



\*2016年11月改訂（第2版）  
2016年10月作成

日本標準商品分類番号
872171

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

カルシウム拮抗剤・ニフェジピン持効性製剤

日本薬局方 ニフェジピン腸溶細粒

**セパミット®-R細粒2%**

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

貯法：遮光保存、室温保存、気密容器

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 Fine Granules 2%

**【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〕

**【組成・性状】**

販売名	セパミット®-R 細粒2%
成分・含量 (1g中)	ニフェジピン 20.0mg
添加物	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
色・剤形	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〕<sup>1)</sup>
- (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〕<sup>2)</sup>
- (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<sup>3)</sup>。
- (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 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、作用が减弱することがある。 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	本剤の持効性がそこ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。	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

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。

##### (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)、 $\gamma$ -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 <sup>注)</sup>		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇	黄疸
腎 臓 <sup>注)</sup>	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 <sup>注)</sup> 、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 <sup>注)</sup> 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ
過 敏 症 <sup>注)</sup>	光線過敏症 <sup>4)</sup> 、紫斑、血管浮腫	発疹、そう痒	
口 腔 <sup>注)</sup>			歯肉肥厚
代謝異常 <sup>注)</sup>	高血糖		
血 液 <sup>注)</sup>	血小板減少、貧血、白血球減少		
呼 吸 器	呼吸困難 <sup>注)</sup> 、咳嗽、鼻出血、鼻閉		
そ の 他	女性化乳房 <sup>注)</sup> 、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にのみ投与すること。[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、血圧等を注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

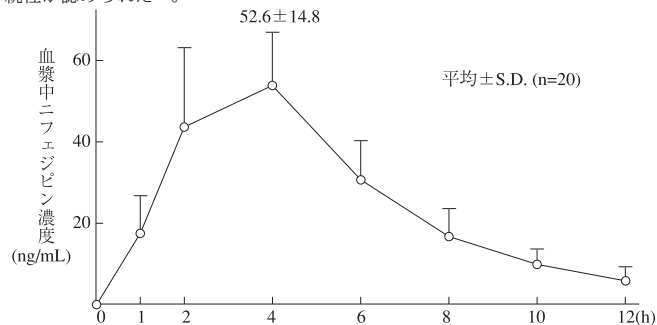
(1) 服用時：本剤をかみ砕いて服用しないこと。

(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、緩徐な立ち上がりと持続性が認められた<sup>5)</sup>。



### 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<sup>6)</sup>。

## 【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

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<sup>7~9)</sup>。

#### (2) 狭心症

一般臨床試験での有効率は 63.3% (31 例/49 例) であった<sup>10, 11)</sup>。

## 【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 Ca<sup>2+</sup> 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<sup>12, 13)</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>14)</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>15, 16)</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>17)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

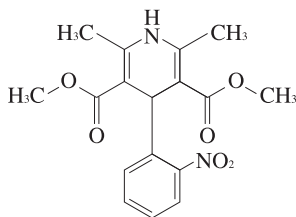
一般名：ニフェジピン (Nifedipine)

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

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

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】

セバミット®-R 細粒 2%：300g (プラスチック容器)

300g (SP0.5g × 600包)

450g (SP0.75g × 600包)

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) Bursztyn, 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) 北畠 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ください。

日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室

〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号

TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172