に使用すること

SEPAMIT® Fine Granules 1%
 ニフェジピン細粒



【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。]
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。]

【組成・性状】

1. 組成

細粒 1g中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
セパミット®細粒 1%	日局ニフェジピン 10mg	D-マンニトール、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、その他 1成分

2. 性状

セパミット®細粒 1%:黄色細粒

【効能・効果】

本態性高血圧症、腎性高血圧症
 狭心症

【用法・用量】

ニフェジピンとして1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。

【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。]¹⁾
- (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。]²⁾
- (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³⁾。
- (2) まれに過度の血圧低下を起し、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 アセプロロール塩酸塩 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。
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、作用が減弱されることがある。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。	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。
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。

※4. 副作用⁽⁴⁻¹¹⁾

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 ²⁾ 、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、倦怠感	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 ²⁾ 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ
過敏症 ²⁾	光線過敏症 ²⁾ 、紫斑、血管浮腫	発疹、そう痒	
口腔 ²⁾			歯肉肥厚
代謝異常 ²⁾	高血糖		
血液 ²⁾	血小板減少、貧血、白血球減少		
呼吸器	呼吸困難 ²⁾ 、咳嗽、鼻出血、鼻閉		
その他	女性化乳房 ²⁾ 、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〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕。
- (2) 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

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

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¹³⁾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¹⁴⁾がある。

【薬物動態】

健常男子6例にセバミット細粒(ニフェジピンとして10mg)を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与30分後で最高値120.2ng/mLに達し、その後、半減期約90分で血中より消失した。また、投与量の約70%が24時間以内に尿中に排泄された¹⁵⁾。

【臨床成績】

1. 本態性高血圧症⁶⁻⁷⁾

本態性高血圧症患者を対象とし、セバミット細粒を1.5~3.0g/日、1日3回経口投与した一般臨床試験において有意の降圧効果を認め、本剤の有用性が認められた。

2. 狭心症⁸⁻¹⁰⁾

狭心症患者を対象とし、セバミット細粒を1.5~3.0g/日、1日3回経口投与した一般臨床試験において、本剤の種々の狭心症に対する有用性が認められた。

【薬効薬理】

ニフェジピンは血管平滑筋に直接作用し、細胞内へのCa²⁺の流入を抑制することにより血管拡張作用を発現する。

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対しても速やかな、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^{16,17)}。
- (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¹⁸⁾。
- (3) 高血圧症患者に対して本剤10mgを経口投与したところ、投与15分後の測定で有意な降圧作用がみられ、投与30分後に最大効果を示すような速効性降圧作用が認められた¹⁹⁾。
- (4) 本態性高血圧症患者に対して、本剤を1日3回(1回5~10mg)長期間経口投与したところ、降圧作用の減弱は認められなかった⁴⁾。
- (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²⁰⁾。

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^{20,21)}。
- (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²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

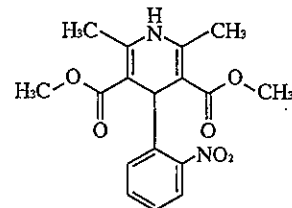
一般名：ニフェジピン (Nifedipine)

化学名：Dimethyl 2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylate

分子式：C₁₇H₁₉N₂O₆

分子量：346.33

構造式：



性状：黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。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。光によって変化する。

