

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

平成19年5月

トワラートCR錠10mg
トワラートCR錠20mg
トワラートCR錠40mg

《ニフェジピンCR錠》

東和薬品株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたのでご案内申し上げます。
今後のご使用に際しまして下記内容にご留意下さいますようお願い申し上げます。
なお、今回改訂の新添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要
しますので、あらかじめご承知おき下さい。

1. 使用上の注意改訂内容（裏面に改訂後の「使用上の注意」を記載しておりますので、併せてご参照下さい。）

自主改訂（_____：点線部）

改訂箇所	改訂内容（下線部改訂箇所）
「相互作用・併用注意」	
追記	キヌプリスチン・ダルホプリスチン〔臨床症状・措置方法：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。機序・危険因子：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。〕
改訂	リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン〔臨床症状・措置方法：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。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。〕
「副作用・その他の副作用」	
改訂	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、けん怠感、眠気、不眠、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感、振戦 その他：女性化乳房、視力異常（霧視等）、筋肉痛、関節痛、勃起不全

2. 解 説

1) 「相互作用・併用注意」の項：キヌプリスチン・ダルホプリスチン

キヌプリスチン・ダルホプリスチンとニフェジピンの併用により、ニフェジピンの血中濃度が上昇したとの報告があり、ニフェジピン製剤の海外 CCDS に相互作用のある薬剤として記載されています。併用により、本剤の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下等を招く可能性があることからキヌプリスチン・ダルホプリスチンを記載し、注意喚起いたしました。

既に、キヌプリスチン・ダルホプリスチンの国内添付文書には「相互作用・併用注意」の項にニフェジピンが記載されています。

<参考文献>

Ballow, C. H., et al.:38th Annual ICAAC Abstract 1998;24

2) 「相互作用・併用注意」の項：カルバマゼピン

カルバマゼピンは CYP3A4 の誘導作用が知られており、ニフェジピン製剤の海外 CCDS に相互作用の可能性のある薬剤として記載されています。

併用により、ニフェジピンの有効血中濃度が得られず、血圧上昇や狭心症の悪化等を起こす可能性があることから、カルバマゼピンを「相互作用・併用注意」の項に記載し、注意喚起いたしました。

3) 「副作用・その他の副作用」の項

ニフェジピン製剤において「悪寒」「振戦」「筋肉痛」「関節痛」「勃起不全」の国内症例が集積されており、海外の CCDS にもこれらが記載されていることから、「循環器」の項に「悪寒」を、「精神神経系」の項に「振戦」を、「その他」の項に「筋肉痛」「関節痛」、「勃起不全」をそれぞれ記載し、注意喚起いたしました。

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
 現行のとおり

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

現行のとおり

2. 重要な基本的注意

現行のとおり

3. 相互作用

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 塩酸ブラゾシン 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 塩酸アセプロロール 塩酸プロプラノロール等	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。	発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムが

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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。	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、 <u>カルバマゼピン</u> 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、 <u>カルバマゼピン</u> 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	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

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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。	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。
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。
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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用（頻度不明）

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、適切な処置を行うこと。

	頻度不明
肝臓 ^{注)}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、A1-P上昇、LDH上昇、黄疸
腎臓 ^{注)}	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 ^{注)} 、頻脈、頻尿、発汗、 <u>悪寒</u>
精神神経系	頭痛、めまい、けん怠感、眠気、不眠、脱力感、筋痙攣、四肢しびれ感、 <u>振戦</u>
消化器	悪心・嘔吐、便秘、上腹部痛 ^{注)} 、下痢、腹部不快感、口渇、胸やけ、食欲不振
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒、光線過敏症、紫斑
口腔 ^{注)}	歯肉肥厚
代謝異常 ^{注)}	高血糖
血液 ^{注)}	血小板減少、貧血
呼吸器	呼吸困難 ^{注)} 、咳嗽
その他	女性化乳房 ^{注)} 、視力異常(霧視等)、 <u>筋肉痛</u> 、 <u>関節痛</u> 、 <u>勃起不全</u>

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

現行のとおり

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

現行のとおり

7. 小児等への投与

現行のとおり

8. 過量投与

現行のとおり

9. 適用上の注意

現行のとおり

10. その他の注意

現行のとおり