

使用上の注意改訂のお知らせ

2011年7月

東和薬品株式会社

持続性Ca拮抗剤－高血圧・狭心症治療剤－

トーフラートL錠10mg
トーフラートL錠20mg

《ニフェジピン徐放錠》

トーフラートCR錠10mg
トーフラートCR錠20mg
トーフラートCR錠40mg

《ニフェジピンCR錠》

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。
なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要する場合がございますので、
今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容

改訂後（下線部改訂）	改訂前																								
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) (省略：現行のとおり)</p> <p>2) 妊婦(妊娠20週未満)又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>3) (省略：現行のとおり)</p>	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1) (省略)</p> <p>2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p> <p>3) (省略)</p>																								
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">薬剤名等</th> <th style="width: 35%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td>硫酸マグネシウム水和物(注射剤)</td> <td>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)</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(省略：現行のとおり)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(省略：現行のとおり)			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。	(省略：現行のとおり)			<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">薬剤名等</th> <th style="width: 35%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 40%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(記載なし)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(省略)			(記載なし)			(省略)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
(省略：現行のとおり)																									
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。																							
(省略：現行のとおり)																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
(省略)																									
(記載なし)																									
(省略)																									
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦(妊娠20週未満)又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[動物実験において、<u>催奇形性及び胎児毒性</u>が報告されている。]</p> <p>2) 妊娠20週以降の妊婦に投与する場合には、<u>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。</u>[<u>妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。</u>]</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[動物実験で催奇形性作用が報告されている。]</p> <p>(記載なし)</p>																								

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p><u>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。〕</u></p> <p>3) <u>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。〕</u></p> <p>4) (省略：現行の 2)のとおり)</p>	<p>(記載なし)</p> <p>2) (省略)</p>

3 ページ以降に改訂後の「使用上の注意」を記載しておりますので、併せてご参照ください。

2. 改訂理由(自主改訂)

「妊婦」については従来「禁忌」とされていましたが、今回、厚生労働省で検討された結果、妊娠 20 週以降の妊婦については「禁忌」から外れることとなり、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとされ、投与に際しての注意を追記しました。妊娠 20 週未満の妊婦については、従来通り「禁忌」です。

これにあわせて、硫酸マグネシウム注射剤との相互作用についても追記いたしました。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報（D S U）No. 201（2011 年 7 月）に掲載される予定です。

■使用上の注意（改訂項目のみ記載）

【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女性（「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。〕

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

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 ブラゾシン塩酸塩 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジルチアゼム	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量又はジルチアゼムの投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、ジルチアゼムが本剤の肝代謝（チトクローム 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、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。

■使用上の注意（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
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。
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。	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
現行のとおり

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

1) 妊婦（妊娠 20 週未満）又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている。]

2) 妊娠 20 週以降の妊婦に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

投与に際しては、最新の関連ガイドライン等を参照しつつ、急激かつ過度の血圧低下とならないよう、長時間作用型製剤の使用を基本とし、剤形毎の特徴を十分

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

3) 硫酸マグネシウム水和物の注射剤を併用する場合には、血圧等を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) 授乳中の女性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
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