融点：172～175℃

※※【取扱い上の注意】

本剤を容器から取り出して調剤する場合には、光に不安定であるため、できるだけ光にあてないよう注意すること。

【包装】

セパミット[®]細粒1%：250g（プラスチック容器）
600g（SP1.0g×600包）

【主要文献】

- 1) Kleinbloesem, C. H., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. **40**, 21 (1986)
- 2) Elkayam, U., et al. : Circulation **82**, 1954 (1990)
- 3) Bursztyjn, M., et al. : Arch. Intern. Med. **146**, 397 (1986)
- 4) 中村 仁ほか：呼吸と循環 **31**, 549 (1983)
- 5) 荒川正昭ほか：臨床と研究 **59**, 1334 (1982)
- 6) 斉藤 博ほか：臨床成人病 **12**, 2421 (1982)
- 7) 本岡龍彦ほか：診療と新薬 **18**, 1655 (1981)
- 8) 河合忠一ほか：臨床と研究 **58**, 989 (1981)
- 9) 豊嶋英明ほか：治療 **63**, 2349 (1981)
- 10) 鈴木典夫ほか：臨床と研究 **59**, 2022 (1982)
- 11) 増山善明ほか：診療と新薬 **19**, 69 (1982)
- 12) Zenarola, P., et al. : Dermatologica **182**, 196 (1991)
- 13) Furberg, C.D., et al. : Circulation **92**, 1326 (1995)
- 14) Pahor, M., et al. : J. Am. Geriatr. Soc. **43**, 1191 (1995)
- 15) 薬物動態(社内資料)
- 16) Ishii, H., et al. : Eur. J. Pharmacol. **64**, 21 (1980)
- 17) Morita, T., et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. **32**, 1047 (1982)
- 18) Kubo, T., et al. : J. Pharmacobio-Dyn. **4**, 294 (1981)
- 19) 川崎 武ほか：医学と薬学 **6**, 1339 (1981)
- 20) 森田富範ほか：基礎と臨床 **13**, 2879 (1979)
- 21) 森田富範ほか：基礎と臨床 **12**, 3041 (1978)
- 22) Morita, T., et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. **32**, 1053 (1982)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD株式会社 カスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）

※※製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12



※※2011年1月改訂 (第14版)
 ※2010年10月改訂

A26-1

日本標準商品分類番号
 872171

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン持続性製剤

承認番号	21900AMX01707000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1992年2月

劇薬
 処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

セバミット®-R細粒2%

貯法：遮光、室温保存
 ※使用期間：3年
 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

SEPMIT®-R Fine Granules 2%
 ニフェジピン細粒



【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。]

【組成・性状】

1. 組成

細粒 1g中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
セバミット®-R細粒2%	日局ニフェジピン 20.0mg	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、合成ケイ酸アルミニウム、その他1成分

2. 性状

セバミット®-R細粒2%：黄色細粒

【効能・効果】

本態性高血圧症
 狭心症

【用法・用量】

1. 本態性高血圧症に使用する場合

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

2. 狭心症に使用する場合

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

【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。]¹⁾
- (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。]²⁾
- (7) 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³⁾。
- (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。
β遮断剤 アテノロール アセプロロール塩酸塩 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。
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、作用が減弱されることがある。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	本剤の持効性がそく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。
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。

4. 副作用

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・ほせ(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。

(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 ⁽²⁾		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇	黄疸
腎臓 ⁽²⁾	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 ⁽²⁾ 、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、倦怠感	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 ⁽²⁾ 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ
過敏症 ⁽²⁾	光線過敏症 ⁽⁴⁾ 、紫斑、血管浮腫	発疹、そう痒	
口腔 ⁽²⁾			歯肉肥厚
代謝異常 ⁽²⁾	高血糖		
血液 ⁽²⁾	血小板減少、貧血、白血球減少		
呼吸器	呼吸困難 ⁽²⁾ 、咳嗽、鼻出血、鼻閉		
その他	女性化乳房 ⁽²⁾ 、眼痛、筋肉痛、関節痛、関節腫脹、勃起不全		視力異常(霧視等)

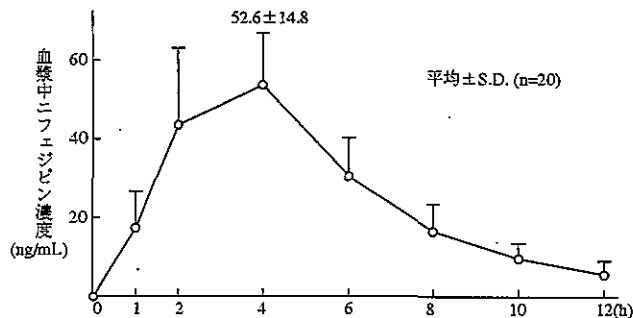
注) 投与を中止すること。

- 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)〕。
- 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦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〔動物実験で催奇形作用が報告されている〕。
(2) 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〕。
- 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。
- 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。
- 適用上の注意
(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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人に本剤(ニフェジピンとして10mg)を食後経口投与したときのニフェジピン血漿中濃度は、図のとおりであり、緩徐な立ちあがり持続性が認められた。⁹⁾



2. 排泄

本剤は主として尿中へまた一部は糞中へ排泄される。尿中への排泄率は20mg投与後24時間までに60%であり、大部分が酸化・加水分解された代謝物であった。⁹⁾

【臨床成績】

1. 臨床効果

二重盲検比較試験を含む207例の本態性高血圧症及び狭心症の患者について行われた臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

(1) 本態性高血圧症^{7~9)}

本態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は85.9% (67例/78例)であった。本態性高血圧症を対象にした二重盲検比較試験では、1回10~20mgを1日2回投与し、本剤の臨床的有用性が認められた。

(2) 狭心症^{10,11)}

一般臨床試験での有効率は63.3% (31例/49例)であった。

【薬効薬理】

ニフェジピンは血管平滑筋に直接作用し、細胞内へのCa²⁺の流入を抑制することにより血管拡張作用を発現する。

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に経口投与したところ、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^{12,13)}。

(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¹⁴⁾。

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^{15,16)}。

(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¹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

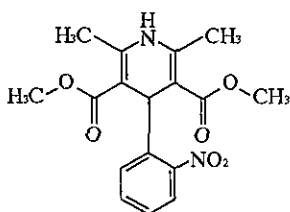
一般名：ニフェジピン (Nifedipine)

化学名：Dimethyl 2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylate

分子式：C₂₇H₃₅N₂O₄

分子量：346.33

構造式：



性状：黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。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。光によって変化する。

融点：172~175℃

※※【取扱い上の注意】

本剤を容器から取り出して調剤する場合には、光に不安定であるため、できるだけ光にあてないように注意すること。

【包装】

セパミット®-R細粒2%： 300g (プラスチック容器)
300g (SP 0.5g×600包)
450g (SP 0.75g×600包)
600g (SP 1.0g×600包)

【主要文献】

- 1) Kleinbloesem, C. H., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 40, 21 (1986)
- 2) Elkayam, U., et al. : Circulation 82, 1954 (1990)
- 3) Bursztyjn, M., et al. : Arch. Intern. Med. 146, 397 (1986)
- 4) Zenarola, P., et al. : Dermatologica 182, 196 (1991)
- 5) ニフェジピンの血漿中濃度(社内資料)
- 6) ニフェジピンの尿中代謝物(社内資料)
- 7) 額田忠篤ほか：医学と薬学 24, 1335 (1990)
- 8) 梶原長雄ほか：医学と薬学 20, 1143 (1988)
- 9) 額田忠篤ほか：基礎と臨床 22, 4959 (1988)
- 10) 梶原長雄ほか：医学と薬学 20, 1133 (1988)
- 11) 北島 顕ほか：基礎と臨床 22, 4943 (1988)
- 12) Ishii, H., et al. : Eur. J. Pharmacol. 64, 21 (1980)
- 13) Morita, T., et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 32, 1047 (1982)
- 14) Kubo, T., et al. : J. Pharmacobio-Dyn. 4, 294 (1981)
- 15) 森田富範ほか：基礎と臨床 13, 2879 (1979)
- 16) 森田富範ほか：基礎と臨床 12, 3041 (1978)
- 17) Morita, T., et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 32, 1053 (1982)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961
保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962
<受付時間>9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

※製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12